

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**«ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ
ΒΛΑΒΗΣ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΚΑΙ
ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΑΘ. ΛΟΖΟΣ

ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2020

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία κατάθεσης αιτήσεως υποψηφίου: 10/3/2006

Ημερομηνία έγκρισης και ορισμού Συμβουλευτικής Τριμελούς Επιτροπής: 5/7/2006

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΚΩΝ/ΝΟΣ ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ, Καθηγητής ΕΚΠΑ
2. ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ ΠΑΤΣΟΥΡΗΣ, Καθηγητής ΕΚΠΑ
3. ΧΡΗΣΤΟΣ ΡΟΚΚΑΣ, Αν. Καθηγητής ΕΚΠΑ

Ημερομηνία κατάθεσης θέματος διατριβής: 17/10/2006

Ημερομηνία έγκρισης θέματος διατριβής: 31/10/2006

Ημερομηνία πρότασης ορισμούς Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής: 31/7/2013

Ημερομηνία ορισμού Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής: 9/9/2013

Ημερομηνία τροποποίησης Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

(Αριθμός Πρωτ. 192003053): 8/7/2020

Ημερομηνία Παρουσιάσεως Διατριβής: 22/10/2020

ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

1. ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΔΟΥΓΕΝΗΣ, Καθηγητής ΕΚΠΑ
2. ΚΩΝ/ΝΟΣ ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ, Καθηγητής ΕΚΠΑ
3. ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ ΠΑΤΣΟΥΡΗΣ, Καθηγητής ΕΚΠΑ
4. ΙΩΑΝΝΗΣ ΡΙΖΟΣ, Καθηγητής ΕΚΠΑ
5. ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΚΙΣΗΣ, Καθηγητής ΕΚΠΑ
6. ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΟΥΜΠΟΥΛΗΣ, Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ
7. ΑΝΔΡΕΑΣ ΛΑΖΑΡΗΣ, Αναπλ. Καθηγητής ΕΚΠΑ

ΕΘΜΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ
ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ· ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗ·
ΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΩΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-
ΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΧΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΗΛΑΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓ-
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΨΕΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ
ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜ-
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠΙ ΨΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΡΑΨΗΣΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΕΕΙΝ.
ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙ-
ΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΝΟΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΞΙΩΣ
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ
ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΟΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ
ΠΡΗΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΞΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ
ΕΠ΄ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙ-
ΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ
ΔΟΥΛΩΝ. Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ
ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑ-
ΛΕΙΣΘΑΙ ΕΣΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙ-
ΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ
ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑ-
ΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ·
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΟΡΚΟΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΘΕΑΣ, ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΣ ΑΥΤΟΥΣ ΩΣ ΜΑΡΤΥΡΑΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΗΣΩ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΑΥΤΗΝ ΕΔΩ ΤΗΝ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ. ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΜΕΝ ΕΚΕΙΝΟΝ, Ο ΟΠΟΙΟΣ ΜΕ ΕΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΙΣΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΜΩ ΚΟΙΝΩΝΟΝ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΒΟΗΘΩ ΟΤΑΝ ΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΕΙΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΝ ΑΝΑΓΚΗΝ, ΚΑΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΚΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ. ΕΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗΝ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ, ΘΑ ΠΑΡΕΧΩ ΔΕ ΣΥΜΒΟΥΛΑΣ, ΕΙΔΙΚΑ ΠΡΟΦΟΡΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΥΠΟΛΟΙΠΟΥΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΜΑΘΗΤΑΣ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΚΑΙ ΕΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙ ΕΙΝΑΙ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΔΩΣΕΙ ΟΡΚΟΝ ΣΥΜΦΩΝΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟΝ ΝΟΜΟΝ, ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ ΔΕ ΑΛΛΟΝ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ ΔΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΝ ΑΓΩΓΗΝ ΠΡΟΣ ΩΦΕΛΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ. ΘΑ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΩ ΔΕ ΒΛΑΒΗΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΔΙΚΙΑΝ, ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΝ ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΕΑΝ ΜΟΥ ΖΗΤΗΘΗ, ΚΑΙ ΟΥΤΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΟΙΑΥΤΗΝ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΩΣ ΑΥΤΟΣ ΟΥΤΕ ΕΙΣ ΕΓΚΥΟΝ ΓΥΝΑΙΚΑ ΘΑ ΔΩΣΩ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟΝ ΦΑΡΜΑΚΟΝ, ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΩ ΔΕ ΤΟΝ ΒΙΟΝ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΡΟΠΟΝ ΑΓΝΩΝ ΚΑΙ ΣΥΜΦΩΝΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΘΕΙΟΝ ΝΟΜΟΝ, ΑΚΟΜΗ ΔΕ ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩ ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΛΙΘΙΑΣΙΝ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΠΕΜΠΩ ΕΙΣ ΑΝΔΡΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥΣ, ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΔΙΑ ΤΟ ΕΡΓΟΝ ΤΟΥΤΟ. ΕΙΣ ΟΣΑΣ ΔΕ ΟΙΚΙΑΣ ΜΕΤΑΒΑΙΝΩ, ΘΑ ΕΙΞΕΡΧΟΜΑΙ ΠΡΟΣ ΒΟΗΘΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ, ΑΠΕΧΩΝ ΠΑΣΗΣ ΕΚΟΥΣΙΑΣ ΑΔΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΑΛΛΗΣ ΔΙΑΦΘΟΡΑΣ ΚΑΙ ΣΑΡΚΙΚΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΜΕΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ Η ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΝ Η ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΝ ΜΟΥ ΜΕΤΑ ΤΩΝ ΑΛΛΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΕΙΣ ΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΝ ΤΟΥΣ ΖΩΗΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΘΟΥΝ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ, ΘΑ ΚΡΑΤΩ ΜΥΣΤΙΚΑ, ΠΙΣΤΕΥΩΝ ΟΤΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΡΡΗΤΑ. ΕΦ' ΟΣΟΝ ΜΕΝ ΛΟΙΠΟΝ ΤΗΡΩ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΑΠΟΛΑΥΩ ΚΑΙ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ, ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟΣ ΕΞΑΕΙ ΑΠΟ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ· ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΤΟΥΤΩΝ.

ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

Το πόνημα αυτό αφιερώνω με πολλή αγάπη και αίσθημα ευθύνης:

- 1) Στα τέκνα μου: Ελένη, Παναγιώτη και Θανάση, που υπήρξαν και συνεχίζουν να αποτελούν πηγή χαράς, ελπίδας και έμπνευσης για εμένα και στην σύζυγό μου Φωτεινή, που μου τα χάρισε.
- 2) Στους δασκάλους μου, όλων των βαθμίδων, απανταχού της γης, σε όσους είναι κοντά και σε όσους δεν είναι πια μαζί μας. Τους οφείλω, εκτός από σεβασμό και ό,τι εν πολλοίς αποτελεί τη σημερινή μου πραγματικότητα ως ιατρός και ως χειρουργός.
- 3) Στους γονείς μου: Αθανάσιο και Ελένη, οι οποίοι είναι οι δωρητές των αρχών που διέπουν τον βίο μου και σε μεγάλο βαθμό των χαρακτηριστικών της προσωπικότητάς μου.

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Η Διατριβή αυτή εκπονήθηκε υπό την αιγίδα της Πανεπιστημιακής Καρδιοχειρουργικής Κλινικής του Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», κατά την έναρξη λειτουργίας της οποίας Διευθυντής υπήρξε ο Καθηγητής κ. Κων/νος Αναγνωστόπουλος.

Η γνωριμία μου με τον κ. Αναγνωστόπουλο χρονολογείται από το 1995, όταν υπηρετούσα ως ειδικευόμενος στο Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο και έκτοτε συνεργαστήκαμε, ακολουθώντας σχεδόν όλες τις επιστημονικές – χειρουργικές δραστηριότητες του (πλην εκείνης των Ιωαννίνων): Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Ευρωκλινική Αθηνών, ΙΑΣΩ General, «ΑΤΤΙΚΟΝ», μέχρι και της συνταξιοδοτήσεώς του.

Ακόμη και μέχρι σήμερα τον αισθάνομαι ως δάσκαλο και φίλο. Πολλές φορές μπερδεύομαι στην προσφώνησή του. Ήταν λοιπόν μοιραίο, δεδομένης της μακρόχρονης ενασχόλησής του από τη δεκαετία του '70 με την κλινική και ερευνητική χειρουργική της αορτής, αυτό να αποτελέσει και για εμένα πεδίο ιδιαίτερου επιστημονικού ενδιαφέροντος.

Επίσης, η γνωριμία και συνεργασία από το 2000 με τον φίλο και δάσκαλο Αναπλ. Καθηγητή κ. Χρήστο Ρόκκα, κουβαλώντας ο ίδιος γνώσεις και εμπειρία από την μακρόχρονη επίσης ενασχόλησή του στα θέματα της αορτικής χειρουργικής από τη συνεργασία του με τον Νικόλα Κουτσούκο, μου μεταλαμπάδευσε πολλά από τα «τερτίπια» και επιστημονικά ενδιαφέροντα πάνω στις αορτικές παθήσεις.

Μετά την έναρξη των ενδαγγειακών τεχνικών, οι οποίες αποτέλεσαν για εμένα ένα νέο, ελκυστικό και πολλά υποσχόμενο πεδίο, ήμουν ο πρώτος καρδιοχειρουργός που παρακολούθησε το διακρατικό μεταπτυχιακό των «Διακαθετηριακών Τεχνικών» στο «ΑΤΤΙΚΟΝ», υπό την αιγίδα του Καθηγ. Κ. Χρ. Λιάππη. Ωστόσο, ενώ ανέμενα μια «έκρηξη» αυτών των τεχνικών, πάντα πίστευα ότι θα αποτελούν μέθοδο δεύτερη εκλογής, κυρίως διότι τα ποσοστά ισχαιμίας του νωτιαίου μυελού θα ήταν πολλαπλάσια εκείνων των ανοικτών μεθόδων που εφαρμόζουμε μέχρι και σήμερα.

Αρχικά έβλεπα με καχυποψία τις διάφορες μελέτες – ολοένα και μεγαλύτερες – να φέρουν αυτά τα ποσοστά παραπλήσια ή «όχι κατώτερα» των ανοικτών μεθόδων.

Σκεπτόμενος ότι κάτι μου λείπει από το «παζλ», άρχισα να εμβαθύνω στη μελέτη της αιμάτωσης του νωτιαίου μυελού. Οι κλασικές όμως απόψεις δεν μου έλυναν τα ερωτηματικά (π.χ. στα stents αποκλείουμε τροφοφόρα αγγεία, μεσοπλευρίες και οσφυϊκές αρτηρίες κ.λπ., στα ανοικτά χειρουργεία επανεμφυτεύουμε τις «κρίσιμες» αρτηρίες, προστατεύουμε με υποθερμία, χρησιμοποιούμε εξωσωματική κυκλοφορία και περιφερική αιμάτωση κ.λπ.). Το μόνο κοινό μέτρο προστασίας στην κλινική πράξη ήταν η παροχέτευση του E.N.Y.

Δύο δημοσιεύσεις για την παράπλευρη κυκλοφορία στους παρασπονδυλικούς ιστούς και μύες, στο ενδο- και εξωνωτιαίο παράπλευρο δίκτυο και πειράματα σε χοίρους του Grierr (αναφέρονται στο Γενικό Μέρος της Διατριβής), εξηγούσαν αρκετά από τα ερωτηματικά. Κάτι όμως έλειπε...

Η συνεργασία μου με τον φίλο κ. Ιωάννη Τούμπουλη, η οποία χρονολογείται από την εποχή της «Ευρωκλινικής Αθηνών», όντας ο ίδιος φοιτητής ιατρικής στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, μου έδωσε την ευκαιρία να συζητήσουμε τα αποτελέσματα και τους μηχανισμούς της «Ισχαιμικής Προετοιμασίας» (πειραματικής εργασίας του ίδιου στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων).

Ένας από τους προτεινόμενους μηχανισμούς δράσης ήταν η ενεργοποίηση των διαύλων K_{ATP} . Ψάχνοντας τη βιβλιογραφία και βλέποντας εργασίες πάνω στους ενεργοποιητές διαύλων K_{ATP} για την καρδιά, το Κ.Ν.Σ. και το πάγκρεας, αποφασίσαμε και διαμορφώσαμε ένα πειραματικό πρωτόκολλο με κουνέλια και το πειραματικό φάρμακο «Απρικαλίμη» - ενεργοποιητής των διαύλων K_{ATP} .

Η συμβολή του Καθηγ. Καρδιολογίας κ. Ιωάννη Ρίζου υπήρξε καθοριστική. Ο ίδιος με πολλά χρόνια ενδιαφέροντος πάνω σε έρευνες Μοριακής Βιολογίας και με πολλές δημοσιεύσεις, ήταν ο άνθρωπος που με ενθάρρυνε και βοήθησε με τις κατευθύνσεις του στην περάτωση αυτού του έργου. Το «ευχαριστώ» είναι ελάχιστο!

Χωρίς όμως τη βοήθεια και τη συνδρομή του Καθηγ. Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής στο ΕΚΠΑ, κ. Ευστράτιου Πατσούρη, δεν θα ήταν δυνατή ούτε η έναρξη ούτε η περάτωση της διατριβής.

Να ευχαριστήσω θερμά τόσο τον ίδιο όσο και τον συνεργάτη του κ. Γεώργιο Αγρογιάννη (σήμερα Αν. Καθηγητή ΕΚΠΑ) για την παροχή των γνώσεων, της

υλικοτεχνικής υποδομής και της επιστημονικής τους καθοδήγησης στο κομμάτι της Ιστολογικής και τη Ανοσοϊστοχημικής μελέτης.

Για τους δύο αξιοσέβαστους φίλους μου – αγγειοχειρουργούς Γιάννη Κακίση και Ανδρέα Λάζαρη, οι οποίοι υπήρξαν και εκπαιδευτές μου στο μεταπτυχιακό των «Ενδαγγειακών Τεχνικών», οφείλω τουλάχιστον τα αισθήματα του «συμπολεμιστή» στην κλινική πράξη κατά τα χρόνια της εργασίας μου στο «ΑΤΤΙΚΟΝ». Έχοντας προηγηθεί στην εμπειρία με τα EVARs, συμμετείχαμε από κοινού σε περιστατικά TEVAR και EVAR, debanching κ.ά. Θα ήταν αδύνατο να λείπουν από την Επταμελή Επιτροπή ως ένα ελάχιστο φόρο τιμής!

Τέλος, με τον Καθηγητή κ. Δημήτριο Δουγένη, ο οποίος έχει επίσης επιστημονικό και χειρουργικό ενδιαφέρον στις παθήσεις της αορτής, με πολλές δημοσιεύσεις, δεν είχα την τύχη να συνεργαστώ σε κλινικό επίπεδο (είχα μετατεθεί στο «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΝ» προ της ελεύσεώς του στο «ΑΤΤΙΚΟΝ»). Εν τούτοις, υπήρξε ένθερμος υποστηρικτής, ο βασικός καθοδηγητής και ο κύριος διοργανωτής της παρουσίασης της διατριβής.

Το βασικότερο: χωρίς να έχει καμία υποχρέωση, δέχτηκε να συμμετάσχει στην Επταμελή Επιτροπή κατά την τροποποίησή της και η καθοδήγηση, οι παρατηρήσεις και οι διορθώσεις που πρότεινε ήταν καθοριστικές τόσο επιστημονικά όσο και συναισθηματικά για εμένα. Το αντιμετώπισε με προσωπικό ενδιαφέρον και αυτό προδίδει πολλά για το «ποιόν» του ανθρώπου. Τον ευχαριστώ από καρδιάς.

Περιεχόμενα

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	19
1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ	19
2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	20
3. ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΟΣ.....	26
3.1. Αορτικό Ανεύρυσμα	27
3.2. Αορτικός Διαχωρισμός	29
3.3. Ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα αορτής	31
3.4. Διαπιτραίνον αθηρωματικό έλκος.....	32
4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	33
5. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ.....	35
5.1. Η φυσική εξέλιξη της γηράσκουσας αορτής	35
5.2. Η ιδιοπαθής κυστική εκφύλιση του μέσου χιτώνα.....	35
5.3. Αθηροσκλήρυνση	36
5.4. Γενετικές νόσοι.....	36
5.4.1. Σύνδρομο Marfan	36
5.4.2. Σύνδρομο Ehlers-Danlos	37
5.4.3. Σύνδρομο Loeys-Dietz	37
5.5. Ανευρύσματα φλεγμονώδους αιτιολογίας (μυκωτικά ανευρύσματα).....	38
6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΟΡΤΙΚΩΝ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΩΝ	39
6.1. Συμπτωματολογία.....	39
6.2. Διάγνωση.....	39
6.3. Θεραπευτικές επιλογές των θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων	40
6.3.1. Ανοικτή χειρουργική αποκατάσταση	41
6.3.1.1. Θωρακοκοιλιακή τομή και παρασκευή της αορτής	41
6.3.1.2. Παράκαμψη αριστερής καρδιάς.....	43
6.3.1.3. Αντικατάσταση αορτής	44
6.3.2. Υβριδική τεχνική.....	50
6.3.3. Ενδαγγειακές τεχνικές	53
6.3.3.1. Τεχνικές Chimney και Periscope	53
6.3.3.2. Τεχνική Sandwich	56
6.3.3.3. Ενδοαυλικά θυρίδωτά και διακλαδωμένα (εξατομικευμένα) μοσχεύματα ...	58
7. ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ	60
7.1. Εμβρυολογία και ανάπτυξη του αρτηριακού πλέγματος άρδευσης του νωτιαίου μυελού	63

7.2. Η Αρτηρία του Adamkiewicz	65
7.3. Παράπλευρο δίκτυο άρδευσης νωτιαίου μυελού	69
8. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΑΟΡΤΗΣ.....	75
8.1. Αιμοδυναμικές μεταβολές κατά την εφαρμογή του αποκλεισμού της αορτής	75
8.2. Επίδραση του αποκλεισμού της αορτής στο νωτιαίο μυελό	86
9. ΤΡΑΥΜΑ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ - ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ	90
10. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ	98
10.1. Μηχανικές μέθοδοι	98
10.1.1. Η τεχνική του αποκλεισμού και του ραψίματος της αορτής (clamp-and-sew technique)	98
10.1.2. Παροχέτευση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.	99
10.1.3. Παράκαμψη του αριστερού κόλπου και άπω αιμάτωση της αορτής.	100
10.1.4. Επανεμφύτευση των κρίσιμων τμηματικών αρτηριών.....	101
10.1.5. Υποθερμία.....	101
10.1.5.1. Συστηματική υποθερμία	103
10.1.5.2. Τοπική υποθερμία	103
10.1.6. Μέτρηση προκλητών δυναμικών.....	104
10.1.6.1. Κινητικά προκλητά δυναμικά	105
10.1.6.2. Σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά.....	106
10.1.7. Εκλεκτική τμηματική άρδευση	106
10.1.8. Ισχαιμική προετοιμασία (Preconditioning).....	107
10.2. Φαρμακευτικές ουσίες.....	110
10.2.1. Ηπαρινισμός	112
10.2.2. Απρικαλίμη	112
10.2.3. Διάλυοι K_{ATP}	113
10.2.3.1. Νευροπροστατευτική επίδραση των διαύλων K_{ATP}	116
10.2.3.2. Νευρωνικοί διάλυοι K_{ATP}	116
10.2.3.3. Νευρογλοιακοί διάλυοι K_{ATP}	117
10.2.3.4. Αγγειακοί διάλυοι K_{ATP}	118
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	122
11. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	122
12. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	123
12.1. Πειραματόζωα.....	123
12.2. Πειραματικό μοντέλο και πειραματικό πρωτόκολλο	124
12.3. Μετρήσεις - Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων	126
13. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	128

13.1. Αιμοδυναμικές μετρήσεις	128
13.2. Κλινική νευρολογική αξιολόγηση.....	129
13.2. Ιστολογική αξιολόγηση.....	130
13.3. Ανοσοϊστοχημική ανάλυση και ημιποσοτικός προσδιορισμός των Caspase-3, AIF, iNOS, eNOS and nNOS	135
13.3.1. Κασπάση 3.....	135
13.3.2. Apoptosis-inducing factor (AIF)	138
13.3.3. Nitric oxide synthase (NOS)	140
13.3.3.1. nNOS	141
13.3.3.2. iNOS	141
13.3.3.3. eNOS	142
13.3.4. Αποτελέσματα μετρήσεων	143
14. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	157
15. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	162
16. ABSTRACT.....	163
17. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	164
18. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	198
18.1. Προσωπικές Πληροφορίες:.....	198
18.2. Εκπαίδευση.....	198
18.3. Εργασιακή Εμπειρία.....	200
18.4. Ερευνητικά Προγράμματα.....	201
18.5. Ανακοινώσεις - Δημοσιεύσεις σε Διεθνή Περιοδικά.....	201
18.6. Δημοσιεύσεις Άρθρων σε Διεθνή Ιατρικά Περιοδικά:	204
18.7. Ερευνητικό Έργο	208
18.8. Εκπαιδευτικό Έργο.....	208
18.9. Συμμετοχή σε Εθνικά και Διεθνή Συνέδρια - Ανακοινώσεις, Παρουσιάσεις, Διαλέξεις, Σχολιασμός σε Στρογγυλές Τράπεζες, Μέλος Επιστημονικής ή/και Οργανωτικής Επιτροπής.....	213
18.10. Χειρουργική Εμπειρία.....	227
18.11. Βραβεύσεις - Διακρίσεις.....	229
19. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	230

Εικόνες

Εικόνα 1. Κοντινό πλάνο του πίνακα III για την Arteria magna (η αορτή) του φύλου του Vesalius Tabulae anatomicae (Vesalius 1538). Η καρδιά ορίζεται ως "πηγή ζωτικού πνεύματος και αρτηριακού συστήματος". Η πνευμονική φλέβα είναι η δομή που "φέρει αέρα από τους πνεύμονες στην αριστερή κοιλία" (γράμμα "Q" της λεζάντας στα αριστερά).....	21
Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση της ταξινόμησης κατά Crawford ανάλογα με την έκταση του ανευρύσματος.	28
Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση της ταξινόμησης του αορτικού διαχωρισμού με βάση τα 2 επικρατούντα συστήματα ταξινόμησης.	30
Εικόνα 4. Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα του ενδοτοιχωματικού αιματώματος ανάλογα με την εντόπισή του.	32
Εικόνα 5. Σχηματική απεικόνιση της μεταβολής στην δομή του τοιχώματος της αορτής στον αορτικό διαχωρισμό (αριστερά), στο διαπιτραίνον έλκος (μέση) και στο ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα (δεξιά).....	33
Εικόνα 6. Τυπική τοποθέτηση του ασθενή και η τυπική θωρακοκοιλιακή προσπέλαση.	42
Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση της διάταξης της παράκαμψης της αριστερής καρδιάς.	44
Εικόνα 8. Σχηματική απεικόνιση της διάνοιξης της κατιούσας θωρακικής αορτής μετά τον αποκλεισμό της και την απολίνωση μεσοπλευρίων κλάδων.	45
Εικόνα 9. Σχηματική απεικόνιση της τεχνικής επανεμφύτευσης των επιλεγμένων μεσοπλευρίων αρτηριών.	46
Εικόνα 10. Σχηματική αναπαράσταση ενός πλήρως αποκατεστημένου θωρακοκοιλιακού ανευρύσματος με την χρήση διακλαδισμένου μοσχεύματος.	49
Εικόνα 11. Προκατασκευασμένο αγγειακό μόσχευμα για debranching των σπλαχνικών αορτικών κλάδων. Το μόσχευμα φέρει ακτινοσκοπικούς δείκτες.	51
Εικόνα 12. Παράδειγμα μιας ενδαγγειακής πρόθεσης.	53
Εικόνα 13. Οι τύποι των ενδοδιαφυγών σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση κατά Veith.	55
Εικόνα 14. Τρισδιάστατη απεικόνιση ενός ενδομοσχεύματος με την τεχνική sandwich.....	57
Εικόνα 15. Σχηματική απεικόνιση ενός θυριδωτού ενδαγγειακού μοσχεύματος.	59
Εικόνα 16. Σχηματική απεικόνιση της οπίσθιας όψης της κρανιοκεφαλικής περιοχής όπου διακρίνονται οι ριζικοί κλάδοι των σπονδυλικών αρτηριών να πορεύονται προς την μέση γραμμή και να αρδεύουν τις νωτιαίες ρίζες και τον νωτιαίο μυελό.	61
Εικόνα 17. Σχηματική απεικόνιση της άρδευσης του νωτιαίου μυελού από τους κλάδους της αορτής (A) και των νωτιαίων ριζών (B).	62
Εικόνα 18. Σχηματική απεικόνιση του νωτιαίου μυελού.	64

Εικόνα 19. Σχηματική απεικόνιση της άρδευσης του νωτιαίου μυελού και της αρτηρίας του Adamkiewicz.	65
Εικόνα 20. Σχηματική απεικόνιση της αρτηρίας του Adamkiewicz.	66
Εικόνα 21. Κλασική ψηφιακή Αγγειογραφία που δείχνει τη αρτηρία του Adamkiewicz να σκιαγραφείται διά τη χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας μέσω της Θ11 ριζικής αρτηρίας. ..	68
Εικόνα 22. Σχηματικό διάγραμμα της αιμάτωσης του νωτιαίου μυελού που καταδεικνύει τις σχέσεις, τα σχετικά μεγέθη και τις αναστομώσεις μεταξύ των τμηματικών αρτηριών, των ριζικών αρτηριών, των επισκληρίδιων δικτύων και της πρόσθιας νωτιαίας αρτηρίας. Εμφανίζονται επίσης οι επιμήκεις αναστομώσεις κατά μήκος της ραχιαίας επιφάνειας του νωτιαίου μυελού καθώς και οι ραχιαίες επικοινωνίες μεταξύ των αριστερών και δεξιών κλάδων των τμηματικών αρτηριών.	71
Εικόνα 23. Απεικόνιση του παράπλευρου δικτύου άρδευσης του νωτιαίου μυελού σε εγκάρσια τομή (Α) και στεφανιαία τομή (Β). Χ: παρασπονδυλικό δίκτυο άρδευσης μυϊκών μονάδων, Δ: Λαγωνοωψοϊτης μυς, διπλό βέλος πρόσθια νωτιαία αρτηρία.....	73
Εικόνα 24. Μεταβολή του προσανατολισμού των αγγείων του παράπλευρου δικτύου 5 ημέρες μετά τον αποκλεισμό των τμηματικών αρτηριών σε ζωικό πειραματικό μοντέλο. ..	74
Εικόνα 25. Σχηματική απεικόνιση της ανακατανομής του αίματος κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής.	78
Εικόνα 26. Σχηματική αναπαράσταση των αιμοδυναμικών μεταβολών κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής.	80
Εικόνα 27. Συστηματικές αιμοδυναμικές αποκρίσεις στην άρση του αποκλεισμού της αορτής.	82
Εικόνα 28. Καμπύλη εμφάνισης νευρολογικής βλάβης σε σχέση με τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής (No cooling: κανένα μέτρο προστασίας, CSFD: παροχέτευση εγκεφαλονωτιαίου υγρού, IP: ενδορραχιαία έγχυση παπαβερίνης, Active cooling: ψύξη με τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας).	880
Εικόνα 29. Μηχανισμοί φλεγμονώδους απάντησης στα μετατριχοειδικά φλεβίδια μετά από μία περίοδο I/E.	93
Εικόνα 30. Η παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου σε μιτοχονδριακό επίπεδο κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας και επαναιμάτωσης.....	97
Εικόνα 31. Η δράση του ισχαιμικού preconditioning σε κυτταρικό επίπεδο στον νευρικό ιστό.	109
Εικόνα 32. Η μοριακή δομή της απτρικαλίνης.....	113
Εικόνα 33. Μοριακή βάση του καναλιού KATP. (Α) Τα κανάλια KATP αποτελούνται από υπομονάδες KIR6x (6.1 ή 6.2) και SUR. Μια τετραμερή διάταξη των υπομονάδων KIR6x σχηματίζει τον πόρο του καναλιού, με κάθε υπομονάδα να αποτελείται από δύο διαμεμβρανικές περιοχές (M1 και M2) με ενδοκυτταρικό άκρο N- και O και μια περιοχή H5	

σηματισμού πόρων με την ακολουθία επιλεκτικότητας K+. Το SUR έχει 17 διαμεμβρανικά τμήματα χωρισμένα σε τρεις τομείς, TMD0-2. Τα TMD0 και L0 αλληλεπιδρούν και ρυθμίζουν την πύλη του KIR6. Το TMD1-2 και το C-άκρο περιέχουν τα μοτίβα NBD1 και NBD2 με μοτίβα Walker A και B όπου πραγματοποιείται σύνδεση ATP και υδρόλυση.

Το ώριμο κανάλι KATP είναι μια ετερο-οκταμερική δομή των υπομονάδων KIR6x και SURx. (B) Σύνθεση ειδικά για τους ιστούς των καναλιών KATP στο καρδιαγγειακό σύστημα. 114

Εικόνα 34. Η ανάδειξη των νευροπροστατευτικών επιδράσεων των καναλιών KATP στους διαβητικούς ασθενείς που χρησιμοποιούν σουλφονουλουρίες. 120

Εικόνα 35. Το διάγραμμα δείχνει την κατανομή των πειραματοζώων της διδακτορικής διατριβής. Δεκαοκτώ πειραματόζωα χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μία από τις 3 ομάδες και 6 πειραματόζωα από κάθε ομάδα θυσιάστηκαν στις 24, 48 και 168 ώρες μετά την επέμβαση..... 124

Εικόνα 36. Κλινική νευρολογική κατάσταση σύμφωνα με την κλίμακα του Tarlov στις 24, 48 και 168 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος στις ομάδες 1, 2 και 3. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος \pm διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το μη παραμετρικό Kruskal-Wallis test. Η post hoc ανάλυση έγινε με το Mann-Whitney U test το οποίο διορθώθηκε με τη μέθοδο κατά Bonferroni. (*P<0.025 σε σύγκριση με την ομάδα 3 και #P<0.025 σε σύγκριση με την ομάδα 1). 130

Εικόνα 37. Απεικονίζεται ο αριθμός των κινητικών νευρώνων στη φαιά ουσία της οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού στις 24, 48 και 168 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος στις ομάδες 1, 2 και 3. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος \pm διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το One-way analysis of variance test. Η post hoc ανάλυση έγινε με το Tukey honestly significant difference test. (*P<0.05 σε σύγκριση με την ομάδα 3 και #P<0.05 σε σύγκριση με την ομάδα 1). 132

Εικόνα 38. Απεικονίζεται το ιστολογικό score της οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού στις 24, 48 και 168 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος στις ομάδες 1, 2 και 3. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος \pm διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το μη παραμετρικό Kruskal-Wallis test. Η post hoc ανάλυση έγινε με το Mann-Whitney U test το οποίο διορθώθηκε με τη μέθοδο κατά Bonferroni. (#P<0.025 σε σύγκριση με την ομάδα 1). 133

Εικόνα 39. Αντιπροσωπευτικές φωτογραφίες από τομές οσφυϊκής μοίρας νωτιαίων μυελών με τη χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης. Οι εικόνες έχουν ως εξής: (A): ομάδα 1 στις 168 ώρες, (B): ομάδα 2 στις 168 ώρες, (C): ομάδα 3 στις 24 ώρες, (D): ομάδα 3 στις 48 ώρες και (E): ομάδα 3 στις 168 ώρες. Στην εικόνα (A) πολύ μεγάλη βιωσιμότητα των κινητικών νευρώνων με αξιοσημείωτη απεικόνιση της ουσίας Nissl και των πυρηνίων (λεπτά βέλη). Στην εικόνα (B) απεικονίζονται λιγότερα κύτταρα, μειωμένος αριθμός και χαμηλή βιωσιμότητα των

κινητικών νευρώνων, ενώ απεικονίζονται πυκνωτικοί κινητικοί νευρώνες (παχιά βέλη) και διάμεσο οίδημα. Στην ομάδα 3 που χορηγήθηκε η φαρμακευτική ουσία aprikalim, 24 (A), 48 (B) και 168 (C) ώρες μετά από 30 λεπτά ισχαιμίας του νωτιαίου μυελού σε φυσιολογική θερμοκρασία σώματος απεικονίζεται διατήρηση του αριθμού των νευρώνων με μικρού βαθμού διάμεσο οίδημα. (Πραγματική μεγέθυνση x200).	134
Εικόνα 40. Η συμμετοχή της κασπάσης 3 στο σηματοδοτικό μονοπάτι του TNF-R1.	136
Εικόνα 41. Τα μονοπάτια που οδηγούν στην ενεργοποίηση τη κασπάσης 3	137
Εικόνα 42. Σχηματική απεικόνιση της δράσης του AIF.	139
Εικόνα 43. Οι συνθετάσες νιτρικού οξειδίου καταλύουν την παραγωγή NO και L-κιτρουλλίνης από ηλεκτρόνια που προέρχονται από L-αργινίνη, O ₂ και NADPH.	140
Εικόνα 44. Απεικονίζεται ανοσοϊστοχημική μελέτη, εν προκειμένω για την ανίχνευση της iNOS. Στην εικόνα (A) απεικονίζεται το σύνολο της ιστολογικής τομής του νωτιαίου μυελού (Πραγματική μεγέθυνση x5), ενώ στην εικόνα (B) απεικονίζεται τμήμα του πρόσθιου κέρατος της φαιάς ουσίας του νωτιαίου μυελού στο οποίο έγινε ημιποσοτικός προσδιορισμός της έκφρασης της iNOS (Πραγματική μεγέθυνση x200).	146
Εικόνα 45. Απεικονίζονται τα επίπεδα έκφρασης της Caspase-3 στη φαιά ουσία της οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού στις 24, 48 και 168 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος στις ομάδες 1, 2 και 3. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος ± διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το One-way analysis of variance test. Η post hoc ανάλυση έγινε με το Tukey honestly significant difference test. (*P<0.05 σε σύγκριση με την ομάδα 3 και #P<0.05 σε σύγκριση με την ομάδα 1).	147
Εικόνα 46. Αντιπροσωπευτικές εικόνες από την ανοσοϊστοχημική μελέτη για την ανίχνευση της έκφρασης της Caspase-3. Η εικόνα (A) εμφανίζει σχεδόν αρνητική χρώση και προέρχεται από την ομάδα 1 στις 24 ώρες. Η εικόνα (B) εμφανίζει την πιο έντονη έκφραση και προέρχεται από την ομάδα 2 στις 24 ώρες. Τέλος, η εικόνα (C) εμφανίζει μικρότερη έκφραση της Caspase-3 και προέρχεται από την ομάδα 3 στις 24 ώρες. (Πραγματική μεγέθυνση x200).	148
Εικόνα 47. Απεικονίζονται τα επίπεδα έκφρασης του AIF στη φαιά ουσία της οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού στις 24, 48 και 168 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος στις ομάδες 1, 2 και 3. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος ± διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το One-way analysis of variance test. Η post hoc ανάλυση έγινε με το Tukey honestly significant difference test. (*P<0.05 σε σύγκριση με την ομάδα 3).	149
Εικόνα 48. Αντιπροσωπευτικές εικόνες από την ανοσοϊστοχημική μελέτη για την ανίχνευση της έκφρασης του AIF. Η εικόνα (A) εμφανίζει σχεδόν αρνητική χρώση και προέρχεται από την ομάδα 1 στις 24 ώρες. Η εικόνα (B) εμφανίζει την πιο έντονη έκφραση και προέρχεται	

από την ομάδα 2 στις 24 ώρες. Τέλος, η εικόνα (C) εμφανίζει μικρότερη έκφραση του AIF και προέρχεται από την ομάδα 3 στις 24 ώρες. (Πραγματική μεγέθυνση x200). 150

Εικόνα 49. Απεικονίζονται τα επίπεδα έκφρασης της iNOS στη φαιά ουσία της οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού στις 24, 48 και 168 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος στις ομάδες 1, 2 και 3. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος \pm διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το One-way analysis of variance test.

Η post hoc ανάλυση έγινε με το Tukey honestly significant difference test.

(*P<0.05 σε σύγκριση με την ομάδα 3 και #P<0.05 σε σύγκριση με την ομάδα 1). 151

Εικόνα 50. Αντιπροσωπευτικές εικόνες από την ανοσοϊστοχημική μελέτη για την ανίχνευση της έκφρασης της iNOS. Η εικόνα (A) εμφανίζει πολύ χαμηλή έκφραση και προέρχεται από την ομάδα 1 στις 24 ώρες. Η εικόνα (B) εμφανίζει την πιο έντονη έκφραση και προέρχεται από την ομάδα 2 στις 24 ώρες. Τέλος, η εικόνα (C) εμφανίζει μικρότερη έκφραση της iNOS και προέρχεται από την ομάδα 3 στις 24 ώρες. (Πραγματική μεγέθυνση x200). 152

Εικόνα 51. Απεικονίζονται τα επίπεδα έκφρασης της eNOS στη φαιά ουσία της οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού στις 24, 48 και 168 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος στις ομάδες 1, 2 και 3. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος \pm διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το One-way analysis of variance test.

Η post hoc ανάλυση έγινε με το Tukey honestly significant difference test.

(*P<0.05 σε σύγκριση με την ομάδα 3). 153

Εικόνα 52. Αντιπροσωπευτικές εικόνες από την ανοσοϊστοχημική μελέτη για την ανίχνευση της έκφρασης της eNOS. Η εικόνα (A) εμφανίζει πολύ υψηλή έκφραση και προέρχεται από την ομάδα 1 στις 24 ώρες. Η εικόνα (B) εμφανίζει χαμηλότερη έκφραση και προέρχεται από την ομάδα 2 στις 24 ώρες. Τέλος, η εικόνα (C) εμφανίζει υψηλή έκφραση της eNOS και προέρχεται από την ομάδα 3 στις 24 ώρες. (Πραγματική μεγέθυνση x200). 154

Εικόνα 53. Απεικονίζονται τα επίπεδα έκφρασης της nNOS στη φαιά ουσία της οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού στις 24, 48 και 168 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος στις ομάδες 1, 2 και 3. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος \pm διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το One-way analysis of variance test. Η post hoc ανάλυση έγινε με το Tukey honestly significant difference test.

(*P<0.05 σε σύγκριση με την ομάδα 3). 155

Εικόνα 54. Αντιπροσωπευτικές εικόνες από την ανοσοϊστοχημική μελέτη για την ανίχνευση της έκφρασης της nNOS. Η εικόνα (A) εμφανίζει πολύ υψηλή έκφραση και προέρχεται από την ομάδα 1 στις 24 ώρες. Η εικόνα (B) εμφανίζει χαμηλότερη έκφραση και προέρχεται από την ομάδα 2 στις 24 ώρες. Τέλος, η εικόνα (C) εμφανίζει υψηλή έκφραση της nNOS και προέρχεται από την ομάδα 3 στις 24 ώρες. (Πραγματική μεγέθυνση x200). 156

Πίνακες

Πίνακας 1. Ταξινόμηση ανευρυσμάτων κατά Crawford.....	28
Πίνακας 2. Ταξινόμηση του αορτικού διαχωρισμού κατά DeBakey.....	29
Πίνακας 3. Ταξινόμηση του αορτικού διαχωρισμού κατά Stanford.....	29
Πίνακας 4. Περιγραφή των διαφόρων τύπων ενδοδιαφυγής των αγγειακών ενδοπροθέσεων.....	55
Πίνακας 5. Οι μεταβολές των σημαντικότερων αιμοδυναμικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής και η διαφοροποίησή τους ανάλογα με το επίπεδο εφαρμογής του αποκλεισμού.....	81
Πίνακας 6. Αιμοδυναμικές παθοφυσιολογικές μεταβολές κατά τον αποκλεισμό της αορτής.....	84
Πίνακας 7. Αιτίες υπότασης μετά από την άρση του αποκλεισμού της αορτής.....	85
Πίνακας 8. Κύρια μέτρα για την πρόληψη της υπότασης μετά από την άρση του αποκλεισμού.....	86
Πίνακας 9. Σημεία που καταδεικνύουν τον καθοριστικό ρόλο του μονοξειδίου του αζώτου στην εμφάνιση της φλεγμονώδους απόκρισης μετά από ισχαιμία και επαναιμάτωση.....	94
Πίνακας 10. Κατηγορίες του βαθμού της διεγχειρητικής υποθερμίας.....	102
Πίνακας 11. Μέση αρτηριακή πίεση (MAP) εγγύς και άπω εκφρασμένη σε mmHg, θερμοκρασία ορθού σε οC και καρδιακή συχνότητα σε χτύπους ανά λεπτό πριν τον αποκλεισμό, κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού και κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος ± διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το One-Way ANOVA test. (SCI: spinal cord ischemia).....	128

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

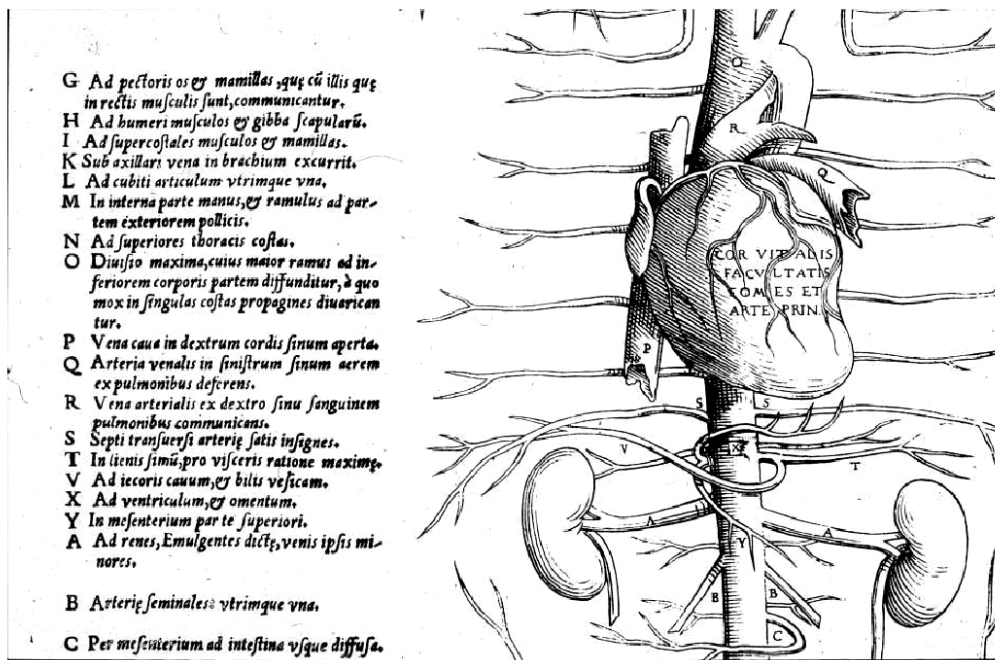
Οι χειρουργικές επεμβάσεις στην αορτή για την αντιμετώπιση του θωρακικών, κοιλιακών και θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων παραμένουν παρά την σημαντική εξέλιξη τόσο των κλασικών ανοικτών, όσο και των νεότερων ενδαγγειακών τεχνικών μία σημαντική πρόκληση για την καρδιοθωρακοχειρουργική και την αγγειοχειρουργική, λόγω του πλήθους των πιθανών επιπλοκών. Επεμβάσεις αυτού του είδους, ιδιαίτερα εκείνες που αφορούν την κατιούσα αορτή μπορούν αναπόφευκτα να οδηγήσουν σε διαταραχή της άρδευσης των μεσοπλεύριων και οσφυϊκών αρτηριακών κλάδων της αορτής, προκαλώντας έτσι την εμφάνιση ενός βαθμού ισχαιμίας του νωτιαίου μυελού. Η διεγχειρητική απομόνωση τμήματος της θωρακοκοιλιακής αορτής που απαιτείται για την αντικατάσταση του εν λόγω τμήματος του αγγείου με προσθετικό μοσχευμα προκαλεί κυρίως σπλαχνικές, καρδιοπνευμονικές και νευρολογικές διαταραχές. Το πιο απρόβλεπτο και δύσκολο διαχειρίσιμο φαινόμενο είναι η ισχαιμική βλάβη του νωτιαίου μυελού, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικά ελλείμματα όπως παραπληγία ή παραπάρεση. Η θνησιμότητα και η θνητότητα μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στην κατιούσα αορτή έχουν μειωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Η θνησιμότητα στη δεκαετία του 1980 ήταν περίπου 40% και μειώθηκε από 3,1% έως 3,8% το 2005 (1). Παρά τις σημαντικές αυτές προόδους, η διεγχειρητική ισχαιμία του νωτιαίου μυελού με επακόλουθη παραπληγία είναι μία από τις πιο σοβαρές και επίφοβες επιπλοκές μετεγχειρητικά με συχνότητα από 2,8% έως 12% (2). Ακόμα απειλητικό είναι το γεγονός ότι σε μερικούς από τους ασθενείς ένα νευρολογικό έλλειμμα μέχρι την παραπληγία εκδηλώνεται μόνο λίγες ημέρες μετά το χειρουργείο. Αυτή η κατάσταση μπορεί να συμβεί ανεξάρτητα από το γεγονός ότι οι ασθενείς ήταν νευρολογικά φυσιολογικοί άμεσα μετεγχειρητικά. Αυτή η μορφή «παραπληγίας αργής εμφάνισης» είναι πολύ δύσκολο να προβλεφθεί στην πράξη, πέραν του οποίου ο παθομηχανισμός είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξήγητος (3). Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν αναπτυχθεί πολλές διαφορετικές μέθοδοι ή χειρουργικές στρατηγικές με στόχο τη μείωση της επίπτωσης των νευρολογικών επιπλοκών και την βελτίωση του αποτελέσματος αυτών των ασθενών. Ωστόσο, ορισμένες από αυτές τις μεθόδους είναι αμφιλεγόμενες. Σε αυτή τη μελέτη, η

προσαρμοστικότητα της αιμάτωσης της σπονδυλικής στήλης σε υπερβολική ισχαιμία ερευνήθηκε διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά χρησιμοποιώντας ένα ζωικό μοντέλο. Ο στόχος είναι να κατανοήσουμε καλύτερα τις καταστάσεις που μπορούν να οδηγήσουν στην παραπληγία στην κλινική πράξη μετά από χειρουργική επέμβαση στην αορτή. Ο τρόπος με τον οποίο λειτουργεί το σύστημα άρδευσης του νωτιαίου μυελού και σε ποιο βαθμό μπορεί να αντισταθμίσει την κρίσιμη ισχαιμία του πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω.

2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ο όρος αορτή προέρχεται από το αρχαίο ελληνικό ρήμα αείρω (που σημαίνει κρεμάω/αναρτώ) και το ουσιαστικό άορτήρ (που σημαίνει τη ζώνη του ώμου – συνήθως διαγώνια – από την οποία μπορεί να κρεμαστεί ένα αντικείμενο). Σύμφωνα με την αρχαία ελληνική ιατρική, η αορτή συνιστούσε τη ζώνη από την οποία κρεμόταν η καρδιά στο εσωτερικό του θώρακα. Στην πραγματεία του για την καρδιά ο Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.) περιγράφει τα μεγάλα αγγεία της καρδιάς: «αυτά αποτελούν την πηγή της ανθρώπινης φύσης, και από τα στόμια αυτών των ποταμών ρέει αυτό που αρδεύει τη θνητή ροή που κατοικεί στο σώμα. Όταν αυτά τα ποτάμια στερέψουν, τότε ο άνθρωπος πεθαίνει». Ο Ιπποκράτης χρησιμοποιούσε επίσης τη λέξη φλέψ (φλέβα, αγωγός), τόσο για τις φλέβες όσο και για τις αρτηρίες. Χρησιμοποίησε τη λέξη αορτή για να ξεχωρίσει τις μεγάλες αρτηρίες που προέρχονται από την καρδιά, ενώ στον Αριστοτέλη (384-322 π.Χ.), ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για την αορτή με την ίδια έννοια που ισχύει και σήμερα (4).

Ο Φλαμανδός ανατόμος Vesalius (Andrea van Wesel, 1514-1564) έδωσε μια πλήρη περιγραφή της αορτής στο σημαντικό έργο του *De humanis corporis fabrica*. Το 1557, ο Vesalius περιέγραψε ένα θωρακικό ανεύρυσμα: «μια σφυγμική διόγκωση κοντά στη ραχιαία επιφάνεια του σπονδύλου», το οποίο ήταν όντως ένα ανεύρυσμα της θωρακικής αορτής που οφειλόταν σε διάταση της αορτής (5). Αυτή η παρατήρηση εξηγήθηκε πολύ αργότερα από τον εξαιρετικό δάσκαλο παθολογικής ανατομίας, Giovanni Battista Morgagni (1682-1777) (6).



Εικόνα 1. Κοντινό πλάνο του πίνακα III για την *Arteria magna* (η αορτή) του φύλου του *Vesalius Tabulae anatomicae* (Vesalius 1538). Η καρδιά ορίζεται ως "πηγή ζωτικού πνεύματος και αρτηριακού συστήματος". η πνευμονική φλέβα είναι η δομή που "φέρει αέρα από τους πνεύμονες στην αριστερή κοιλία" (γράμμα "Q" της λεζάντας στα αριστερά).

(Πηγή: Zampieri F, ElMaghawry M, Zanatta A, Thiene G. Andreas Vesalius: Celebrating 500 years of dissecting nature. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2015; 2015(5): 66.)

Το 1572, ο Γάλλος χειρουργός Ambroise Paré (1510-1590), στην πραγματεία του *Des Apostemes* περιέγραψε το θωρακικό ανεύρυσμα. Το 1530, ο Gerolamo Fracastoro επινόησε τον όρο σύφιλη, και ο Ιταλός ανατόμος Gabriele Falloppio (1523-1562) προσδιόρισε τη μετάδοση τη νόσου από «συνουσία cum femina impura», προσδιορίζοντας τέσσερις τρόπους μετάδοσης: «concupitu, cubatione, lactatione, suctione». Γνωρίζουμε πλέον σήμερα τη συφιλιδική προέλευση τέτοιων ανευρυσμάτων, αλλά τότε ο Paré πίστευε ότι ήταν δευτερογενής οφειλόμενη σε θεραπεία με ατμούς υδραργύρου (7).

Ο Daniel Sennert (1572-1637), ένας ανατόμος στο Wittemberg, στα τέλη της δεκαετίας του 1500 ανέπτυξε τη δική του θεωρία του σχετικά με το σχηματισμό του ανευρύσματος της αορτής, όπου υποστήριξε ότι το ανεύρυσμα αποτελεί αιτία

δευτερογενούς ρήξης του έσω χιτώνα της αορτής με ταυτόχρονη διατήση της ακεραιότητας του έξω χιτώνα αυτής.

Έναν αιώνα αργότερα, περιγράφεται για πρώτη φορά η ασβεστοποιημένη αορτή από τον Johann Conrad Brunner (1653-1727), έναν Ελβετό ανατόμο. Το σχέδιο του δείχνει το σύνολο της αορτής με πολύ λεπτομερή απεικόνιση των εστιών με εξελκώσεις και ασβεστώσεις που παρουσίαζε. Για αρκετά χρόνια, χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι όροι: ασβεστωμένες βλάβες, εστίες με εναπόθεση χόνδρου, λιθιασικές αλλοιώσεις, και εστίες λιπώδους διήθησης. Όλες αυτές οι αλλοιώσεις θα καταλήξουν αργότερα να περιγράφονται υπό τον όρο αρτηριοσκλήρυνση, ο οποίος εισήχθη το 1833 από τον γεννημένο στο Στρασβούργο χειρουργό και παθολόγο Jean Frédéric Lobstein (1777-1835) (7). Το 1728, ο ανατόμος από τη Ρώμη, Giovanni Maria Lancisi (1654-1720) αναφέρει στην πραγματεία του *De motu cordis et aneurysmatibus* αρκετούς αιτιοπαθογενετικούς λόγους των ανευρυσμάτων της αορτής. Ο Lancisi ήρθε κοντά στην κατανόηση των αιμοδυναμικών και ιστοχημικών μηχανισμών που προκαλούν το αορτικό ανεύρυσμα. Ο Lancisi ήταν επίσης ο πρώτος που ανέπτυξε μια θεωρία για τη σχέση μεταξύ σύφιλης και ανευρύσματος με την περιγραφή ενός περιστατικού και την αιτιολογική εξήγηση της παθογένειάς του (8).

Μια άλλη σημαντική προσωπικότητα του 17^{ου} αιώνα, που άνοιξε το δρόμο για την ανατομοπαθολογική μέθοδο με την οποία χαρακτηρίζεται ως ασθένεια μια υποκείμενη νόσος ενός οργάνου, ήταν ο διαισθητικός Antonio Maria Fini (1666-1723), γνωστός και ως Valsalva. Οι παρατηρήσεις του Valsalva στα ανευρύσματα αορτής τον οδήγησαν στην πρόταση μια κύριας θεραπείας που βασίζεται σε απόλυτη ξεκούραση, την πείνα και την καταστολή. Το σκεπτικό για την απόλυτη ξεκούραση και την πείνα στην αντιμετώπιση ενός ανευρύσματος βασίστηκε στην ιδέα ότι η υπόταση μετά τη μείωση του όγκου του αίματος μειώνει την ώθηση του αίματος, η οποία ήταν μία από τις αιτίες της αυξημένης πίεσης επί του αορτικού τοιχώματος, η οποία μπορούσε τελικά να οδηγήσει και στη ρήξη του. Η περιγραφή του Morgagni έχει ως εξής: «μετά την αφαίρεση όσο μεγαλύτερης ποσότητας αίματος που είναι απαραίτητη, ο Valsalva μειώνει συνήθως την πρόσληψη τροφών και υγρών μέρα με τη μέρα, μέχρι να μείνει μόνο λίγος χυλός να δίνεται το πρωί και λιγότερο από το ήμισυ της ποσότητας το βράδυ, χωρίς να δίνεται τίποτα άλλο εκτός από νερό, ώσπου στη συνέχεια, το νερό αναμιγνύεται με διατηρημένο κυδώνι ή λεπτοαλεσμένη οστεόκολλα. Αφού ο ασθενής έχει χάσει βάρος με αυτό το διαιτητικό σχήμα, έτσι ώστε να είναι μόνο σε θέση να

σηκώσει το χέρι του από το κρεβάτι, από την έναρξη της θεραπείας, η διατροφή αυξάνεται σταδιακά μέχρι να ανακτήσει ο ασθενής την απαραίτητη δύναμη να σηκωθεί από το κρεβάτι. Αυτή η μέθοδος θεραπείας που ονομαζόταν «*tutum efficax, quin etiam fortasse unicum auxilium futurum*», εξακολούθησε να εφαρμόζεται για ένα πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα, μέχρι το τέλος του 19ου αιώνα (9).

Ο Morgagni ήταν μαθητής του Valsalva και το 1761 ο Morgagni δημοσίευσε το μεγάλο έργο του *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*, κάνοντας την παθολογική ανατομία επιστήμη. Στο έργο περιγράφονται πολλές περιπτώσεις ανευρυσμάτων της θωρακικής και θωρακοκοιλιακής αορτής. Σε άλλη περίπτωση περιγράφεται ένα ανεύρυσμα θωρακικής αορτής στο στάδιο της ρήξης, ενώ σε άλλη αυτοψία περιγράφει τη συμπίεση του θωρακικού πόρου από ένα θωρακοκοιλιακό ανεύρυσμα. Σε μια άλλη περίπτωση περιγράφει ρήξη στο εξωτερικό του σώματος μετά την διάβρωση των πλευρών από ανεύρυσμα της ανιούσας αορτής. Στο τέλος, φθάνει στην περιγραφή ρήξη ενός διαχωριστικού ανευρύσματος της ανιούσας θωρακικής αορτής και τέλος υπάρχει ένα γραφικό από έκθεση αυτοψίας που περιγράφει τη ρήξη ενός διαχωριστικού ανευρύσματος με συνοδό αιμοπερικάρδιο σε μία γυναίκα 28 ετών. Οι παρατηρήσεις που Morgagni επί των αορτικών ανευρυσμάτων του επέτρεψαν να αναπτύξει τη φυσική ιστορία αυτής της παθολογίας ακόμη και σε ασθενείς οι οποίοι ήταν ασυμπτωματικοί και στους οποίους η απουσία των συμπτωμάτων οδηγεί σε υποεκτίμηση της υψηλής πιθανότητας νοσηρότητας ή θνητότητας (10).

Με μια καλύτερη κατανόηση της ανευρυσματικής νόσου σε γενικές γραμμές, οι χειρουργοί ενθαρρύνθηκαν να αναλάβουν να αντιμετωπίσουν το πρόβλημα. Οι αρχικές προσπάθειες δεν έγιναν στο θώρακα, αλλά στην περιφέρεια. ο Σκωτσέζος William Hunter (1718-1783) δημοσίευσε «την ιστορία ενός ανευρύσματος της αορτής με κάποια σχόλια σχετικά με ανεύρυσμα σε γενικές γραμμές» (7).

Στην αυγή του 19ου αιώνα, οι προηγούμενες εμπειρίες, αν και σημαντικές, είχαν ουσιαστικά παραμείνει μια μικτή συλλογή μεμονωμένων γνώσεων, οι οποίες θα έπρεπε να οργανωθούν σε μια πιο ολοκληρωμένη και παραγωγική συνολική θεωρία. Στην Ιταλία, ο Antonio Scarpa (1747-1832), ένας ανατόμος στην Παβία, στη θεμελιώδη εργασία του *Sul l' aneurisma*, που δημοσιεύθηκε το 1804, περιγράφονται τα ανευρύσματα της αορτής, συμπεριλαμβανομένων των θωρακικών και θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων. Από την εποχή του Scarpa και μετέπειτα, τα

ανευρύσματα θεωρούνται ότι σχετίζονται με την αθηρωματική εκφύλιση του τοιχώματος του αγγείου, αλλά παράγοντες κινδύνου για τον εκφυλισμό του τοιχώματος του αγγείου παρέμεναν ασαφείς (7). Το 1808 ο Γάλλος Jean Nicolas Corvisart des Marets (1755-1821), ένας από τους σημαντικότερους ευρωπαϊούς κλινικούς γιατρούς της εποχής εκείνης, ο οποίος ήταν επίσης επικεφαλής γιατρός του αυτοκράτορα Ναπολέοντα Βοναπάρτη, άνοιξε το δρόμο για τη χρήση της επίκρουσης. Δημοσίευσε τη μελέτη «Nouvelle méthode pour reconnaître les maladies internes de la poitrine par percussion de cette cavité». Ο René Théophile Hyacinthe Laennec (1781-1826) δημοσιεύσε τον καρπό της εμπειρίας του στην πραγματεία του «De l' auscultation médiate, ou Traité du diagnostic des maladies des poumons et du Coeur». Ένα ξεχωριστό κεφάλαιο είναι αφιερωμένο στον αορτικό ανεύρυσμα. Ο Laennec ορίζει ένα ανεύρυσμα ως: «μια διάταση μιας αρτηρίας ή επικοινωνία της με ένα περισσότερο ή λιγότερο μεγάλο άνοιγμα, με ένα είδος σάκου σχηματιζόμενου συνήθως στον εξωτερικό χιτώνα και μερικές φορές στα παρακείμενα όργανα. Η πρώτη περίπτωση αποτελεί αυτό που οι χειρουργοί ονομάζουν «πραγματικό ανεύρυσμα», ενώ η δεύτερη ορίζεται ως «ψευδές ή διαδοχικό ανεύρυσμα». Η περιγραφή του ανευρύσματος της θωρακικής αορτής από τον Laennec είναι ακόμα πολύ επίκαιρη και την έχει αποδείξει με άφθονες κλινικές εμπειρίες και αυτοψίες (11).

Η θεραπεία ανευρύσματος αορτής δεν προχώρησε σημαντικά μέχρι τις σύγχρονες εποχές. Τα περισσότερα μέτρα που χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο αυτών των βλαβών ήταν οι προσπάθειες να ανακουφιστεί ο πόνος και να αποφευχθεί η αναπόφευκτη ρήξη. Οι προσπάθειες για την προαγωγή της θρόμβωσης με την εισαγωγή ξένων σωμάτων, όπως καθετήρων και άλλων ουσιών, ήταν μερικές φορές επιτυχείς αλλά συχνότερα αναποτελεσματικοί. Άλλες προσπάθειες είχαν ως στόχο την ενίσχυση του τοιχώματος του ανευρύσματος για να καθυστερήσει η ανάπτυξή του. Πραγματοποιήθηκαν πολλές διαφορετικές χειρουργικές τεχνικές, αλλά η επιτυχία τους ήταν περιορισμένη. Μια σημαντική πρόοδος έλαβε χώρα το 1888, όταν ο Rudolph Matas ανέφερε μια εσωτερική τεχνική επισκευής γνωστή ως ενδοανευρυσμορραφή (endoaneurysmorrhaphy) για τη θεραπεία αρτηριακών βλαβών. Με αυτή την προσέγγιση, αποκόπτει τον θρόμβο από τον ανευρυσματικό σάκο και ράβει τα στόμια των αρτηριών που εκφύονται από τον σάκο, από μέσα, αποκαθιστώντας τη συνεχή ροή αίματος. Η πιο επιθετική ή οριστική θεραπεία έγινε διαθέσιμη μόνο κατά το δεύτερο μισό του 20^{ου} αιώνα. Ενθαρρύνονταν από την εμπειρία της χειρουργικής

θεραπείας των τραυμάτων κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, όταν οι χειρουργοί άρχισαν να λαμβάνουν πιο άμεση προσέγγιση στις καρδιαγγειακές αλλοιώσεις. Λίγες αναφορές περιπτώσεων σχετικά με την επιδιόρθωση ανευρύσματος εμφανίστηκαν στην ιατρική βιβλιογραφία, αλλά δεν υπήρχαν συστάσεις για οριστική χειρουργική επέμβαση (12).

Η πρώτη επιτυχημένη αντικατάσταση ανευρύσματος της κατιούσας θωρακικής αορτής με μόσχευμα έγινε το 1951 από τους Lam και Aram (13). Ο αποκλεισμός της αορτής είχε διάρκεια 24 λεπτά και ο ασθενής εμφάνισε μερική παραπληγία. Αυτή η επέμβαση δεν είναι μόνο η πρώτη αντικατάσταση ανευρύσματος της κατιούσας θωρακικής αορτής, αλλά και η πρώτη επέμβαση που κάνει χρήση μόνιμου μοσχεύματος, καθώς και η πρώτη επέμβαση που αναφέρει ως επιπλοκή την παραπληγία.

Τον Δεκέμβριο του 1951, ο Denton A. Cooley παρουσίασε ένα έγγραφο που είχε γράψει με τον Michael DeBakey με τίτλο «Χειρουργικές εκτιμήσεις των ενδοθωρακικών ανευρυσμάτων της αορτής και των μεγάλων αγγείων» (14). Το έγγραφο περιέγραψε έξι περιπτώσεις στις οποίες είχε εκτελεσθεί εκτομή και αορτορραφή. Λίγο αργότερα, πραγματοποίησε την πρώτη αποκατάσταση ενός ραγέντος κοιλιακού ανευρύσματος (15). Ο ασθενής επιβίωσε για 5 ημέρες, κατόπιν πέθανε από νεφρική ανεπάρκεια. Το 1952, ο DeBakey και ο Cooley ήταν οι πρώτοι που χρησιμοποίησαν ένα ομοιομόσχευμα για να επιδιορθώσουν ένα μεγάλο ανεύρυσμα της θωρακικής αορτής (16). Αργότερα, χρησιμοποίησαν με επιτυχία ομοιομοσχεύματα για να αντικαταστήσουν την ανιούσα αορτή (1956) (17) και το αορτικό τόξο (1957) (18). Κατά την ίδια περίοδο, πολλοί άλλοι χειρουργοί συνέβαλαν σημαντικά στη θεραπεία του ανευρύσματος. Μεταξύ αυτών των πρωτοπόρων ήταν ο Henry Bahnson και ο συνάδελφός του, Frank Spencer, ο οποίος ξεκίνησε ένα ενεργό πρόγραμμα αορτικής χειρουργικής στο νοσοκομείο Johns Hopkins. Σύντομα, πολλοί άλλοι χειρουργοί και ιδρύματα θέσπισαν προγράμματα για τη θεραπεία αορτικού ανευρύσματος και αποφρακτικής νόσου (12). Το 1958 ο DeBakey περιέγραψε τη χρήση του ευέλικτου πλεκτού μοσχεύματος Dacron (19). Το 1965 ο Crawford αντικατέστησε ολόκληρη τη θωρακοκοιλιακή αορτή σε έναν 55-χρονο άνδρα. Οι Crawford και συνεργάτες ήταν οι πρώτοι που ανακοίνωσαν μια μεγάλη σειρά 138 επεμβάσεων για αντικατάσταση θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων το 1980, με ένα ποσοστό παραπληγίας 9% (20). Το 1984 ο Crawford ανακοίνωσε αντικατάσταση ολόκληρης της αορτής με πολλαπλές διαδοχικές επεμβάσεις (21). Το 1990 οι Crawford

και συνεργάτες ανακοίνωσαν τη σταδιακή αντικατάσταση ολόκληρης της αορτής (22), ενώ το 1993 οι Svensson και συνεργάτες αντικατέστησαν επιτυχώς την αορτή από την αορτική βαλβίδα έως τον διχασμό στις κοινές λαγόνιες με τη χρήση σωληνωτού μοσχεύματος σε μία επέμβαση κάνοντας χρήση βαθιάς υποθερμίας και ολικής κυκλοφορικής παύσης (23).

3. ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΟΣ

Το 80% όλων των ανευρυσμάτων της αορτής εντοπίζεται στην περιοχή της κοιλιακής αορτής, με την πλειοψηφία να εκδηλώνεται κάτω από την έκφυση των νεφρικών αρτηριών. Το 15% των ανευρυσμάτων βρίσκεται στη θωρακική περιοχή και μόνο ένα τοις εκατό είναι θωρακοκοιλιακά (24). Η πιο συνηθισμένη αιτία ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής είναι η αρτηριοσκλήρωση. Η προοδευτική ατροφία των μυοκυττάρων, που προκαλείται από την απώλεια της πολλαπλασιαστικής ικανότητας των μυοκυττάρων της μέσης στοιβάδας και την μειωμένη διαμεμβρανική άρδευση των αγγειακών στρωμάτων, ακολουθείται από απώλεια της συσταλτικότητας και της διαστολής του τοιχώματος του αγγείου. Αυτή η διαδικασία συνεχίζεται μέχρις ότου το τοίχωμα του αγγείου δεν μπορεί πλέον να αντέξει τις συνθήκες ενδοαγγειακής πίεσης (25). Ο νόμος Laplace αναφέρει ότι η τάση τοιχώματος ενός δοχείου αυξάνεται ως συνάρτηση της ακτίνας του. Επομένως, ακολουθεί μια συνεχής διάταση του αγγείου με αυξημένο κίνδυνο ρήξης. Άλλοι παράγοντες που ευνοούν την ανάπτυξη ανευρύσματος είναι οι φλεγμονώδεις διεργασίες στα τοιχώματα των αγγείων. Μια ειδική μορφή κοιλιακού ανευρύσματος είναι το φλεγμονώδες ανεύρυσμα. Παρά τις τυπικές μορφολογικές συσχετίσεις ενός φλεγμονώδους τροποποιημένου, ανευρυσματικού αγγείου, δεν επιτυγχάνεται ανίχνευση παθογόνων. Η αιτιολογία είναι ασαφής. Μια μείωση στις φλεγμονώδεις διεργασίες μπορεί να παρατηρηθεί μετά από χειρουργική διόρθωση (24). Τα διαχωριστικά ανευρύσματα είναι μια ειδική μορφή ανευρύσματος και προκαλούνται από το σχηματισμό ενδοτοιχωματικού αιματώματος (24). Το σχίσιμο ενός τροφοφόρου αγγείου του αρτηριακού τοιχώματος (vasa vasorum) προκαλεί αιμορραγίες στο τοίχωμα του αγγείου, πράγμα που έχει ως αποτέλεσμα μια δευτερεύουσα σχάση της έσω στοιβάδας (intima). Η ροή του αίματος προκαλεί διάσπαση των στρωμάτων του τοιχώματος με το σχηματισμό ενός ψευδούς

αγγειακού αυλού ορθόδρομα ή ανάδρομα. Επειδή αυτός ο αυλός είναι συνήθως μεγαλύτερος από τον πραγματικό αγγειακό αυλό, προκαλείται ανευρυσματική διάταση στα εξωτερικά στρώματα του τοιχώματος. Ο διαχωρισμός επεκτείνεται στις εκφύσεις των διάφορων αρτηριακών κλάδων της αορτής προκαλώντας στενώσεις ή και τον πλήρη αποκλεισμό τους. Οι πιο κοινές αιτίες του σχηματισμού αυτού του τύπου ανευρύσματος είναι οι αρτηριοσκληρωτικές αλλαγές. Επιπλέον, η ιδιοπαθής διάμεση νέκρωση και οι συγγενείς μεταβολικές διαταραχές, π.χ. Σύνδρομο Marfan, σύνδρομο Ehlers-Danlos τύπου IV ή ατελής οστεογένεση σε παθολογικές συνθέσεις κολλαγόνου-ελαστίνης (25). Ο κίνδυνος από την παρουσία ενός ανευρύσματος είναι η αυξημένη τάση του να διαρρηγνύεται. Επιπλέον, οι μεταβολές της ροής του αίματος και η στροβιλισμού μπορούν να προκαλέσουν την δημιουργία ενδοαγγειακών θρόμβων. Αυτοί οδηγούν στη στένωση του αυλού και κατά συνέπεια στη μείωση της ροής του αίματος. Οι θρομβωτικές ή εμβολικές αποφράξεις μπορούν να προκαλέσουν οξεία ισχαιμικά επεισόδια όπως μεσεντέρια ισχαιμία ή ισχαιμία κάτω άκρων (24). Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη θωρακοκοιλιακού ανευρύσματος περιλαμβάνουν, ιδιαίτερα, υπέρταση, στεφανιαία νόσο και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον, ως παράγοντες κινδύνου μπορούν να θεωρηθούν ασθένειες των εγκεφαλικών, περιφερικών και σπλαγχνικών αγγείων, καθώς και το κάπνισμα, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη (26).

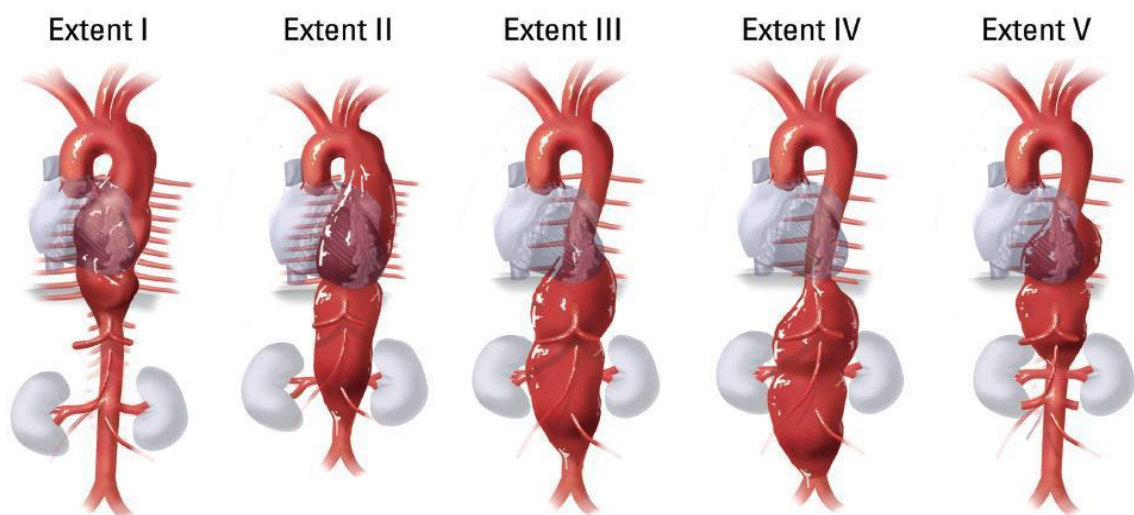
3.1. Αορτικό Ανεύρυσμα

Το αποτέλεσμα των επεμβάσεων αποκατάστασης θωρακικών και κοιλιακών ανευρυσμάτων επηρεάζεται έντονα από τον εντοπισμό και την έκταση του ανευρύσματος (Ernst and Stanley 2001). Σύμφωνα με τον Crawford, τα θωρακοκοιλιακά ανευρύσματα χωρίζονται σε πέντε ομάδες. Η ταξινόμηση αυτή καθορίζει τη θέση και την έκταση ενός ανευρύσματος. Αυτή η ταξινόμηση είναι κλινικά ιδιαίτερα χρήσιμη, διότι ανάλογα με τον τύπο κατάταξης μπορεί να σχεδιαστεί καλύτερα το πλάνο αντιμετώπισης και να περιοριστούν στον μέγιστο δυνατό βαθμό οι μετεγχειρητικές επιπλοκές (28). Η ταξινόμηση αυτή περιγράφεται αναλυτικά στον πίνακα 1 και την εικόνα 2.

Τύπος	Εντόπιση
Crawford I	Κατιούσα Θωρακική Αορτή και κοιλιακή αορτή μέχρι προ της εκφύσεως του κοιλιακού άξονα
Crawford II	Θωρακική περιφερικά της έκφυσης της αριστεράς υποκλειδίου αρτηρίας και κοιλιακή αορτή μέχρι και περιφερικέτερα της εκφύσεως των νεφρικών αρτηριών Συμμετοχή σπλαχνικών και νεφρικών αρτηριών
Crawford III	Κατώτερο τμήμα της Θωρακικής αορτής και Κοιλιακή αορτή μέχρι και προ του διχασμού της Συμμετοχή σπλαχνικών και νεφρικών αρτηριών
Crawford IV	Κοιλιακή αορτή ολόκληρη αμέσως κάτωθεν του διαφράγματος μέχρι και προ του διχασμού της. Συμμετοχή σπλαχνικών και νεφρικών αρτηριών
Crawford V	Από την περιφερική θωρακική αορτή και την κοιλιακή αορτή , συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής και άνω μεσεντέριας αλλά όχι των νεφρικών αρτηριών (προ της εκφύσεως των νεφρικών).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση ανευρυσμάτων κατά Crawford.

(Πηγή: Frederick JR, Woo YJ. Mycotic thoracoabdominal aneurysms. Ann Cardiothorac Surg 2012;1(3):277-285. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.09.01)



Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση της ταξινόμησης κατά Crawford ανάλογα με την έκταση του ανευρύσματος.

(Πηγή: Frederick JR, Woo YJ. Mycotic thoracoabdominal aneurysms. Ann Cardiothorac Surg 2012;1(3):277-285.)

3.2. Αορτικός Διαχωρισμός

Με τον όρο διαχωρισμό της αορτής ορίζεται η διαταραχή εκείνη κατά την οποία εμφανίζεται η δημιουργία ενός ψευδούς αυλού ανάμεσα στον έσω και τον μέσο χιτώνα του αορτικού τοιχώματος. Η κατάσταση αυτή είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη καθώς μπορεί άμεσα να επιπλακεί με ρήξη του τοιχώματος της αορτής και αιμορραγία ή με διαταραχές άρδευσης οργάνων (29).

Η κατηγοριοποίηση των τύπων του αορτικού διαχωρισμού βασίζεται σε 2 συστήματα ταξινόμησης, σύμφωνα με το DeBakey και το Stanford. Τα συστήματα ταξινόμησης λαμβάνουν υπόψιν τους την εντόπιση και την έκταση του διαχωρισμού και όχι το σημείο εισόδου.

Η ταξινόμηση σύμφωνα με το σύστημα DeBakey περιλαμβάνει τρεις τύπους (30).

Τύπος	Εντόπιση
Τύπος I	Ανιούσα θωρακική αορτή, αορτικο τοξο, κατιούσα και κοιλιακή.
Τύπος II	Ανιούσα θωρακική αορτή μόνο.
Τύπος III	IIIα Έναρξη μετά την έκφυση της αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας μέχρι και το διαφραγμα. IIIβ Μετά την εκφυση της αριστερής υποκλειδίου και επέκταση στην κοιλιακή αορτη συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών αρτηριών.

Πίνακας 2. Ταξινόμηση του αορτικού διαχωρισμού κατά DeBakey.

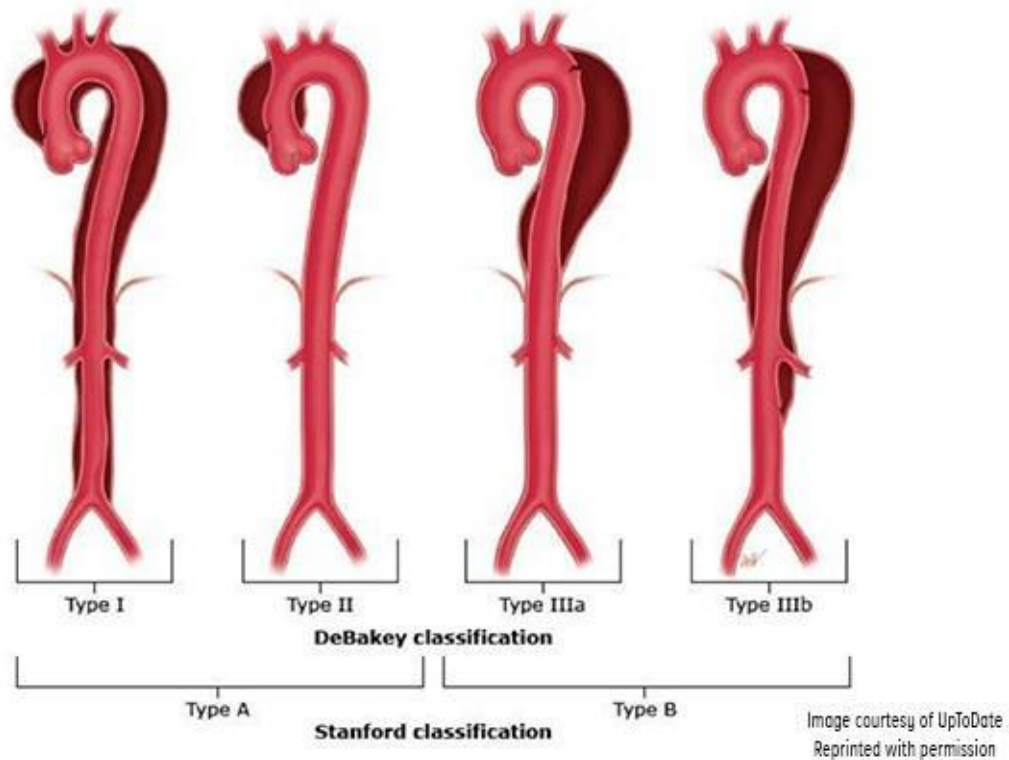
(Πηγή: Anagnostopoulos CE,* Ed. Lethal Diseases of the Ascending Aorta. Baltimore: University Park Press; 150 pages, 1976.)

Η ταξινόμηση σύμφωνα με το δεύτερο σύστημα, αυτό του Stanford περιλαμβάνει δύο τύπους (30).

Τύπος	Εντόπιση
Τύπος A	Ανιούσα θωρακική αορτή Πιθανή επέκταση στο αορτικο τοξο η/και στην κοιλιακή αορτη σε οποιαδήποτε έκταση.
Τύπος B	Έναρξη μετά την έκφυση της αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας και επέκταση σε οποιοδήποτε μήκος περιφερικά.

Πίνακας 3. Ταξινόμηση του αορτικού διαχωρισμού κατά Stanford.

(Πηγή: Anagnostopoulos CE,* Ed. Lethal Diseases of the Ascending Aorta. Baltimore: University Park Press; 150 pages, 1976.)



Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση της ταξινόμησης του αορτικού διαχωρισμού με βάση τα 2 επικρατούντα συστήματα ταξινόμησης.

Ο οξύς αορτικός διαχωρισμός τύπου A κατά Stanford αποτελεί μια ιδιαίτερα επείγουσα κατάσταση με θνητότητα 1-2% κάθε ώρα μετά την έναρξη της συμπτωματολογίας. Σε περιπτώσεις αυτού του τύπου διαχωρισμού απαιτείται άμεση χειρουργική αντιμετώπιση (31). Ο κίνδυνος θανάτου είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε ασθενείς που παρουσιάζουν επιπλοκές όπως ο περικαρδιακός επιπωματισμός, η επέκταση του διαχωρισμού στα στόμια των στεφανιαίων αρτηριών με αποτέλεσμα την πρόκληση μυοκαρδιακής ισχαιμίας ή και εμφράγματος, καθώς και η υποάρδευση του εγκεφάλου σε περίπτωση συμμετοχής των καρωτίδων (31, 32). Άλλοι παράγοντες που θεωρούνται καθοριστικοί για την πρόγνωση είναι η αυξημένη ηλικία (> 70 έτη), η παρουσία σοβαρής υπότασης, η νεφρική ανεπάρκεια και η απουσία ψηλαφητών σφύξεων. Λιγότερο συχνά αναφερόμενοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν η προηγηθείσα καρδιοχειρουργική ή αγγειοχειρουργική επέμβαση (15%) και ο ιατρογενής διαχωρισμός κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικής επέμβασης ή καθετηριασμού (5%). Ο ιατρογενής διαχωρισμός της αορτής παρουσιάζει μια ελαφρώς αυξημένη θνητότητα σε σχέση με τον μη ιατρογενή (35% έναντι 24%) (33).

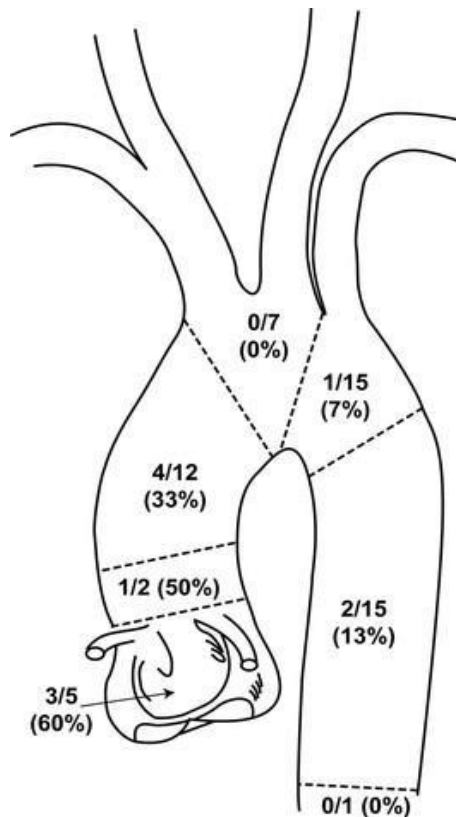
Ο οξύς διαχωρισμός τύπου B κατά Stanford αφορά κυρίως στην κατιούσα θωρακική αορτή και είναι μια λιγότερο επικίνδυνη κατάσταση σε σχέση με τον διαχωρισμό τύπου A και δεν απαιτεί πάντα επείγουσα αντιμετώπιση. Ασθενείς με μη επιπλεγμένο διαχωρισμό τύπου B παρουσιάζουν θνητότητα 10% στις πρώτες 30 ημέρες (34). Ωστόσο οι ασθενείς που εμφανίζουν ισχαιμικές επιπλοκές όπως νεφρική ανεπάρκεια ή ρήξη χρήζουν άμεσης χειρουργικής ή ενδαγγειακής αποκατάστασης και εμφανίζουν θνητότητα 20% στις 2 πρώτες ημέρες και 25% στις πρώτες 30 ημέρες. Όπως και στον διαχωρισμό τύπου A παράγοντες όπως η ηλικία, η ρήξη, η καταπληξία και οι διαταραχές άρδευσης οργάνων είναι σημαντικοί ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες σχετικά με την πρώιμη θνητότητα (35). Τέλος αξίζει να σημειωθεί πως η χρόνια χρήση ενδοφλέβιων ουσιών όπως η κοκαΐνη προδιαθέτει σε αορτικό διαχωρισμό, ιδίως στην κατιούσα θωρακική αορτή (36).

3.3. Ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα αορτής

Το ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα της αορτής θεωρείται συχνά μια κατάσταση πρόδρομη του αορτικού διαχωρισμού. Συνήθως προκαλείται από την ρήξη τροφοφόρων αγγείων του τοιχώματος (Vasa vasorum) στην μέση στιβάδα του τοιχώματος καταλήγοντας σε ένα τοπικό έμφρακτο του αορτικού τοιχώματος που είναι πολύ πιθανό να προκαλέσει μια δευτερογενή σχάση του τοιχώματος προκαλώντας τον τυπικό αορτικό διαχωρισμό (37).

Η φυσική πορεία του ενδοτοιχωματικού αιματώματος είναι συνήθως ίδια με αυτή του αορτικού διαχωρισμού. Μπορεί να εξελιχθεί, αλλά και να υποστρέψει, ή ακόμα και να απορροφηθεί. Η απορρόφηση ενός αιματώματος έχει αναφέρει πως μπορεί να παρατηρηθεί έως και σε 10% των περιπτώσεων, ενώ περιπτώσεις αυτόματης υποστροφής και απορρόφησης διαχωρισμού σπανίως έχουν αναφερθεί (33). Τα περισσότερα ενδοτοιχωματικά αιματώματα (50-85%) εντοπίζονται στην κατιούσα θωρακική αορτή και σχετίζονται τυπικά με την παρουσία υπέρτασης. Παρόλο που οι κλινικές εκδηλώσεις τους είναι παρόμοιες με αυτές του αορτικού διαχωρισμού, ωστόσο πρόκειται συνήθως για μια τοπική τμηματική πάθηση και για τον λόγο αυτό συνήθως απουσιάζουν αντανάκλασεις του πόνου στο κεφάλι ή στα άκρα. Το θωρακικό άλγος είναι η συχνότερη συμπτωματολογία σε αιματώματα τύπου A κατά Stanford και

ραχιαίος πόνος στα τύπου Β. Η διάγνωση ενός αιματώματος έναντι ενός διαχωρισμού δεν δύναται να γίνει κλινικά και απαιτείται άμεσος κατάλληλος παρακλινικός τομογραφικός έλεγχος (33, 38).



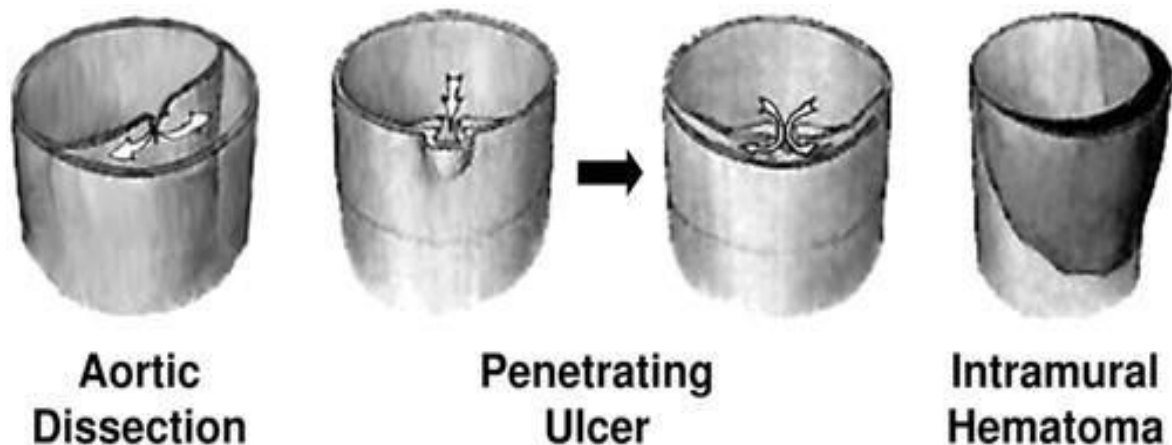
Εικόνα 4. Η ενδοανοσοκομειακή θνητότητα του ενδοτοιχωματικού αιματώματος ανάλογα με την εντόπισή του.

(Πηγή: Tsai TT, Nienaber CA, Eagle KA. Acute Aortic Syndromes. Circulation. 2005;112:3802–3813. Reproduced with permission from Reference 58, Copyright 2005, American Heart Association. All rights reserved.)

3.4. Διαπιτρώνον αθηρωματικό έλκος

Η βαθιά εξέλκωση μιας αθηρωματικής πλάκας του αορτικού τοιχώματος μπορεί να οδηγήσει στην δημιουργία ενδοτοιχωματικού αιματώματος, διαχωρισμού ή ακόμα και σε ρήξη της αορτής (33). Η εξέλιξη της ανάλυσης των μη επεμβατικών διαγνωστικών τεχνικών έδειξε πως η εμφάνιση των παραπάνω αορτικών συνδρόμων συχνά γίνεται επί εδάφους ενός αθηρωματικού έλκους. Μελέτες με περιορισμένες σειρές ασθενών

έχουν δείξει πως τα ενδοτοιχωματικά αιματώματα τύπου Β σχεδόν αποκλειστικά σχετίζονται με την παρουσία διαπιτραίνοντος αθηρωματικού έλκους του αορτικού τοιχώματος (39). Τα συμπτωματικά έλκη με σημεία βαθιάς διάβρωσης του τοιχώματος έχουν αυξημένη πιθανότητα ρήξης και απαιτείται έγκαιρη αποκατάστασή τους, συνήθως μέσω κατάλληλης ενδαγγειακής τεχνικής (40).



Εικόνα 5. Σχηματική απεικόνιση της μεταβολής στην δομή του τοιχώματος της αορτής στον αορτικό διαχωρισμό (αριστερά), στο διαπιτραίνον έλκος (μέση) και στο ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα (δεξιά).

(Πηγή: Tsai TT, Nienaber CA, Eagle KA. Acute Aortic Syndromes. Circulation. 2005;112:3802–3813. Reprinted from Reference 22, Copyright 1997, with permission from Elsevier.)

4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το ανεύρυσμα της αορτής και ιδιαίτερα το ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής είναι μια ασθένεια η επίπτωση της οποίας πολλαπλασιάστηκε τις τελευταίες δεκαετίες. Οι Lilienfeld et al. μελέτησαν την ετήσια αύξηση της θνησιμότητας του ανευρύσματος αορτής σε άνδρες και γυναίκες, καθώς και λευκούς και μη λευκούς άνδρες και γυναίκες, μεταξύ 1951 και 1981 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Υπήρξε μια ετήσια αύξηση της θνησιμότητας κατά 17% στους λευκούς και κατά 12% στις λευκές γυναίκες, σε σύγκριση με 14% στους έγχρωμους άνδρες και 15% στις έγχρωμες

γυναίκες. Η συνολική θνησιμότητα των ασθενών με ανεύρυσμα αορτής αυξήθηκε από 2.500 θανάτους σε 14.000 θανάτους ετησίως στις ΗΠΑ (41). Περαιτέρω μελέτες στις ΗΠΑ και την Αγγλία κατέληξαν σε συγκρίσιμα αποτελέσματα κατά την ίδια περίοδο. Στη Μινεσότα, η συχνότητα εμφάνισης του ανευρύσματος κοιλιακής αορτής έχει αυξηθεί επτά φορές κατά τα έτη 1951-1981. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η θνησιμότητα σε άνδρες με ανεύρυσμα αορτής αυξήθηκε από 2,4 σε 47,1 άτομα ανά 100.000 κατοίκους (περίπου 20 φορές) και για τις γυναίκες από 2,0 σε 22,2 άτομα ανά 100.000 κατοίκους (περίπου 11 φορές) (42). Για τους άνδρες στη Δυτική Αυστραλία, ο επιπολασμός των ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής αυξήθηκε από 74,5 σε 117,2 άτομα ανά 100.000 κατοίκους και για γυναίκες από 17,5 σε 33,9 άτομα ανά 100.000 κατοίκους (άνδρες και γυναίκες άνω των 55 ετών) (43). Το 1991, 16.696 ανευρύσματα αορτής αναφέρθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες. Το 84% των εν λόγω ατόμων ήταν άνω των 65 ετών, εκ των οποίων το 35,4% ήταν γυναίκες. Το ποσοστό των ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής ήταν 52,1%. Εξετάζοντας όλους τους τύπους ανευρύσματος αορτής, οι άνδρες έχουν υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας προσαρμοσμένο σε ηλικία από ότι οι γυναίκες. Η αναλογία ανδρών προς γυναίκες στο λευκό πληθυσμό είναι 3,2:1, στον μη λευκό πληθυσμό ο λόγος ανδρών προς γυναίκες είναι 1,8:1. Οι λευκοί άνδρες άνω των 75 ετών έχουν περίπου τριπλάσιο ποσοστό θνησιμότητας από τους αντίστοιχους έγχρωμους άνδρες. Οι έγχρωμες γυναίκες έχουν υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας προσαρμοσμένο στην ηλικία από ό,τι οι λευκές γυναίκες μέχρι την ηλικία των 65 ετών (41, 43).

Όσον αφορά στους αορτικούς διαχωρισμούς, εδώ παρατηρείται διαφορά στις κατανομές. Το ποσοστό των αορτικών διαχωρισμών είναι υψηλότερο στην ομάδα των έγχρωμων ανδρών, ακολουθούμενη από λευκούς άνδρες, έγχρωμες γυναίκες και τελικά λευκές γυναίκες. Για το ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής συγκεκριμένα, η θνησιμότητα προσαρμοσμένη στην ηλικία είναι υψηλότερη για τους λευκούς άνδρες, ακολουθούμενοι από τους έγχρωμους άνδρες. Σε αυτούς τους ασθενείς, ο αορτικός διαχωρισμός εμφανίζεται περίπου δύο φορές πιο συχνά από ότι στις γυναίκες συνολικά. Οι λευκές γυναίκες είναι πιο πιθανό να επηρεαστούν από αυτή την ασθένεια από τις έγχρωμες γυναίκες (44).

5. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ

Η μεγαλύτερη σημασία για την ελαστικότητα της αορτής έχει ο μέσος χιτώνας, ο οποίος αποτελείται από περίπου 45-55 στρώματα ελαστίνης, κολλαγόνου και λείων μυϊκών κυττάρων. Η αναλογία της ελαστίνης είναι πιο έντονη στην ανιούσα αορτή και μειώνεται συνεχώς με την περιφερική πορεία της αορτής (104). Η προϋπόθεση για την ανάπτυξη ενός αορτικού ανευρύσματος είναι μια αδυναμία του τοιχώματος της αορτής, ειδικά του μέσου χιτώνα. Οι αιτίες αυτής της ασθένειας μπορούν να είναι συγγενείς ή επίκτητες (45).

5.1. Η φυσική εξέλιξη της γηράσκουσας αορτής

Οι Schlatmann et al. το 1977 περιέγραψαν τις ιστοπαθολογικές μεταβολές σε 100 αορτικά δείγματα διαφόρων ηλικιών και ήταν σε θέση να διαπιστώσει διάφορες αλλοιώσεις, όπως η συσσώρευση βλεννώδους υλικού ως κυστική διάμεση νέκρωση, η απομάκρυνση του νηματίου ελαστίνης ως κατακερματισμού ελαστίνης, η υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων και του κολλαγόνου ως ίνωση και οι περιοχές αυξημένων κυττάρων χωρίς πυρήνα ως μέση νέκρωση. Η σοβαρότητα αυτών των αλλαγών συσχετίστηκε με την ηλικία των ασθενών που μελετήθηκαν (46). Εκτός από την ηλικία, το φύλο και η συνολική επιφάνεια του σώματος έχουν επιρροή στην παθογένεση αυτής της νόσου (47).

5.2. Η ιδιοπαθής κυστική εκφύλιση του μέσου χιτώνα

Όσον αφορά την ανιούσα θωρακική αορτή, η ιδιοπαθής κυστική εκφύλιση του μέσου χιτώνα, γνωστή και ως σύνδρομο Erdheim-Gsell, είναι η συνηθέστερη αιτία ανευρύσματος ανιούσης αορτής. Όπως ήδη αναφέρθηκε παραπάνω, ο εκφυλισμός των ελαστικών ινών είναι ένα φυσιολογικό φαινόμενο της γήρανσης της αορτής. Σε ορισμένα άτομα, όμως, αυτή η διαδικασία φαίνεται να προχωράει ταχύτερα από άλλα, επιταχύνοντας έτσι την ανάπτυξη ενός ανευρύσματος αορτής (48).

5.3. Αθηροσκλήρυνση

Τα ανευρύσματα της κατιούσας αορτής, από την άλλη πλευρά, είναι συχνότερα αρτηριοσκληρωτικής προέλευσης. Η εξελισσόμενη διαδικασία αρτηριοσκλήρυνσης με σχηματισμό αθηρωματικών πλακών στο τοίχωμα του αγγείου προωθεί την έκπτωση των ελαστικών ινών και των λείων μυϊκών κυττάρων. Από τη μία πλευρά, αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη χαλάρωση του αορτικού τοιχώματος, από την άλλη πλευρά, η αορτή χάνει την ελαστικότητα λόγω της αυξανόμενης ασβεστοποίησης (49).

5.4. Γενετικές νόσοι

5.4.1. Σύνδρομο Marfan

Το σύνδρομο Marfan περιγράφει μια γενικευμένη ασθένεια συνδετικού ιστού με μεταβλητή εκφραστικότητα και ακολουθεί αυτοσωματική επικρατούσα κληρονομικότητα (50). Το γονιδιακό ελάττωμα αφορά το γονίδιο φιμπριλλίνης, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 15 (51). Περίπου το 1/3 των περιπτώσεων είναι νέες μεταλλάξεις (52). Η επίπτωση είναι περίπου ένα παιδί ανά 10.000 γεννήσεις (52). Η φιμπριλλίνη είναι ένα από τα πιο σημαντικά συστατικά του ελαστικού συνδετικού ιστού (51). Ο μη φυσιολογικός συνδετικός ιστός σε αυτή την περίπτωση τείνει να αλλάζει, παρουσιάζοντας αλλοιώσεις παρόμοιες με εκείνες της κυστικής νέκρωσης του μέσου χιτώννα, αλλά ήδη παρούσες στην νεανική ηλικία. Οι ασθενείς με σύνδρομο Marfan εξακολουθούν να είναι πιο επιρρεπείς στον αορτικό διαχωρισμό. Το 75-85% των ασθενών παρουσιάζουν διαστολή της αορτικής ρίζας με ταυτόχρονη συνοδό ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας. Χαρακτηριστικές αλλαγές είναι επίσης η παρουσία μακρών και λεπτών άνω και κάτω άκρων (ακρομεγαλία, δολιχοστενομελία, αραχνοδακτυλία), ο σκαφοειδής ή τροπιδοειδής θώρακας, οι κήλες, η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας, η μετατόπιση του φακού (εκτοπία ή εξάρθρωση) κ.α. (50, 54).

5.4.2. Σύνδρομο Ehlers-Danlos

Μια άλλη κληρονομική νόσος του συνδετικού ιστού είναι το σύνδρομο Ehlers-Danlos (EDS), το οποίο εμφανίζεται σε διαφορετικούς βαθμούς. Η αιτία του EDS είναι μια μετάλλαξη που οδηγεί σε διαταραχή της δομής του κολλαγόνου τύπου III (55). Ο τύπος IV του EDS σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών, όπως π.χ. η αυτόματη ρήξη της αορτής, επηρεάζοντας κυρίως την αύξουσα αορτή (55, 56). Ο τύπος IV του EDS εμφανίζεται συνήθως σποραδικά ή ακολουθεί μια αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομικότητα. Η αυτόματη ρήξη της αορτής είναι η κύρια αιτία θανάτου σε αυτούς τους ασθενείς, κυρίως στην περιοχή των μεσεντερικών αγγείων (56). Ο οξύς αορτικός διαχωρισμός είναι ωστόσο λιγότερο συχνός από ότι στο σύνδρομο Marfan (57).

5.4.3. Σύνδρομο Loeys–Dietz

Το σύνδρομο Loeys-Dietz (LDS) χαρακτηρίζεται από αγγειακά ευρήματα (εγκεφαλικό, θωρακικό και κοιλιακό αρτηριακό ανεύρυσμα ή/και διαχωρισμοί), σκελετικές εκδηλώσεις (σκαφοειδής ή τροπιδοειδής θώρακας, σκολίωση, χαλαρές αρθρώσεις, αραχνοδακτυλία), κρανιοπροσωπικά χαρακτηριστικά (ευρύχωρα μάτια, στραβισμός, κηλίδα αμφιβληστροειδούς, έλλειμμα υπερώας και κρανιοσυνοστέωση που μπορεί να περιλαμβάνουν οποιοσδήποτε ραφές) και δερματικά ευρήματα (λεπτό ημιδιαφανές δέρμα, εύκολοι μώλωπες και δυστροφικές ουλές). Τα άτομα με LDS είναι προδιατεθειμένα σε εκτεταμένα και επιθετικά αρτηριακά ανευρύσματα και επιπλοκές που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη, συμπεριλαμβανομένης ρήξης της μήτρας και θανάτου (58). Τα άτομα με LDS μπορούν να παρουσιάσουν ισχυρή προδιάθεση για αλλεργικές / φλεγμονώδεις ασθένειες, όπως άσθμα, έκζεμα και αντιδράσεις σε τρόφιμα ή περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα. Υπάρχει επίσης αυξημένη συχνότητα γαστρεντερικής φλεγμονής συμπεριλαμβανομένης της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας και γαστρίτιδας ή φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Μεγάλη διακύμανση στην κατανομή και τη σοβαρότητα των κλινικών χαρακτηριστικών μπορεί να παρατηρηθεί σε άτομα με LDS, ακόμη και μεταξύ προσβεβλημένων ατόμων εντός μιας οικογένειας που έχουν την ίδια παθογόνο παραλλαγή της νόσου. Η διάγνωση του LDS καθιερώθηκε σε άτομα με βάση τα χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα και / ή με την

ταυτοποίηση ετεροζυγωτικής παθογόνου παραλλαγής σε SMAD2, SMAD3, TGFB2, TGFB3, TGFBR1 ή TGFBR2. Το LDS κληρονομείται με αυτοσωματικό κυρίαρχο τρόπο. Περίπου το 25% των ατόμων που έχουν διαγνωστεί με LDS έχουν έναν προσβεβλημένο γονέα. Περίπου το 75% των ασθενών έχουν LDS ως αποτέλεσμα μιας de novo παθογόνου μετάλλαξης. Κάθε παιδί ενός ατόμου με LDS έχει 50% πιθανότητα να κληρονομήσει την παθογόνο μετάλλαξη και τη διαταραχή. Η προγεννητική διάγνωση για εγκυμοσύνες με αυξημένο κίνδυνο για LDS είναι δυνατή εάν είναι γνωστή η παθογόνος παραλλαγή στην οικογένεια (58).

5.5. Ανευρύσματα φλεγμονώδους αιτιολογίας (μυκωτικά ανευρύσματα)

Τα ανευρύσματα των οποίων η προέλευση είναι μια βακτηριακή λοίμωξη του αορτικού τοιχώματος ονομάζονται μυκωτικά ανευρύσματα. Το συχνότερο σημείο εκκίνησης στα ανευρύσματα της ανιούσης θωρακικής αορτής είναι ενδοκαρδίτιδες που ξεκινούν από φυσικές ή προσθετικές αορτικές βαλβίδες (59). Τα συνηθέστερα μικρόβια που μπορούν να απομονωθούν σε αυτό το πλαίσιο είναι κατά φθίνουσα σειρά: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, σαλμονέλα και στρεπτόκοκκοι (60). Μία ιδιαίτερη μορφή μεταξύ των μυκωτικών ανευρυσμάτων είναι το συφιλιδικό ανεύρυσμα, το οποίο όμως γίνεται όλο και πιο σπάνιο ως αποτέλεσμα της εισαγωγής επαρκών αντιβιοτικών θεραπειών. Ωστόσο, ένα ανεύρυσμα που έχει ήδη αναπτυχθεί δεν μπορεί πλέον να υποστρέψει με τη χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας. Το υπεύθυνο μικρόβιο της σύφιλης είναι η σπειροχαίτη *Treponema pallidum*. Η ενδαρτηρίτιδα του τροφοφόρων αγγείων του αγγειακού τοιχώματος (*vasa vasorum*) οδηγεί σε ισχαιμία του μέσου χιτώνα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή των λείων μυϊκών κυττάρων και των ελαστικών ινών. Στην περαιτέρω πορεία αρχίζει μια ινωτική αναδιαμόρφωση του μέσου χιτώνα, που οδηγεί σε περεταίρω διαστολή του αγγειακού τοιχώματος. Το αορτικό τόξο καθώς και η ανιούσα αορτή επηρεάζονται συχνότερα. Λιγότερο από το 3% των ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής είναι μυκωτικά ανευρύσματα (61).

6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΟΡΤΙΚΩΝ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΩΝ

6.1. Συμπτωματολογία

Περίπου το 50% των ασθενών με θωρακοκοιλιακά ανευρύσματα έχουν συμπτώματα κατά τη στιγμή της διάγνωσης (26). Αυτό σημαίνει ότι αυτά τα ανεύρυσμα μπορεί να παραμείνουν χωρίς συμπτώματα για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ειδικά σε ασθενείς με παρατεταμένη πορεία και με δυνητική ρήξη προκαλούνται ποικίλα συμπτώματα. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα είναι το θωρακικό άλγος, το κοιλιακό άλγος, ο πλευρικός πόνος και ο πόνος στη ράχη (26). Αυτά προκαλούνται από συμπίεση, μετατόπιση ή διάβρωση οργάνων, νεύρων ή αγγείων. Επιπλέον, αυτό μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία. Η θρόμβωση στον ανευρυσματικό αυλό περιορίζει την ικανότητα κυκλοφορίας. Εάν αποκολληθεί θρομβωτικό υλικό, μπορεί να εμφανιστούν οξεία ισχαιμικά συμπτώματα των σπλαχνικών οργάνων και των περιφερειακών άκρων. Σε περίπτωση συμπίεσης της τραχείας ή κάποιου κύριου βρόγχου, ο συριγμός και η δύσπνοια μπορεί να είναι τα προεξέχοντα συμπτώματα. Η διάβρωση στα γειτονικά όργανα συνοδεύεται από αιμορραγία. Εάν επηρεάζονται δομές όπως η τραχεία ή ο οισοφάγος, παρουσιάζεται με αιμόπτυση ή αιματέμεση. Η αιμορραγία από τον γαστρεντερικό σωλήνα μπορεί να είναι ένα σημάδι διήθησης και ρήξης σε έλικα εντέρου. Ανάλογα με τον εντοπισμό, ενδέχεται να εμφανιστούν και άλλα συμπτώματα. Τα περιφερικά ανευρύσματα είναι πιο πιθανό να προκαλέσουν ισχαιμικά συμπτώματα, ενώ αυτά που βρίσκονται κεντρικά έχουν υψηλότερη πιθανότητα ρήξης. Μερικές φορές ένας παλλόμενος όγκος είναι αισθητός, συνηθέστερα σε υποφυσιακό ανεύρυσμα. Η ρήξη ενός ανευρύσματος προκαλεί σημεία αιμορραγικής καταπληξίας (26, 62).

6.2. Διάγνωση

Λόγω της συχνά ασυμπτωματικής πορείας στα αρχικά στάδια της νόσου, η ανίχνευση των ανευρυσμάτων είναι συχνά τυχαίο εύρημα στις διαδικασίες απεικόνισης λόγω

άλλων ιατρικών καταστάσεων (24). Οι απλές ακτινογραφίες θώρακα μπορεί μερικές φορές να οδηγήσουν σε υποψία διαστολής της θωρακικής αορτής (26). Η υπερηχογραφία έχει πολλές φορές σημαντική αλλά περιορισμένη διαγνωστική αξία. Χρησιμοποιείται κυρίως για τη διάγνωση των υπονεφρικών κοιλιακών ανευρυσμάτων. Ένα διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί επίσης να αποκαλύψει μια ανευρυσματική διάταση της αορτικής ρίζας, της ανιούσας θωρακικής αορτής και υπό προϋποθέσεις και του αορτικού τόξου. Η διοισοφάγειος υπερηχοκαρδιογραφία δίνει τη δυνατότητα καλύτερης και ακριβέστερης απεικόνισης και αξιολόγησης αυτών των ανευρυσμάτων, καθώς και τμημάτων της κατιούσας θωρακικής αορτής. Η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία είναι διαδικασίες που επιτρέπουν την λεπτομερή και ακριβή απεικόνιση ολόκληρης της αορτής και επιτρέπουν έτσι την εκτίμηση του εύρους και της έκτασης του ανευρύσματος. Εν τω μεταξύ, η μαγνητική τομογραφία μπορεί επίσης να εκτιμήσει τη ροή αίματος μέσα στον ανευρυσματικό ασκό. Οι τεχνικές αυτές έχουν πλέον πλήρως αντικαταστήσει ως μέθοδο επιλογής την κλασική αορτογραφία, η οποία ως επεμβατική μέθοδος ενέχει κινδύνους. Τέλος οι μέθοδοι αυτοί πέραν της εξαιρετικά αξιόπιστης απεικόνισης του ανευρύσματος, παρέχουν και σημαντικές πληροφορίες σχετικά την εμπλοκή πλευρικών κλαδιών και την παρουσία στενώσεων (26).

6.3. Θεραπευτικές επιλογές των θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων

Η συμβατική θεραπεία των θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων (ΘΚΑ) συνίσταται στην αντικατάσταση του πάσχοντος τμήματος του αγγείου με μόσχευμα με ταυτόχρονη αναστόμωση των κύριων αορτικών κλάδων. Τα τελευταία 20 χρόνια μια πολυτροπική προσέγγιση εξελίχθηκε σταδιακά για να μειώσει το τραύμα της χειρουργικής επέμβασης μεγιστοποιώντας την προστασία οργάνων, επιτρέποντας στα έμπειρα χειρουργικά κέντρα να έχουν καλύτερα αποτελέσματα από εκείνα που παραδοσιακά αναφέρονται στην βιβλιογραφία. Ωστόσο, η θνησιμότητα και η θνητότητα που σχετίζονται με την ανοικτή αποκατάσταση των θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων παραμένουν σημαντικές. Η υβριδική αποκατάσταση, που αποτελείται από ανοιχτό *debranching* της αορτής και επαναγγείωση, ακολουθούμενη από ενδαγγειακό αποκλεισμό του ανευρύσματος, μπορεί να επεκτείνει τις ενδείξεις της επιδιόρθωσης των ΘΚΑ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που δεν μπορούν να επωφεληθούν από τη χειρουργική επέμβαση, ωστόσο τα αποτελέσματα βρίσκονται ακόμη υπό αξιολόγηση

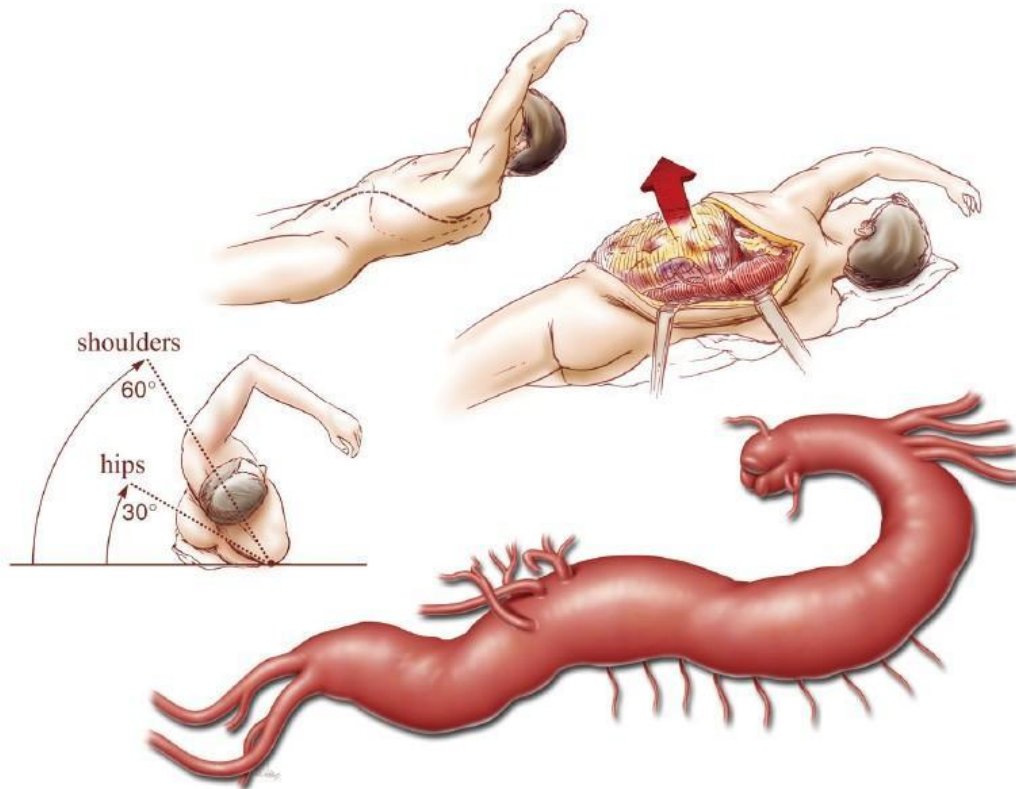
(63). Η πλήρης ενδαγγειακή αποκατάσταση αυτών των ανευρυσμάτων είναι η πλέον σύγχρονη τεχνική η οποία προσφέρει σημαντικά χαμηλότερη επιβάρυνση και ταχύτερη αποκατάσταση των ασθενών αποφεύγοντας το βαρύ χειρουργικό τραύμα και είναι ιδανική για ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου. Οι ενδαγγειακές τεχνικές εξελίσσονται διαρκώς προσφέροντας λύσεις και σε πιο περίπλοκα περιστατικά ανευρυσμάτων. Οι διάφορες τεχνικές, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά τους παρουσιάζονται λεπτομερώς στις παρακάτω παραγράφους (63).

6.3.1. Ανοικτή χειρουργική αποκατάσταση

Η συμβατική θεραπεία των ΘΚΑ συνίσταται στην χειρουργική αφαίρεση του ανευρυσματικού τμήματος της αορτής και στην αντικατάστασή του με κατάλληλο μόσχευμα με επανασύνδεση των κύριων αορτικών κλάδων στο μόσχευμα. Στόχος της χειρουργικής προσέγγισης είναι πάντα η κατά το δυνατόν μείωση του χειρουργικού τραύματος, της διάρκειας της χειρουργικής επέμβασης με τη μεγιστοποίηση της προστασίας των οργάνων. Η χειρουργική τεχνική που χρησιμοποιείται έχει σημαντικό αντίκτυπο στην έκβαση της διαδικασίας (64).

6.3.1.1. Θωρακοκοιλιακή τομή και παρασκευή της αορτής

Ο ασθενής είναι κατάλληλα τοποθετημένος σε δεξιά θέση κολυμβητή (decubitus) (ώμοι 60°, πύελος 30°). Το άνω τμήμα της τομής του θώρακα γίνεται μέσω του δου μεσοπλεύριου διαστήματος. Προσθιοπλαγίως η τομή καμπυλώνει απαλά καθώς διασχίζει το πλευρικό τόξο, μειώνοντας τον κίνδυνο νέκρωσης ιστών. Ο χώρος του υπεζωκότα διανοίγεται αφού έχει ξεκινήσει ο μονόπλευρος αερισμός του δεξιού πνεύμονα με κατάλληλη σύμπτωση του αριστερού.



Εικόνα 6. Τυπική τοποθέτηση του ασθενή και η τυπική θωρακοκοιλιακή προσπέλαση.

(Πηγή: De la Cruz KI, LeMaire SA, Weldon SA, Coselli JS. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair with a branched graft. *Ann Cardiothorac Surg* 2012;1(3):381-393.)

Η πάρεση του αριστερού ημιδιαφράγματος θα συνέβαλε σημαντικά στην μετεγχειρητική αναπνευστική ανεπάρκεια, επομένως μετά την τομή του θώρακα, πραγματοποιείται πάντοτε μια περιφερειακή διατομή του διαφράγματος, με αποτέλεσμα να διατηρείται ακέραιο το φρενικό κέντρο του (64). Υπό ευνοϊκές ανατομικές συνθήκες, πραγματοποιείται περιορισμένη φρενοτομή για τη διατήρηση του τενόντιου κέντρου του διαφράγματος. Αυτό έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον χρόνο απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα μετεγχειρητικά (65).

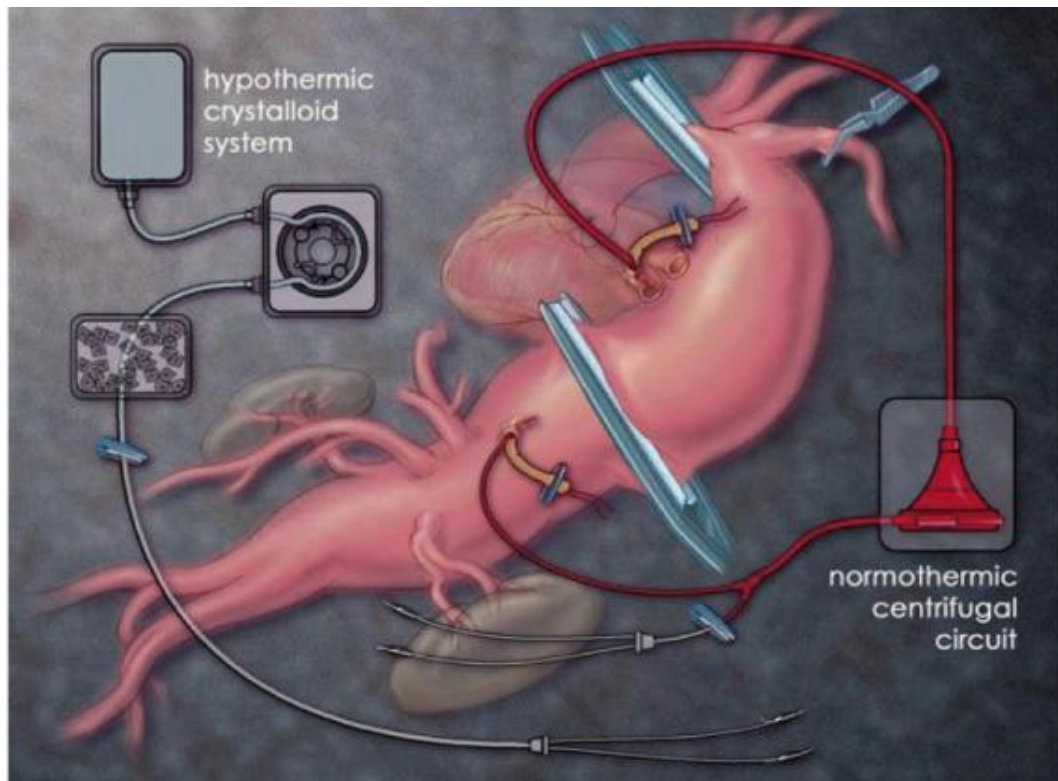
Το τμήμα της άνω κοιλιακής αορτής εκτίθεται μέσω μιας διαπεριτοναϊκής προσέγγισης. το οπισθοπεριτόναιο διανοίγεται πλαγίως του κατιόντος κόλου και εκτελείται μέση σπλαχνική περιστροφή έτσι ώστε το αριστερό κόλον, ο σπλήνας και ο αριστερός νεφρός να μπορούν να αποσπαστούν πρόσθια και προς τα δεξιά. Η διαπεριτοναϊκή προσέγγιση επιτρέπει την άμεση όψη των κοιλιακών οργάνων για να

αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της επαναγγείωσης στο τέλος της αορτικής αποκατάστασης (63).

6.3.1.2. Παράκαμψη αριστερής καρδιάς

Ο εγκάρσιος αποκλεισμός (cross-clamping) της κατιούσας θωρακικής αορτής οδηγεί σε αρκετές αιμοδυναμικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής αύξησης του μεταφορτίου και της ισχαιμίας των οργάνων. Η χρήση της παράκαμψης της αριστερής καρδιάς παρέχει ροή στον νωτιαίο μυελό, τα σπλαχνικά αγγεία και τους νεφρούς κατά τη διάρκεια της περιόδου του αποκλεισμού της αορτής ενώ ταυτόχρονα συμβάλλει στην μείωση της εγγύς υπέρτασης και την μείωση του μεταφορτίου της καρδιάς. Κατά την προετοιμασία για παράκαμψη της αριστερής καρδιάς και αορτικό αποκλεισμό, η ενδοφλέβια ηπαρίνη (1 mg / kg) χορηγείται με στόχο ένα ACT (Activated Clotting Time) 220-270 δευτερόλεπτα (66).

Η εγγύς κατιούσα θωρακική αορτή, ο αριστερός κόλπος ή η πνευμονική φλέβα συνήθως αποτελούν το σημείο εισαγωγής της εγγύς κάνουλας για αρτηριακή εκροή αίματος το οποίο χορηγείται μέσω φυγόκεντρης αντλίας στην υποδιαφραγματική αορτή ή στην κοινή αριστερή μηριαία αρτηρία. Η ροή είναι αρχικά χαμηλή (500 mL / min) για να αποφευχθεί ο οπισθόδρομος εμβολισμός και στη συνέχεια μπορεί να αυξηθεί μετά τον αποκλεισμό της αορτής σε μέση άπω αορτική πίεση περίπου 70 mmHg, μια τιμή που συνήθως επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας ροή μεταξύ 1500 και 2500 mL / min. Μια διακλάδωση "Y" συνδέεται με το κύκλωμα και παρέχεται με δύο καθετήρες απόφραξης / άρδευσης για εκλεκτική άρδευση των σπλαγγχνικών αγγείων (63) (Εικόνα 7).

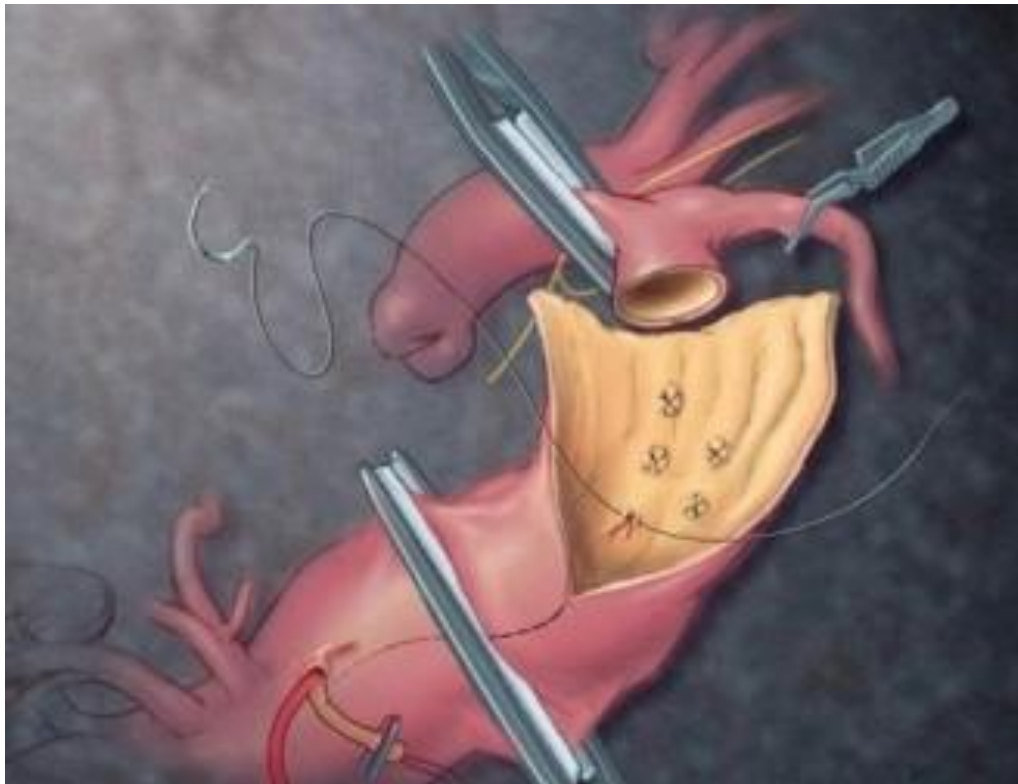


Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση της διάταξης της παράκαμψης της αριστερής καρδιάς.

(Πηγή: Chiesa R, Civilini E, Melissano G, Logaldo D, Calliari FM, Bertoglio I, Carozzo A, Mennella R. Management of thoracoabdominal aortic aneurysms. HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth 2009; 1(1): 45–53.)

6.3.1.3. Αντικατάσταση αορτής

Μόλις το εγγύς τμήμα του ΘΚΑ απομονωθεί μεταξύ των λαβίδων, η κατιούσα θωρακική αορτή διανοίγεται και διαχωρίζεται από τον οισοφάγο.



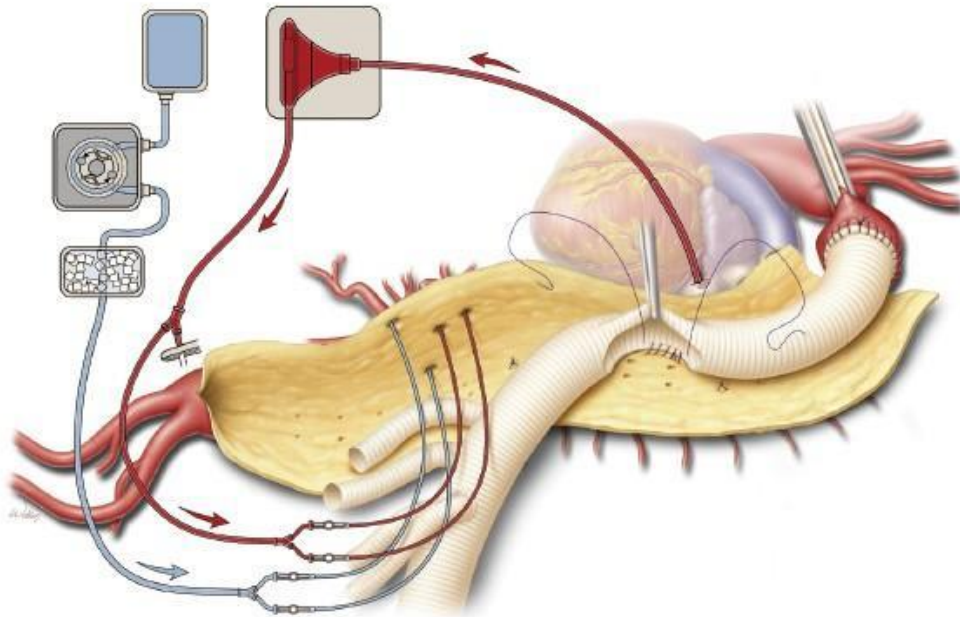
Εικόνα 8. Σχηματική απεικόνιση της διάνοιξης της κατιούσας θωρακικής αορτής μετά τον αποκλεισμό της και την απολίνωση μεσοπλεύριων κλάδων.

(Πηγή: Chiesa R, Civilini E, Melissano G, Logaldo D, Calliari FM, Bertoglio I, Carozzo A, Mennella R. Management of thoracoabdominal aortic aneurysms. HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth 2009; 1(1): 45–53.)

Το εγγύς άκρο του μόσχευματος αναστομώνεται τελικοτελικά με την κατιούσα θωρακική αορτή χρησιμοποιώντας ράμματα πολυπροπυλενίου με συνεχή ραφή. Η αναστόμωση ενισχύεται με λωρίδες felt. Η λαβίδα αποκλεισμού στη συνέχεια αφαιρείται και επανατοποθετείται στην κοιλιακή αορτή πάνω από την έκφυση της κοιλιακής αρτηρίας (διαδοχικός εγκάρσιος αποκλεισμός) (67).

Η επανεμφύτευση των μεσοπλεύριων αρτηριών στο αορτικό μόσχευμα διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην προστασία του νωπιαίου μυελού. Οι κρίσιμες βατές τμηματικές αρτηρίες από Θ7 έως Ι2 επανεμφυτεύονται επιλεκτικά στο μόσχευμα ως αορτικό εμφάλωμα (patch) ή με την παρεμβολή μόσχευματος. Αυτές οι αρτηρίες μπορούν να κλείσουν προσωρινά με καθετήρες Pruitt για να αποφευχθεί το φαινόμενο της υποκλοπής της αιματικής ροής. Εκείνα που είναι μεγάλα και έχουν μικρή πιθανότητα

οπίσθια αιμορραγία επιλέγονται για επανεμφύτευση. Ένα άνοιγμα στην πλευρά του μοςχεύματος κόβεται σε μέγεθος και δημιουργείται μία τελικοπλάγια αναστόμωση με συνεχή ραφή πολυπροπυλενίου 3-0 ή 4-0 (Εικόνα 9). Η αναστόμωση πραγματοποιείται κατά τρόπο που ελαχιστοποιεί την ποσότητα του αορτικού ιστού μέσα στο επανασυνδεδεμένο νησίδιο. Οι εύθραυστες περιοχές εντός της αναστόμωσης ενισχύονται επιλεκτικά με ενισχυμένα ράμματα πολυπροπυλενίου (67).



Εικόνα 9. Σχηματική απεικόνιση της τεχνικής επανεμφύτευσης των επιλεγμένων μεσοπλεύριων αρτηριών.

(Πηγή: De la Cruz KI, LeMaire SA, Weldon SA, Coselli JS. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair with a branched graft. *Ann Cardiothorac Surg* 2012;1(3):381-393.)

Μετά την ολοκλήρωση της αναστόμωσης του νησιδίου των μεσοπλεύριων αρτηριών η άπω λαβίδα αποκλεισμού μετακινείται στην περιφερική κοιλιακή αορτή κάτω από την έκφυση των νεφρικών αρτηριών και ανοίγει το ανώτερο κοιλιακό ανεύρυσμα της αορτής. Η σπλαχνική αιματική άρδευση στη συνέχεια διατηρείται από την αντλία με καθετήρες απόφραξης / άρδευσης (9 Fr) που εισάγονται επιλεκτικά στην κοιλιακή αρτηρία και στην ανώτερη μεσεντέρια αρτηρία (400 mL / min). Η επιλεκτική αιμάτωση νεφρικών αρτηριών εκτελείται με ψυχρό κρυσταλλικό διάλυμα (Ringer 4 °C + μαννιτόλη 18% 70 mL, 6-μεθυλπρεδνιζολόνη 500 mg σε 500 mL) (68). Για την εκ νέου εμφύτευση των σπλαγχνικών αρτηριών εκτελείται μια πλευρική τομή στο μόσχευμα

της αορτής και η κοιλιακή αρτηρία, η άνω μεσεντέρια αρτηρία και οι νεφρικές αρτηρίες επαναστομώνονται με άμεσο τρόπο, με τη χρήση εμφυτεύματος (patch) ή με την παρεμβολή κατάλληλου αρτηριακού μοσχεύματος. Τέλος, πραγματοποιείται η τελικοτελική αναστόμωση του μοσχεύματος με την άνω αορτή. Σε μερικές περιπτώσεις (ΘΚΑ τύπου Ι) οι σπλαχνικές αρτηρίες μπορούν να ενσωματωθούν σε μια λοξόμητη απομακρυσμένη αναστόμωση (63).

Πολλές παράμετροι της ανοικτής επισκευής του ΘΚΑ εξατομικεύονται σύμφωνα με τους ειδικούς για τον ασθενή παράγοντες που σχετίζονται με τον τύπο και την έκταση της νόσου, τις συνοδούς νόσους και τη συνολική κατάσταση του ασθενή. Ένα παράδειγμα του τρόπου με τον οποίο οι χειρουργοί μπορούν να εξατομικεύσουν την τεχνική προσέγγιση σε αυτή τη λειτουργία είναι η χρήση ενός προκατασκευασμένου αορτικού μοσχεύματος με τέσσερις πλευρικούς κλάδους σχεδιασμένους για επανασύνδεση της κοιλιακής αρτηρίας, της άνω μεσεντέριας αρτηρίας και των δύο νεφρικών αρτηριών (69-71). Η χρήση αυτού του διακλαδισμένου μοσχεύματος στις επισκευές ΘΚΑ είναι ιδανική όταν πληρούνται μία από τις δύο παρακάτω συνθήκες:

- Ο ασθενής έχει διαταραχή συνδετικού ιστού (π.χ. σύνδρομο Marfan, σύνδρομο Loeys-Dietz) και ο αορτικός ιστός που παραμένει μετά τη διαδικασία θα είναι επιρρεπής σε ανευρυσματική διάταση, σχηματισμό ψευδοανευρύσματος και ρήξη, που τελικά απαιτεί επανεπέμβαση.
- Οι εκφύσεις των σπλαχνικών αγγείων του ασθενούς είναι αρκετά απομακρυσμένες και δεν είναι δυνατή η επανεμφύτευση τους δίχως νησιδίου (72-74).

Στην περίπτωση της χρήσης του διακλαδισμένου μοσχεύματος μετά την ολοκλήρωση της περιφερικής αναστόμωσης με την άνω κοιλιακή αορτή, διανοίγεται η περιφερική αιμοστατική λαβίδα αποκλεισμού της περιφερικής αορτής και το αορτικό μόσχευμα και οι τέσσερις κλάδοι του γεμίζουν ανάδρομα με αίμα από την απομακρυσμένη αναστόμωση. Στη συνέχεια αιμοστατικές λαβίδες τοποθετούνται σε κάθε κλάδο του μοσχεύματος. Τότε ο ασθενής τοποθετείται στη θέση Trendelenburg και η κεντρική λαβίδα αποκλεισμού της αορτής αφαιρείται αργά για να αποκατασταθεί η ροή του αίματος προς την πύελο και τα δύο κάτω άκρα. Το μόσχευμα εξαερώνεται με την απελευθέρωση του αιμοστατικού σφιγκτήρα από τον αριστερό πλευρικό κλάδο των 8 mm και κατόπιν με βελόνα μικρού διαμετρήματος διατρυπώντας μικροσκοπικές οπές μέσω του μοσχεύματος.

Η αναστόμωση της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας γίνεται στη συνέχεια λόγω της μέσης θέσης του αγγείου και επειδή είναι σημαντικό να αποκατασταθεί η ροή του αίματος σε έναν από τους δύο νεφρούς όσο το δυνατόν συντομότερα για να μειωθεί ο χρόνος νεφρικής ισχαιμίας. Αφού απομακρυνθεί ο δεξιός καθετήρας άρδευσης της νεφρικής αρτηρίας, ο δεξιός πλευρικός κλάδος του μοσχεύματος κόβεται στο κατάλληλο μήκος και αναστομώνεται τελικοτελικά με την δεξιά νεφρική αρτηρία με συνεχές ράμμα πολυπροπυλενίου 5-0. Μετά την εξαέρωση του μοσχεύματος, η αναστόμωση ολοκληρώνεται, η αιμοστατική λαβίδα απομακρύνεται και απελευθερώνεται η ροή (69-71).

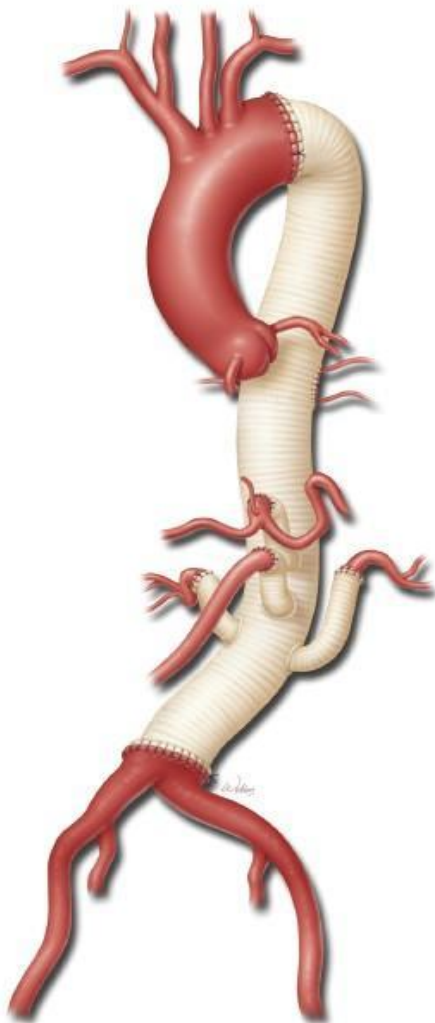
Στη συνέχεια, ο κατώτερος από τους δύο εμπρόσθια τοποθετημένους κλάδους των 10 mm κόβεται στο κατάλληλο μήκος και αναστομώνεται τελικοτελικά με τη άνω μεσεντέρια αρτηρία με συνεχές ράμμα πολυπροπυλενίου 5-0.

Έπειτα ο κλάδος του μοσχεύματος που αναστομώθηκε με την άνω μεσεντέρια αρτηρία συγκλείνεται με αιμοστατική λαβίδα για την διευκόλυνση της αναστόμωσης της κοιλιακής αρτηρίας. Ο καθετήρας άρδευσης της κοιλιακής αρτηρίας αφαιρείται και το ανώτατο μόσχευμα διακλαδώσεως των 10 mm κόβεται στο κατάλληλο μήκος και στη συνέχεια αναστομώνεται με την κοιλιακή αρτηρία με συνεχή ραφή πολυπροπυλενίου 5-0. Πριν ολοκληρωθεί η αναστόμωση απομακρύνεται η αιμοστατική λαβίδα από την κοιλιακή αρτηρία για την επίτευξη κατάλληλης εξαέρωσης του μοσχεύματος. Μετά την ολοκλήρωση της αναστόμωσης, αφαιρείται και η λαβίδα σύγκλεισης του κλάδου του μοσχεύματος και απελευθερώνεται η ροή αίματος και στην κοιλιακή αρτηρία (70-71).

Η έκφυση της αριστερής νεφρικής αρτηρίας συχνά παρασκευάζεται δίκην νησιδίου και το εγγύς τμήμα του αγγείου κινητοποιείται κατάλληλα. Ο τελευταίος εναπομείναντος κλάδος του μοσχεύματος διαμέτρου 8 mm κόβεται στο κατάλληλο μέγεθος για την αναστόμωση με την αριστερή νεφρική αρτηρία λαμβάνοντας ιδιαίτερη πρόνοια ως προς την αποφυγή ανεπιθύμητου γωνιάσματος (kinking) του κλάδου όταν τα κοιλιακά όργανα επιστρέψουν στην αρχική ανατομική τους θέση. Ο καθετήρας νεφρικής άρδευσης αφαιρείται και πραγματοποιείται η τελικοτελική αναστόμωση του εναπομείναντος κλάδου του μοσχεύματος με την αριστερή νεφρική αρτηρία με συνεχή ραφή πολυπροπυλενίου 5-0. Μετά την κατάλληλη εξαέρωση του μοσχεύματος όπως και με τους προαναφερθέντες κλάδους η αναστόμωση ολοκληρώνεται και απελευθερώνεται η ροή του αίματος στην αριστερή νεφρική αρτηρία. Η αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης στο σημείο αυτό αναστρέφεται με τη χορήγηση πρωταμίνης. Για την

αξιολόγηση της επαρκούς νεφρικής άρδευσης μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια η κυανή χρωστική Indigo carmine. Σε ιδανικές συνθήκες η κυανή χρωστική είναι ορατή στα ούρα εντός 20 λεπτών.

Στην συνέχεια ελέγχονται όλες οι αναστομώσεις ως προς την στεγανότητά τους και ενισχύονται με μεμονωμένες ραφές όπου κρίνεται απαραίτητο. Η κάνουλα της εξωσωματικής κυκλοφορίας αφαιρείται και το σημείο εισόδου αφού δεθεί το ράμμα περίπαρσης ενισχύεται με ράμμα πολυπροπυλενίου 3-0. Κατόπιν διενεργείται λεπτομερής αιμόσταση και εκτενής έλεγχος για τυχόν αιμορραγίες. Ιδιαίτερη μέριμνα δίδεται στον έλεγχο των σφύξεων των κοιλιακών αγγείων και την σωστή ανατομική τους θέση για την αποφυγή προβλημάτων μηχανικής φύσης που θα είχαν ως αποτέλεσμα την παρακώλυση της ροής του αίματος. Ελέγχεται επιπλέον το έντερο ως προς την αιμάτωσή του και ο σπλήνας για τυχόν τραυματισμούς. Στην εικόνα 10 παρουσιάζεται σχηματική η αορτή μετά την πλήρη χειρουργική αποκατάσταση (69-71).



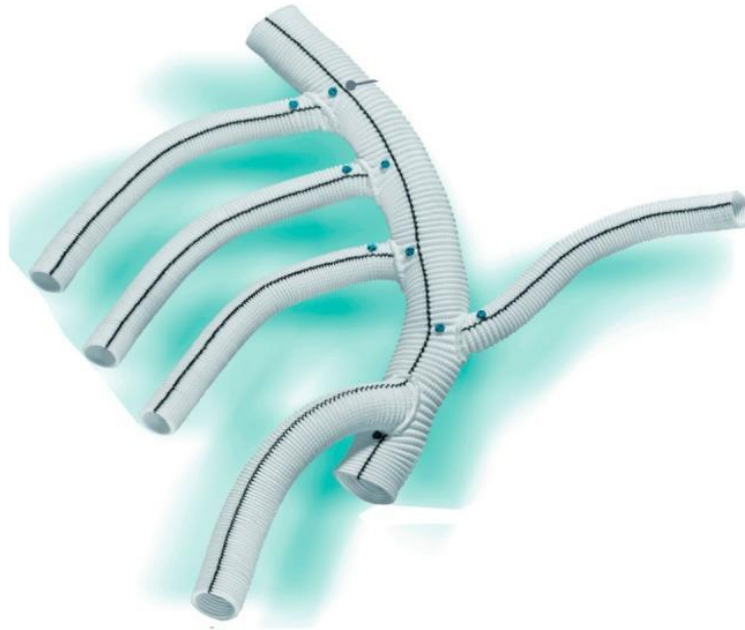
Εικόνα 10. Σχηματική αναπαράσταση ενός πλήρως αποκατεστημένου θωρακοκοιλιακού ανευρύσματος με την χρήση διακλαδισμένου μοσχεύματος.

(Πηγή: De la Cruz KI, LeMaire SA, Weldon SA, Coselli JS. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair with a branched graft. *Ann Cardiothorac Surg* 2012;1(3):381-393.)

6.3.2. Υβριδική τεχνική

Η πρώτη υβριδική τεχνική περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Quiñones-Baldrich το 1999, με σκοπό την αποφυγή πολλών εκ των παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο της περιεγχειρητικής θνητότητας, όπως η θωρακοτομή, ο αερισμός ενός πνεύμονα κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, ο κεντρικός αποκλεισμός της αορτής, η χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας, η βαθειά υποθερμία και το κυκλοφορικό arrest. Η υβριδική τεχνική που προτάθηκε αφορούσε στον συνδυασμό μιας εξωανατομικής παράκαμψης των σπλαχνικών αγγείων και την ενδαγγειακή τοποθέτηση κεκαλυμμένου Stent στην αορτή (75). Η τεχνική αυτή επιτυγχάνεται με την χρήση κοινών Stent που χρησιμοποιούνται για την αποκατάσταση θωρακικών ή κοιλιακών ανευρυσμάτων. Τα stent αυτά είναι ευρέως διαθέσιμα σε πολλά κέντρα και προσφέρουν μια πολύ ικανοποιητική αποκατάσταση και στην περίπτωση των θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων ειδικά σε περιπτώσεις ασθενών υψηλού κινδύνου. Μια τέτοια υβριδική προσέγγιση περιορίζει την διεγχειρητική ισχαιμία σε ένα όργανο κάθε φορά και προσφέρει χαμηλότερα ποσοστά οργανικής ανεπάρκειας μετεγχειρητικά. Η τεχνική αυτή προσφέρει πλεονεκτήματα κυρίως σε ασθενείς με ανευρύσματα τύπου I, II και III με την αποφυγή της θωρακοτομής. Ενδέχεται ωστόσο να προσφέρει εξίσου καλά αποτελέσματα (non-inferior) με την ανοικτή αποκατάσταση και σε ανευρύσματα τύπου IV, καθώς και σε παρανεφρικά ανευρύσματα (76, 77).

Για την επιτυχία της τεχνικής αυτής ο χειρουργός χρησιμοποιεί μόσχευμα με σκοπό την παράκαμψη (debranching) των σπλαχνικών κλάδων της κοιλιακής αορτής. Το μόσχευμα του χρησιμοποιείται για την εξωανατομική αυτή παράκαμψη είτε κατασκευάζεται ολοκληρωτικά από τον χειρουργό κατά τη διάρκεια της επέμβασης με τη χρήση απλών αγγειακών μοσχευμάτων, είτε είναι ένα ήδη προκατασκευασμένο πολλαπλό μόσχευμα με κατάλληλο αριθμό κλάδων (Εικόνα 11). Το μόσχευμα αυτό διαθέτει και έναν επιπλέον κλάδο διαμέτρου 10mm σε περίπτωση ανάγκης διόδου για ταυτόχρονη ενδαγγειακή τοποθέτηση stent (78).



Εικόνα 11. Προκατασκευασμένο αγγειακό μόσχευμα για *debranching* των σπλαχνικών αορτικών κλάδων. Το μόσχευμα φέρει ακτινοσκιερούς δείκτες.

(Πηγή: Gelweave, thoracoabdominal graft with radiopaque markers, Vascutek, Ann Arbor, MI, USA).

Ως προς το σημείο της κεντρικής αναστόμωσης του μοσχεύματος έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες θέσεις, όπως η περιφερική αορτή ή μία κοινή λαγόνιος αρτηρία. Εάν έχει ήδη προηγηθεί αντικατάσταση της περιφερικής αορτής με ευθύ ή διακλαδούμενο μόσχευμα, το ίδιο το μόσχευμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως σημείο κεντρικής αναστόμωσης (79). Η πλειοψηφία των χειρουργών προτιμά την ανάδρομη παράκαμψη. Παρόλο που αυτή η τεχνική γεννά ερωτήματα σχετικά με την μακροπρόθεσμη βατότητα αυτών των μοσχευμάτων, ωστόσο δεν έχει παρατηρηθεί διαφορά στη βατότητα ανάμεσα στην ορθόδρομη και την ανάδρομη παράκαμψη (80).

Η δημιουργία της εξωανατομικής παράκαμψης και η τοποθέτηση του ενδαγγειακού stent μπορεί να γίνει ταυτόχρονα ή σε διαφορετικούς χρόνους. Οι υποστηρικτές της ταυτόχρονης προσέγγισης ισχυρίζονται πως η ενδαγγειακή τοποθέτηση του stent καθίσταται ευκολότερη και ασφαλέστερη με ανοιχτή την κοιλιά. Με τον τρόπο αυτό μπορούν να μειωθούν αλλά και να αντιμετωπισθούν καλύτερα επιπλοκές που σχετίζονται με την δίοδο της τοποθέτησης του stent και τα αγγειακά μοσχεύματα προστατεύονται καλύτερα από εμβολισμούς. Επιπλέον η βατότητά τους μπορεί να

επανελεγχθεί και μετά την τοποθέτηση του stent (81, 82). Κατά την άλλη προσέγγιση η τοποθέτηση του stent γίνεται σε δεύτερο χρόνο, συνήθως 3-7 ημέρες μετά την παράκαμψη. Η διάρκεια αυτού του χρονικού διαστήματος μπορεί να παραταθεί αν κριθεί απαραίτητο, αλλά αυτή η παράταση ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ρήξης του ανευρύσματος (81). Οι θιασώτες αυτής της προσέγγισης υποστηρίζουν πως με τον τρόπο αυτό μειώνεται η πιθανότητα μετεγχειρητικής νεφρικής βλάβης και ανεπάρκειας μετά το debranching και την ταυτόχρονη χρήση σκιαγραφικής ουσίας. Επιπλέον η τεχνική αυτή μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης παραπληγίας, τον συνολικό χειρουργικό χρόνο, την ανάγκη για μεταγγίσεις παραγώγων αίματος και διευκολύνει την άμεση διασωλήνωση του ασθενή μετά το χειρουργείο αποφεύγοντας παρατεταμένο χρόνο μηχανικού αερισμού και παραμονής στην μονάδα εντατικής θεραπείας (79, 83).

Η τοποθέτηση του stent μπορεί να γίνει με διάφορες προσπελάσεις, όπως από την κοινή μηριαία αρτηρία, από την κοινή λαγόνια αρτηρία, απευθείας από την περιφερική αορτή ή μέσω του μοσχεύματος ανάδρομης παράκαμψης. Σε επεμβάσεις που πραγματοποιούνται σε 2 χρόνους πολλοί χειρουργοί προτιμούν την δημιουργία μια υποδόριας διόδου (conduit) προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα αγγειακού τραυματισμού και διαχωρισμού, καθώς και η χορηγούμενη ποσότητα σκιαγραφικού μέσου (79, 84).

Παρόλο που η υβριδική αυτή τεχνική είτε πραγματοποιείται σε έναν χρόνο, είτε σε δύο είναι λιγότερο επεμβατική σε σχέση με την πλήρη ανοικτή αποκατάσταση, δεν αποδεικνύεται από τα στοιχεία της βιβλιογραφίας κάποιο σημαντικό πλεονέκτημα έναντι της κλασικής χειρουργικής προσέγγισης. Τα ποσοστά παραπληγίας ποικίλουν και κυμαίνονται από 0-30% και η πρόληψη της ισχαιμίας του νωπιαίου μυελού δεν φαίνεται να είναι σημαντικά καλύτερη (79, 81, 84, 85). Η πρώιμη θνητότητα μετά από υβριδικά χειρουργεία κυμαίνεται σε 8,5-19,4% και είναι παρόμοια με τα ποσοστά της ανοικτής αποκατάστασης (81, 82, 85). Επιπλέον η επιβίωση στα 2 και στα 5 χρόνια καταγράφεται στο 70,7-76% και 57,9-75,8% και είναι και πάλι ανάλογη αυτής του ανοικτού χειρουργείου (79,85). Επομένως η υβριδική τεχνική δεν κατάφερε να αντικαταστήσει την κλασική χειρουργική προσέγγιση, παραμένει ωστόσο μία καλή εναλλακτική επιλογή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που έχουν υποστεί χειρουργείο αορτής στο παρελθόν ή έχουν υψηλή συννοσηρότητα με αντένδειξη για αποκλεισμό της αορτής και χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας (85).

6.3.3. Ενδαγγειακές τεχνικές

Τόσο η ανοικτή χειρουργική αποκατάσταση, όσο και οι υβριδικές τεχνικές είναι αρκετά επεμβατικές και αρκετές φορές σχετίζονται με επιπλεγμένη μετεγχειρητική πορεία, ειδικά σε ασθενής με έντονη συννοσηρότητα. Με την βιομηχανική εξέλιξη των διαθέσιμων stent προσφέρεται πλέον η δυνατότητα της ολικής ενδαγγειακής αποκατάστασης των ανευρυσμάτων. Αποτελούν ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές καθώς πραγματοποιούνται είτε με ελάχιστα μικρές τομές ή ακόμη και διαδερμικά ελαττώνοντας σημαντικά τον περιεγχειρητικό κίνδυνο και τις μετεγχειρητικές επιπλοκές. Οι ενδαγγειακές αυτές συσκευές (εικόνα 12) είναι πλέον ευρέως διαθέσιμες σε πολλά κέντρα και αποτελούν στις περισσότερες περιπτώσεις την θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση ακόμη και περίπλοκων θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων (86).



Εικόνα 12. Παράδειγμα μιας ενδαγγειακής πρόθεσης.

(Πηγή:www.medicalexpo.com/prod/braille-biomedica/product-106890-708379.html)

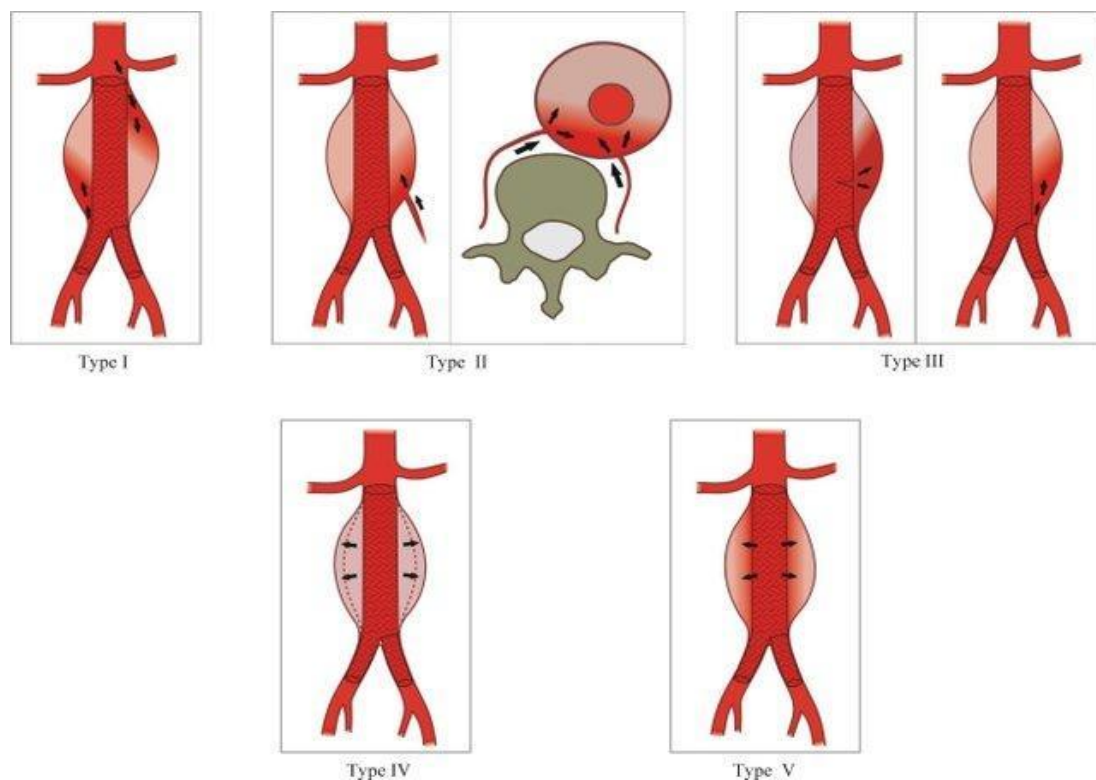
6.3.3.1. Τεχνικές Chimney και Periscope

Η τεχνική Chimney υπήρξε η πρώτη μέθοδος που παρουσιάστηκε με σκοπό την διάσωση των νεφρικών αρτηριών κατά την εμφύτευση ενός κεκαλυμμένου ενδοαγγειακού μοσχεύματος. Πρωτοπεριγράφηκε από τους Greenberg et al. το 2003 με σκοπό την επέκταση της εγγύς ζώνης αγκύρωσης (landing zone) της

ενδοπρόθεσης σε αρτηρίες με κοντό αυχένα (86). Καθώς η τεχνική δεν είναι ιδιαίτερα περίπλοκη και οι συσκευές είναι ευρέως διαθέσιμες, πολύ σύντομα η τεχνική άρχισε να εφαρμόζεται σε ανευρύσματα που εκτείνονται και στο επίπεδο των νεφρικών αρτηριών.

Οι τεχνικές chimney και periscope είναι παρόμοιες, καθώς και οι δύο περιλαμβάνουν την τοποθέτηση ενός stent στον επιλεγμένο σπλαχνικό κλάδο της αορτής και την τοποθέτηση μιας ενδοπρόθεσης με σκοπό τον αποκλεισμό του ανευρυσματικού σάκου. Τοποθετούνται σαν παράλληλα stent με το σπλαχνικό stent βρίσκεται ανάμεσα στην ενδοπρόθεση και το αορτικό τοίχωμα. Εάν το εγγύς άκρο του σπλαχνικού stent βρίσκεται στο εγγύς άκρο της ενδοπρόθεσης με σκοπό την διατήρηση της ορθόδρομης ροής αίματος στον σπλαχνικό κλάδο τότε μιλούμε για την τεχνική chimney. Αντιθέτως με την τεχνική periscope το σπλαχνικό stent τοποθετείται στο άπω άκρο της ενδοπρόθεσης και το σπλαχνικό αγγείο αρδεύεται τελικά ανάδρομα. Δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την ανωτερότητα της μιας τεχνικής έναντι της άλλης όσον αφορά την βατότητα του stent (86). Η τεχνική periscope χρησιμοποιείται για την διατήρηση των σπλαχνικών κλάδων κατά την αποκατάσταση ενός ραγέντος ανευρύσματος με κοντό αυχένα, καθώς και για την διατήρηση της ροής στην αριστερή υποκλειδία αρτηρία κατά την αποκατάσταση του αορτικού τόξου (87).

Οι τεχνικές αυτές εμπεριέχουν τον κίνδυνο διάτρησης του αγγείου που μπορεί να προκαλέσει ενδοκοιλιακή αιμορραγία ή λοίμωξη. Για την τοποθέτηση των σπλαχνικών stent χρησιμοποιούνται εναλλακτικές δίοδοι, όπως η βραχιόνιος, η μασχαλαία ή η υποκλειδία αρτηρία. Εμπεριέχουν επίσης τον κίνδυνο για ενδοδιαφυγές (endoleaks), χαλαρή αγκύρωση του εγγύς τμήματος και μετατόπισης του ενδαγγειακού μοσχεύματος (86). Για τον λόγο αυτό απαιτείται λεπτομερής σχεδιασμός την τοποθέτησης της ενδοπρόθεσης που περιλαμβάνει ακριβείς μετρήσεις των διαστάσεων του αγγείου και των κλάδων του καθώς και την επιλογή του καταλληλότερου μοσχεύματος. Συνήθως προτιμάται η επιλογή μεγαλύτερου μοσχεύματος (oversizing) με σκοπό την αποφυγή ενδοδιαφυγών. Τα είδη των ενδοδιαφυγών περιγράφονται λεπτομερώς στην εικόνα 13 και στον πίνακα 4. Ωστόσο ένα υπερβολικά μεγάλο stent ενδέχεται να δημιουργήσει ενδοδιαφυγή τύπου I, ή ακόμη και αναδίπλωση του μοσχεύματος. Οι Mestres et al. κατέδειξαν πως το ιδανικό oversizing για ενδαγγειακές προθέσεις είναι 30% (88).



Εικόνα 13. Οι τύποι των ενδοδιαφυγών σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση κατά Veith.

(Πηγή: Basto RA et al. A multidetector tomography protocol for follow-up of endovascular aortic aneurysm repair. December 2011 Clinics (São Paulo, Brazil) 66(12):2025-9.)

Τύπος Ενδοδιαφυγής	Περιγραφή
Τύπος 1	Διαρροή στις ζώνες πρόσφυσης της ενδοπρόθεσης λόγω ανεπαρκούς στεγανότητας. Εισροή αίματος στον σάκο ανευρύσματος στα σημεία όπου το ενδομόσχευμα αγκυροβολείται στην αορτή ή στις πνευλικές αρτηρίες. Ο πιο επικίνδυνος τύπος. Δεν εξαλείφει τον κίνδυνο ρήξης της αορτής. Το ανεύρυσμα εξακολουθεί να βρίσκεται υπό πλήρη αρτηριακή άρδευση και μπορεί να ραγεί. Απαιτείται άμεση επιδιόρθωση.
1A	Διαφυγή στο εγγύς άκρο του ενδομοσχεύματος.
1B	Διαφυγή στο άπω άκρο του ενδομοσχεύματος.
1C	Διαφυγή στο σημείο αποκλεισμού των πνευλικών αγγείων
Τύπος 2	Ο σάκος του ανευρύσματος αρδεύεται μέσω αγγειακών κλάδων (οσφυϊκές ή κάτω μεσεντέριες αρτηρίες). Αναφέρεται και ως ανάδρομη διαφυγή (retrobleak). Ο πιο συνηθισμένος τύπος (80%) αλλά όχι ο πιο επικίνδυνος. Συνήθως, χρειάζονται μήνες για να δούμε αν το αίμα στην κοιλότητα του ανευρύσματος θρόμβώνεται,

	ελαχιστοποιώντας έτσι τη ρήξη της αορτής. Η αποκατάσταση είναι απαραίτητη μόνο εάν αυξηθεί η εξωτερική διάμετρος του ανευρύσματος.
2A	Άρδευση του σάκου από 1 μόνο αγγειακό κλάδο
2B	Άρδευση του σάκου από 2 ή περισσότερους αγγειακούς κλάδους
Τύπος 3	Διαφυγή μέσω του τοιχώματος της ενδοπρόθεσης (μηχανικό ελάττωμα του υλικού) ή ανάμεσα σε δύο ενδοπροθέσεις σε περίπτωση επικαλυπτόμενων ενδομοσχευμάτων. Δεν έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία και συνήθως δεν χρήζει άμεσης αντιμετώπισης.
3A	Ανεπαρκής αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των τμημάτων της ενδοπρόθεσης.
3B	Ρήγματα ή οπές στο τοίχωμα του ενδομοσχεύματος.
Τύπος 4	Πορώδες υλικό του μοσχεύματος με διάχυτη τάση διαρροής.
Τύπος 5	Ενδοδιάταση. Δεν πρόκειται για πραγματική ενδοδιαφυγή. Παρατηρείται συνεχής διάταση του ανευρυσματικού σάκου > 5 mm χωρίς ακτινολογικά αποδεδειγμένο σημείο διαφυγής.

Πίνακας 4. Περιγραφή των διαφόρων τύπων ενδοδιαφυγής των αγγειακών ενδοπροθέσεων.

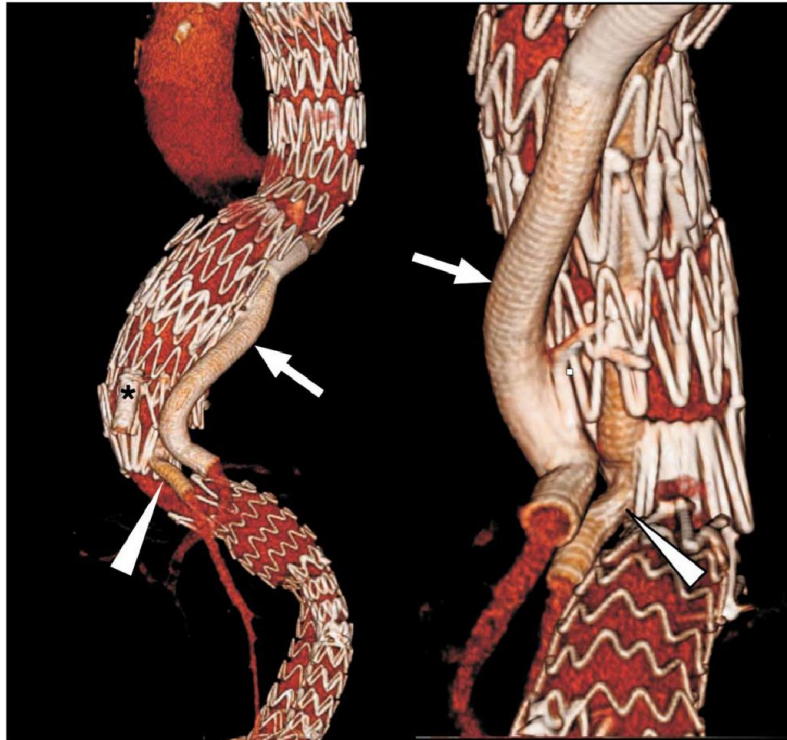
(Πηγή: <https://radiopaedia.org/articles/classification-of-endoleaks?lang=us.>)

Η χρήση της τεχνικής chimney έδειξε πολύ ενθαρρυντική πρώιμα αποτελέσματα. Η τεχνική επιτυχία ανέρχεται στο 94-100%, όσον αφορά στη βατότητα μετά από ένα χρόνο στο 84-100% , όσον αφορά στην πρώιμη ενδοδιαφυγή τύπου I στο 0-13% και το ποσοστό των διεγχειρητικών εγκεφαλικών επεισοδίων ανέρχεται στο 0-3,2% (89, 90). Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί στο σημείο αυτό πως οι τεχνικές αυτές χρησιμοποιούνται κυρίως σε ανευρύσματα στο επίπεδο των νεφρικών αρτηριών και όχι σε θωρακοκοιλιακά ανευρύσματα τύπου I, II και III, διότι η απόσταση των εκφύσεων των σπλαχνικών κλάδων της αορτής είναι πολύ μεγάλη, τόσο από τον εγγύς, όσο και από τον άπω αυχένα του ενδομοσχεύματος (91).

6.3.3.2. Τεχνική Sandwich

Η τεχνική αυτή αρχικά περιγράφηκε με σκοπό την προστασία των έσω λαγονίων αρτηριών, αλλά η χρήση της γρήγορα επεκτάθηκε στην προστασία των σπλαχνικών κλάδων σε περιπτώσεις αποκατάστασης θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων (92).

Σύμφωνα με την τεχνική sandwich ένα ευθύ αορτικό stent τοποθετείται αρχικά στην θωρακική αορτή με το άπω άκρο του να εκτείνεται κοντά στην έκφυση της κοιλιακής αρτηρίας και να χρησιμεύει σαν τεχνητός αυχένας. Τα σπλαχνικά chimney stents και ένα ακόμη ευθύ stent εμφυτεύονται στην συνέχεια για τον αποκλεισμό του ανευρύσματος. Ο όρος “sandwich” δόθηκε ακριβώς γιατί υποδεικνύει την θέση των stent των σπλαχνικών αγγείων ανάμεσα στα δύο ενδαγγειακά μοσχεύματα (Εικόνα 14) (86, 93).



Εικόνα 14. Τρισδιάστατη απεικόνιση ενός ενδομοσχεύματος με την τεχνική sandwich.

(Πηγή: 76. Lin TC, Shih CC. Review of Treatment for Thoracoabdominal Aortic Aneurysm, and the Modern Experience of Multi-Branched Endograft in Taiwan. Acta Cardiol Sin 2017;33:1-9.)

Για την αποφυγή ενδοδιαφυγών (κυρίως τύπου III) τα σπλαχνικά stents επικαλύπτονται τουλάχιστον κατά μήκος 5 εκατοστών (94). Επιπλέον απαιτείται ο εγγύς καθετηριασμός των σπλαχνικών κλάδων. Ορισμένοι προτιμούν την χρήση της τεχνικής periscope για τις νεφρικές αρτηρίες με σκοπό τη μείωση των διόδων από τα άνω άκρα (95). Ωστόσο τα αποτελέσματα αυτής της μεθόδου παραμένουν περιορισμένα. Η τεχνική της επιτυχία κυμαίνεται στο 91-92%, η θνητότητα 30 ημερών

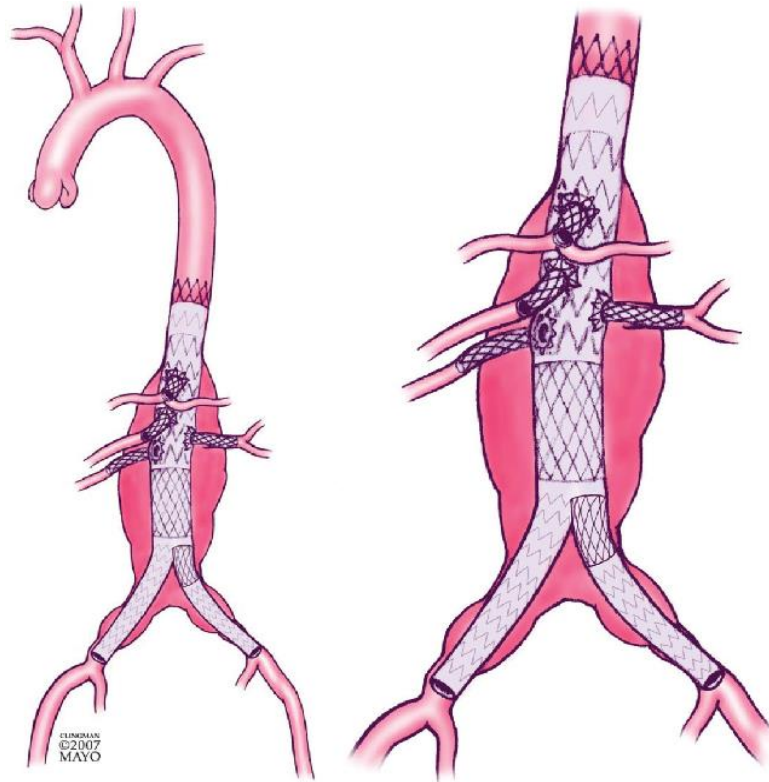
στο 6,2-7,7%, η παραπληγία στο 0-3,1%, οι συνολικές επιπλοκές στο 25,6-20% και οι ενδοδιαφυγές στο 34,3-46,7% (90, 96). Είναι επομένως απαραίτητο να εκπονηθούν μεγαλύτερες σειρές μελετών για την καλύτερη εκτίμηση του οφέλους που προσφέρει η τεχνική αυτή.

6.3.3.3. Ενδοαυλικά θυριδωτά και διακλαδωμένα (εξατομικευμένα) μόσχευματα

Εκτιμάται πως περίπου έως και το 50% των ασθενών με κοιλιακά ή θωρακοκοιλιακά ανeurύσματα δεν είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για ενδαγγειακή αποκατάσταση με τις διαθέσιμες συσκευές για αποκατάσταση με τις προαναφερθείσες ενδαγγειακές τεχνικές λόγω δυσχερών ανατομικών παραγόντων. Αυτές οι περιπτώσεις περιλαμβάνουν ασθενείς με κοντούς ή γωνιώδεις αυχένες, επέκταση του ανeurύσματος στα έσω λαγόνια αγγεία, ή περίπλοκη δομή του ανeurύσματος (97). Η μέθοδος των εξατομικευμένων θυριδωτών μόσχευμάτων αυτή αποτελεί μια λιγότερο επεμβατική τεχνική που εφαρμόζεται ήδη με επιτυχία σε πολλά εξειδικευμένα κέντρα τα τελευταία χρόνια. Κατά τη μέθοδο αυτή, σχεδιάζεται με ειδικό λογισμικό και με βάση την αξονική αγγειογραφία της θωρακικής και κοιλιακής αορτής του ασθενούς ειδικό μόσχευμα, που κατασκευάζεται για το συγκεκριμένο ασθενή. Το μόσχευμα αυτό ενσωματώνει θυρίδες (fenestrations), οι οποίες σχεδιάζονται έτσι ώστε να αντιστοιχούν στη θέση της έκφυσης των σπλαχνικών αγγείων όταν το ενδαγγειακό μόσχευμα τοποθετηθεί μέσα στην αορτή του ασθενούς υπό ακτινοσκόπηση. Αφού τοποθετηθεί το θυριδωτό μόσχευμα από τη μία μηριαία αρτηρία, στη συνέχεια, από την ετερόπλευρη μηριαία αρτηρία καθετηριάζονται μέσα από τις θυρίδες του μόσχευματος όλοι οι σπλαχνικοί κλάδοι της κοιλιακής. Στην συνέχεια τοποθετούνται νέα stents που γεφυρώνουν τα αγγεία με το μόσχευμα (97).

Τα θυριδωτά μόσχευματα χρησιμοποιούνται κυρίως σε περιπτώσεις ανeurυσμάτων στο επίπεδο των νεφρικών αρτηριών ή σε περιπτώσεις που εμπλέκεται ένας σπλαχνικός κλάδος (98). Τα διακλαδούμενα μόσχευματα χρησιμοποιούνται πρωτίστως σε περιπτώσεις που εμπλέκονται πολλαπλοί κλάδοι και βρίσκουν εφαρμογή στην ολική αγγειακή αποκατάσταση ενός θωρακοκοιλιακού ανeurύσματος. Με τη μέθοδο αυτή αποφεύγονται ενδοδιαφυγές που παρατηρούνται στις τεχνικές chimney και sandwich. Η τεχνική αυτή είναι ωστόσο εξατομικευμένη και επομένως

χρονοβόρα, καθώς απαιτείται ένα χρονικό διάστημα 8-12 εβδομάδων για την παρασκευή του μοσχεύματος και επομένως δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε επείγουσα βάση. Είναι επιπλέον πολύ πιο ακριβή και δεν θεωρείται κατάλληλη για ασθενείς με περιορισμένες αγγειακές διόδους ή συνεστραμμένα ανευρύσματα (99).



Εικόνα 15. Σχηματική απεικόνιση ενός θυριδωτού ενδοαγγειακού μοσχεύματος.

(Πηγή: Ricotta JJ 2nd, Oderich GS. Fenestrated and branched stent grafts. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2008 Jun;20(2):174-87; discussion 188-9. doi: 10.1177/1531003508320491.)

Το πρώτο θυριδωτό ενδομόσχευμα τοποθετήθηκε το 1999 για την αποκατάσταση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής στο ύψος των νεφρικών αρτηριών και ακολούθησε το 2005 η τοποθέτηση ενός ενισχυμένου θυριδωτού μοσχεύματος για την διάσωση των σπλαγχνικών κλάδων (100, 101). Ωστόσο ακόμη και η χρήση αυτών των εξατομικευμένων ενδομοσχευμάτων δεν κατέστησε δυνατή την εξάλειψη της ισχαιμίας του νωτιαίου μυελού, της νεφρικής ανεπάρκειας και του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Μείωσε όμως σημαντικά τις αναπνευστικές επιπλοκές και προσφέρει μια πολύ ικανοποιητική μέθοδο για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου (102). Η τεχνική αυτή

μπορεί να εφαρμοστεί και με ραχιαία ή ακόμη και τοπική αναισθησία παρακάμπτοντας τους κινδύνους που σχετίζονται με τη γενική αναισθησία (100, 102). Η θνητότητα 30 ημερών περιγράφεται στο 2,3-9,1%, η ισχαιμία νωτιαίου μυελού στο 0-7,1% και η πιθανότητα ενδοδιαφυγών στο 0-18% (99-102). Η βατότητα των μοσχευμάτων μετά από ένα χρόνο υπολογίζεται στο 92-100% (102). Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται όλο και περισσότερο και προβλέπεται να αντικαταστήσει σε πολλές περιπτώσεις τις κλασικές ενδαγγειακές τεχνικές.

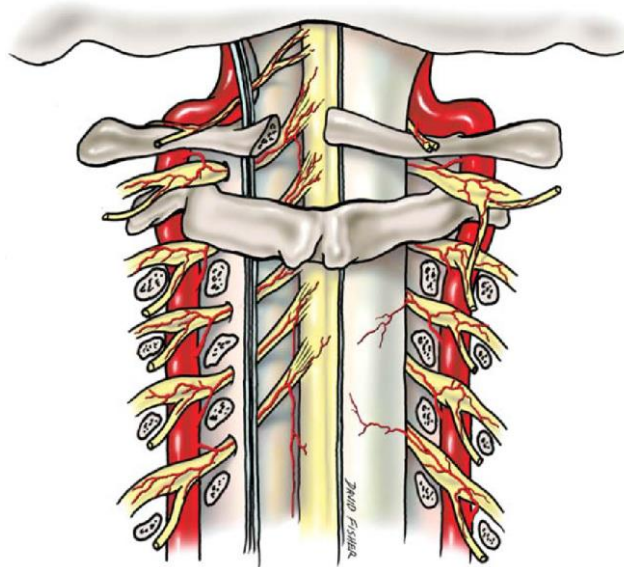
7. ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

Η καλή γνώση της ανατομίας και της φυσιολογίας της αιμάτωσης του νωτιαίου μυελού είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τον σχεδιασμό της θεραπείας των παθήσεων της αορτής με σκοπό τον περιορισμό των νευρολογικών επιπλοκών αυτών των θεραπειών. Ωστόσο η σε βάθος κατανόηση αυτού του ζητήματος αποτελεί ακόμη και σήμερα μια ιδιαίτερη πρόκληση καθώς αφορά σε αγγειακούς κλάδους μικρού διαμετρήματος που σχηματίζουν ένα πολύπλοκο τρισδιάστατο δίκτυο με πολλαπλές ανατομικές παραλλαγές (103).

Η άρδευση του νωτιαίου μυελού περιγράφηκε αρχικά το 1881 από τον Πολωνό παθολογοανατόμο Albert Wojciech Adamkiewicz (104, 105). Η μείζονα ριζική αρτηρία (great radicular artery) είναι για τον λόγο αυτό κυρίως γνωστή ως αρτηρία του Adamkiewicz (106). Η μελέτη του Adamkiewicz, καθώς και η μελέτη του Kadyi το 1889 σε 29 παρασκευάσματα ανθρώπινων νωτιαίων μυελών (107) ήταν και οι μόνες αξιόπιστες μελέτες σχετικά με την αιμάτωση του νωτιαίου μυελού έως και τα τέλη της δεκαετίας του 1930. Έκτοτε αναφέρονται στη βιβλιογραφία πολλαπλοί νέοι ανατομικοί όροι που αναφέρονται στις ίδιες ανατομικές δομές, επιτείνοντας τη σύγχυση στο θέμα αυτό (108).

Σε γενικές γραμμές μπορεί να αναφερθεί πως ο νωτιαίος μυελός αρδεύεται κυρίως από δύο πηγές, τα επιμήκη αγγεία και τις μεταμερείς νωτιαίες αρτηρίες. Οι **μεταμερείς νωτιαίες αρτηρίες** περνούν μέσα από τα μεσοσπονδύλια τρήματα μαζί με τα νεύρα στον σπονδυλικό σωλήνα και στον νωτιαίο μυελό, και εκεί σχηματίζουν τις πρόσθιες

και οπίσθιες ριζικές αρτηρίες οι οποίες αρδεύουν τις πρόσθιες και οπίσθιες νωτιαίες ρίζες. Οι αρτηρίες αυτές δίνουν μεταμερείς μυελικές αρτηρίες σε διάφορα επίπεδα που καταλήγουν και ενισχύουν τα επιμήκη αγγεία. Τα **επιμήκη αγγεία** αποτελούνται από τη πρόσθια νωτιαία αρτηρία και δύο οπίσθιες νωτιαίες αρτηρίες. Η πρόσθια νωτιαία αρτηρία σχηματίζεται στο επίπεδο της κεφαλής από δύο αρτηριακούς κλάδους των σπονδυλικών αρτηριών και στη συνέχεια πορεύεται προς τα κάτω παράλληλα με την πρόσθια μέση γραμμή. Οι δύο οπίσθιες αρτηρίες ξεκινούν και αυτές από το κεφάλι και προχωρούν κατά μήκος των οπισθοπλάγιων αυλακών (108).



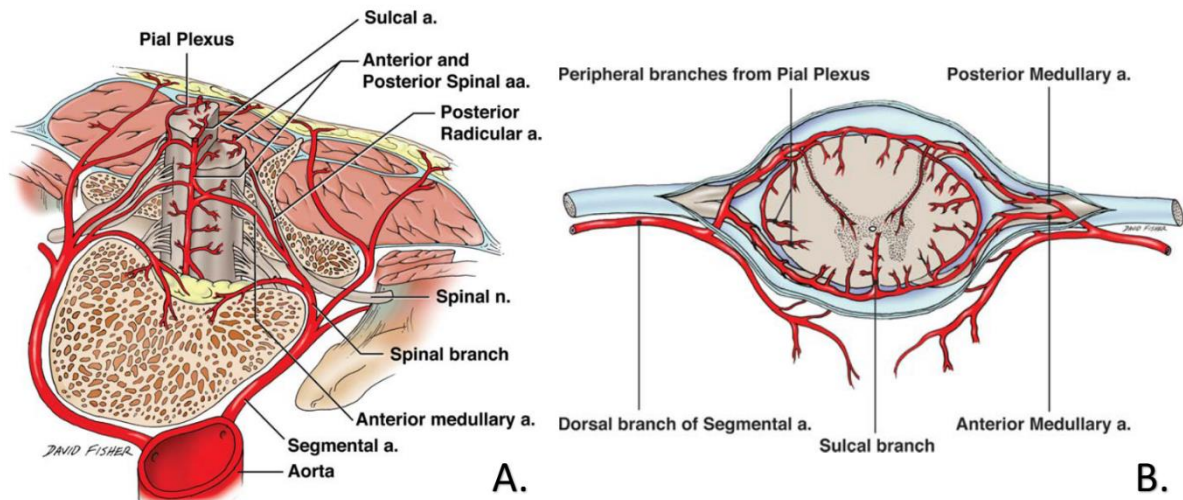
Εικόνα 16. Σχηματική απεικόνιση της οπίσθιας όψης της κρανιοεγκεφαλικής περιοχής όπου διακρίνονται οι ριζικοί κλάδοι των σπονδυλικών αρτηριών να πορεύονται προς την μέση γραμμή και να αρδεύουν τις νωτιαίες ρίζες και τον νωτιαίο μυελό.

(Πηγή: Bosmia AN, Hogan E, Loukas M, Tubbs RS, Cohen-Gadol AA. Blood supply to the human spinal cord: part I. Anatomy and hemodynamics. Clin Anat. 2015 Jan;28(1):52-64.)

Τα επιμήκη αυτά αγγεία ενισχύονται από τις μεταμερείς μυελικές αρτηρίες, μεγαλύτερη από τις οποίες είναι η μείζονα ριζική αρτηρία ή αρτηρία του Ανταμκίεβιτς (Adamkiewicz), η οποία βρίσκεται στη κάτω αριστερή θωρακική περιοχή (108).

Έχει σημασία να σημειωθεί πως ο όρος «μεταμερείς νωτιαίες αρτηρίες (segmental medullary arteries)» χρησιμοποιείται για τις μη διακλαδούμενες αρτηρίες που

ενώνονται με την πρόσθια και την οπίσθια νωτιαία αρτηρία με σκοπό την διάκρισή τους από τις «ριζικές αρτηρίες (radicular arteries)» οι οποίες αρδεύουν τις νωτιαίες ρίζες (108). (Εικόνα 17).



Εικόνα 17. Σχηματική απεικόνιση της άρδευσης του νωτιαίου μυελού από τους κλάδους της αορτής (A) και των νωτιαίων ριζών (B).

(Πηγή: Bosmia AN, Hogan E, Loukas M, Tubbs RS, Cohen-Gadol AA. Blood supply to the human spinal cord: part I. Anatomy and hemodynamics. Clin Anat. 2015 Jan;28(1):52-64.)

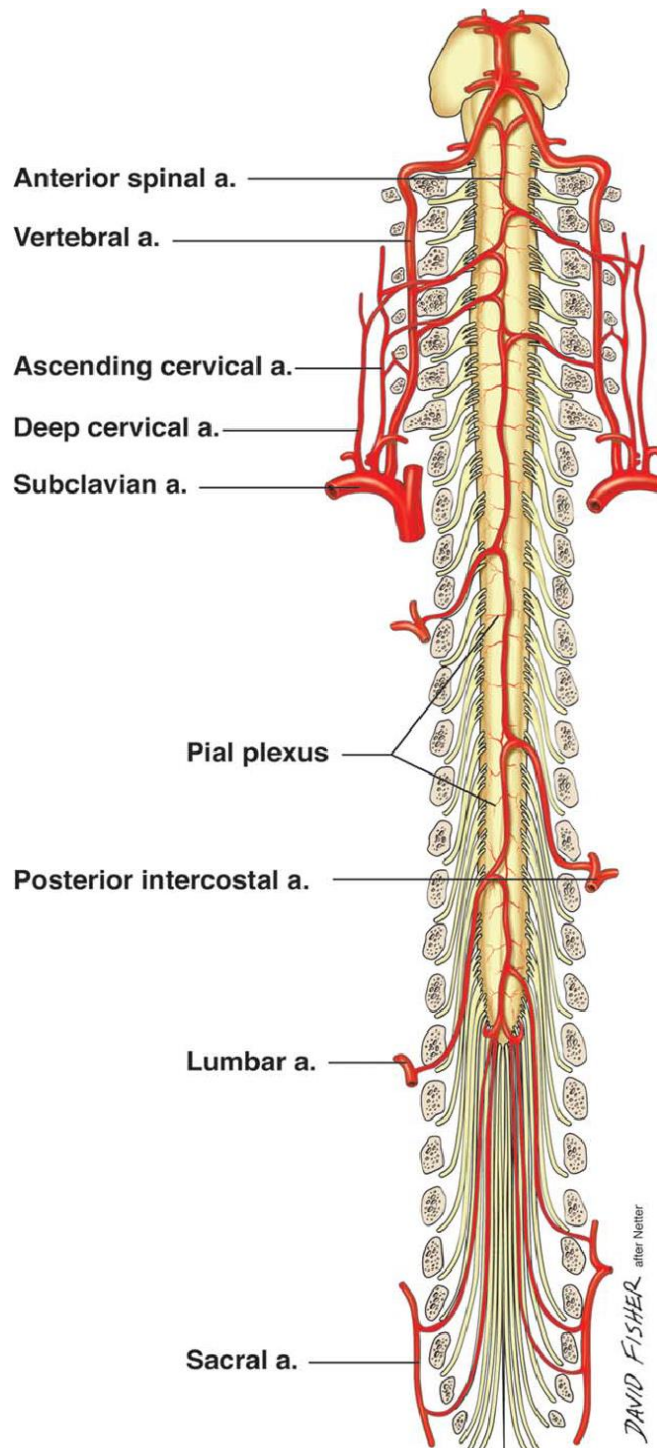
Εναλλακτικοί όροι που χρησιμοποιούνται για τις αρτηρίες που τροφοδοτούν την πρόσθια και την οπίσθια νωτιαία αρτηρία είναι «μυελική αρτηρία (medullary artery)» και «ριζικός τροφοφόρος κλάδος (radicular feeder)». Διαφορετικές μελέτες χρησιμοποίησαν κατά καιρούς διαφορετικούς όρους με σκοπό τον διαχωρισμό των κλάδων αυτών από τις ριζικές αρτηρίες (radicular arteries) οι οποίες αρδεύουν μόνο τις νωτιαίες ρίζες και δεν τροφοδοτούν τις πρόσθιες και οπίσθιες νωτιαίες αρτηρίες. Οι μικρές ριζικές αρτηρίες εκφύονται από νωτιαίους κλάδους άλλων αρτηριών όπως οι σπονδυλικές αρτηρίες, οι ανιούσες και οι εν τω βάθει τραχηλικές αρτηρίες κλπ. Ωστόσο ο όρος ριζική αρτηρία (radicular artery) μπορεί να αναφέρεται τόσο σε μεταμερείς νωτιαίες αρτηρίες, όσο και σε μικρούς ριζικούς κλάδους που τροφοδοτούν μόνο τις ρίζες των νωτιαίων νεύρων (109, 110).

7.1. Εμβρυολογία και ανάπτυξη του αρτηριακού πλέγματος άρδευσης του νωτιαίου μυελού

Κατά την διάρκεια της εμβρυϊκή ανάπτυξη, 62 ριζικές αρτηρίες αρδεύουν το νωτιαίο μυελό. Οι περισσότερες από αυτές τις ριζικές αρτηρίες εκφυλίζονται προς το τέλος της εμβρυϊκής ζωής. Κατά τη γέννηση 10 έως 23 ριζικές αρτηρίες παραμένουν για να σχηματίσουν τις δύο οπίσθιες νωτιαίες αρτηρίες, οι οποίες είναι συνεχείς σε όλο το μήκος του νωτιαίου μυελού και αιματώνουν το οπίσθιο 1/3 του νωτιαίου μυελού. Επίσης, κατά τη γέννηση μία πρόσθια νωτιαία αρτηρία σχηματίζεται από 6 έως 10 ριζικές αρτηρίες. Αυτή η αρτηρία αιματώνει τα πρόσθια 2/3 του νωτιαίου μυελού, συμπεριλαμβανομένης της φαιάς ουσίας με τους κινητικούς νευρώνες, και είναι κατά κανόνα συνεχής σε όλο το μήκος της πρόσθιας μέσης αύλακας του νωτιαίου μυελού (111, 112). Υπάρχουν ωστόσο και περιπτώσεις που η πρόσθια νωτιαία αρτηρία είναι ασυνεχής. Η διάμετρος της πρόσθιας νωτιαίας αρτηρίας γίνεται σε κάθε περίπτωση πολύ μικρότερη στην κατώτερη θωρακική περιοχή. Στο επίπεδο του μυελικού κώνου οι τρεις νωτιαίες αρτηρίες αναστομώνονται υπό τη μορφή τρίαυνας (113). Αρτηριόλια από την πρόσθια νωτιαία αρτηρία και τις δύο οπίσθιες νωτιαίες αρτηρίες σχηματίζουν το χοριοειδές πλέγμα που αποτελεί την αγγειακή στεφάνη (vasocorona) η οποία παρουσιάζει πολύ περιορισμένες αναστομώσεις μεταξύ των νωτιαίων αρτηριών (111, 113).

Η πρόσθια και οι δύο οπίσθιες νωτιαίες αρτηρίες ξεκινούν από τις σπονδυλικές αρτηρίες και συνεχίζουν την πορεία τους προς τα κάτω μέσα στον υπαραχνοειδή χώρο. Σπανιότερα οι οπίσθιες νωτιαίες αρτηρίες ξεκινούν από τις οπίσθιες κάτω παρεγκεφαλιδικές αρτηρίες. Υπάρχουν 25 έως 30 ζεύγη τμηματικών αρτηριών που ξεκινούν από την αορτή και οι κλάδοι τους θα μπορούσαν να αναστομωθούν με την πρόσθια νωτιαία αρτηρία. Τελικά όμως, 12 έως 14 από αυτές τις τμηματικές αρτηρίες εκφύονται κατευθείαν από την αορτή και οι υπόλοιπες εκφύονται από τις σπονδυλικές, θυρεοαυχενικές, πλευροαυχενικές και λαγόνιες αρτηρίες (103, 108, 111). Οι τμηματικές αρτηρίες έχουν πορεία προς τα πίσω και διαιρούνται σε πρόσθιο (μεγαλύτερο) και οπίσθιο (μικρότερο) κλάδο. Ο πρόσθιος κλάδος συνεχίζει ως μεσοπλευρία αρτηρία στο θώρακα, ενώ στην κοιλιακή χώρα οι πρόσθιοι κλάδοι των τμηματικών αρτηριών αιματώνουν το κοιλιακό τοίχωμα. Ο οπίσθιος κλάδος της τμηματικής αρτηρίας συνεχίζει ως νωτιαία αρτηρία η οποία διαιρείται σε πρόσθια και οπίσθια ριζική αρτηρία. Η πρόσθια ριζική αρτηρία καταλήγει στην πρόσθια νωτιαία

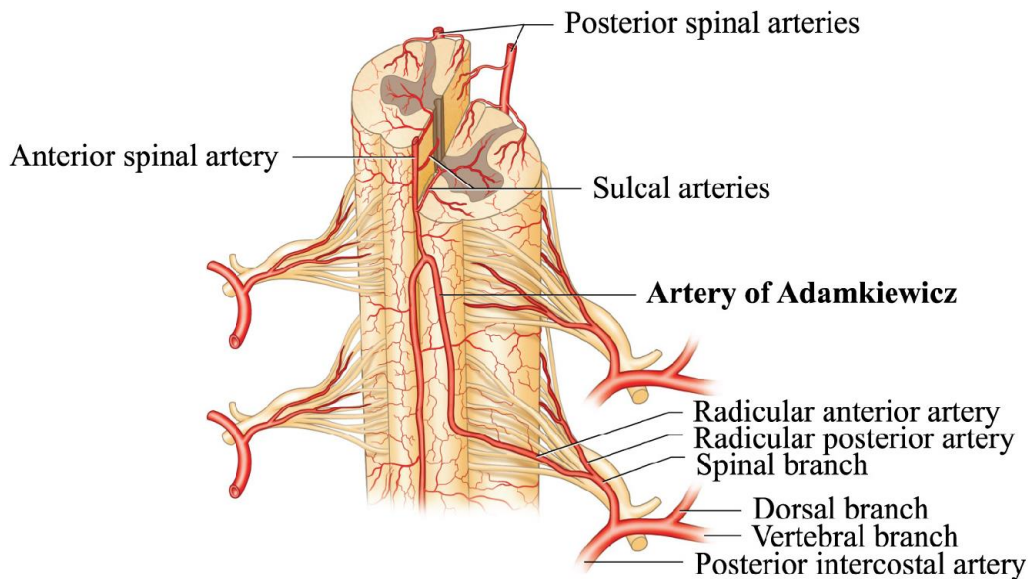
αρτηρία για να αιματώσει το νωτιαίο μυελό και τα νεύρα που εκφύονται απευθείας από το νωτιαίο μυελό (111) (Εικόνα 18).



Εικόνα 18. Σχηματική απεικόνιση του νωτιαίου μυελού..

(Πηγή: Bosmia AN, Hogan E, Loukas M, Tubbs RS, Cohen-Gadol AA. Blood supply to the human spinal cord: part I. Anatomy and hemodynamics. Clin Anat. 2015 Jan;28(1):52-64.)

Τελικά 6 έως 10 τμηματικές αρτηρίες θα καταλήξουν στο νωτιαίο μυελό. Το ανώτερο τμήμα του (Α1–Θ3) έχει καλή αιμάτωση από 3 έως 5 πρόσθιες ριζικές αρτηρίες, το μέσο θωρακικό τμήμα του (Θ4–Θ8) έχει μόνο μία ή καμία πρόσθια ριζική αρτηρία και το υπόλοιπο κατώτερο θωρακικό και οσφυϊκό τμήμα του έχει 3 έως 5 πρόσθιες ριζικές αρτηρίες, συμπεριλαμβανομένης της πιο σημαντικής για την αιμάτωση του κατώτερου νωτιαίου μυελού, της μείζονος ριζικής αρτηρίας (*arteria radicularis magna*) ή αρτηρία του Adamkiewicz (103, 104, 111) (Εικόνα 19).



Εικόνα 19. Σχηματική απεικόνιση της άρδευσης του νωτιαίου μυελού και της αρτηρίας του Adamkiewicz.

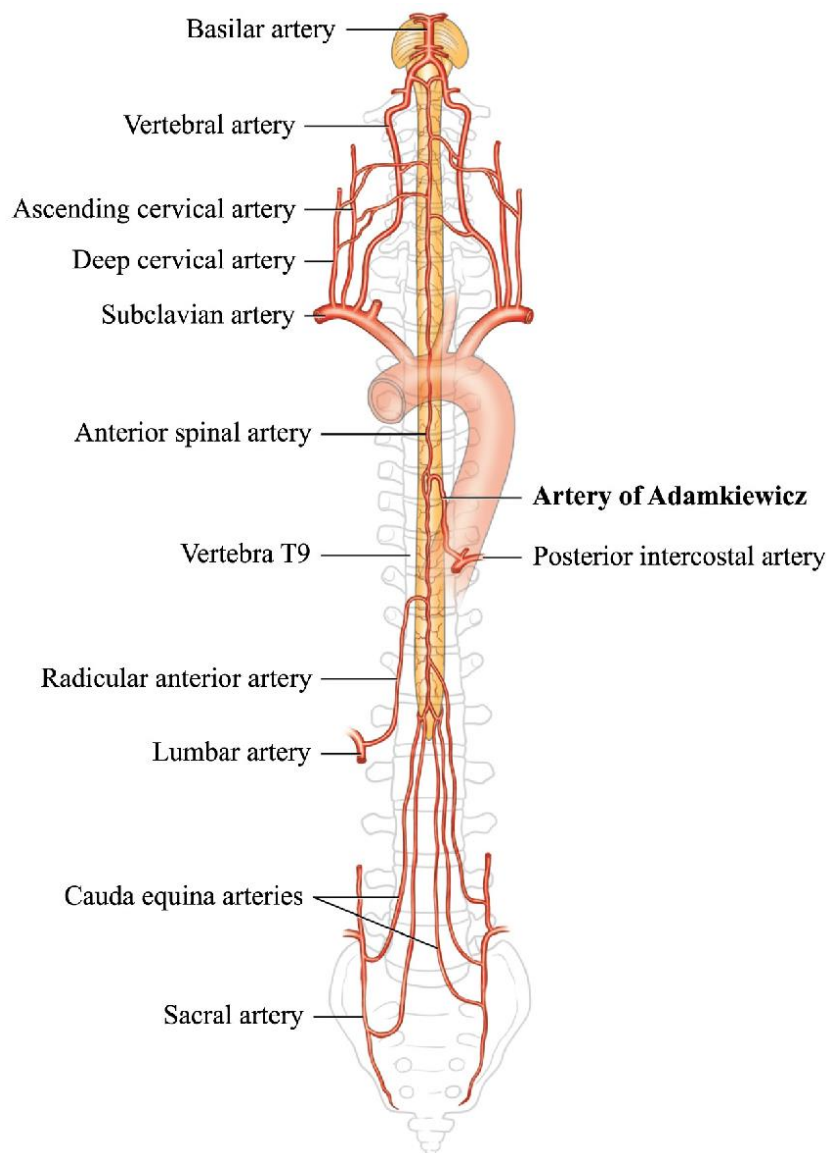
(Πηγή: Amato ACM, Stolf NAG. Anatomy of spinal blood supply. *J Vasc Bras.* 2015 July-Sept.; 14(3):248-252)

7.2. Η Αρτηρία του Adamkiewicz

Η ανατομική πορεία της αρτηρίας του Adamkiewicz μπορεί να εντοπιστεί ξεκινώντας από την κατιούσα θωρακική αορτή. Στο σημείο αυτό περίπου 8 έως 10 τμηματικές αρτηρίες (μεσοπλευρίες ή οσφυϊκές) διακλαδίζονται και σχηματίζουν πρόσθιους και οπίσθιους κλάδους. Ο πρόσθιος κλάδος στη συνέχεια χωρίζεται σε 3 επιμέρους κλάδους: την ριζική αρτηρία (*radiculomedullary artery*), τον μυϊκό κλάδο (*muscular branch*) και τον οπίσθιο σωματικό κλάδο (*dorsal somatic branch*). Η ριζική αρτηρία εν συνεχεία διαχωρίζεται στην μείζονα πρόσθια και ελάσσονα οπίσθια ριζική αρτηρία. Η

μεγαλύτερη πρόσθια ριζική αρτηρία ονομάζεται αρτηρία του Adamkiewicz. Η αρτηρία του Adamkiewicz στη συνέχεια εισέρχεται μέσα στην νωτιαία αύλακα μέσω του μεσοσπονδύλιου τρήματος ακολουθώντας την πορεία του εξερχόμενου νωτιαίου νεύρου (114-116).

Η αρτηρία του Adamkiewicz συνήθως εκφύεται από την αριστερή πλευρά της κατιούσας θωρακικής αορτής και ανάμεσα στους σπονδύλους Θ8 και Ο2 (συνήθως ανάμεσα στους Θ9 και Θ12, αν και στο 15% των ανθρώπων βρίσκεται πάνω από το επίπεδο του Θ8). Αναφέρεται πως η διάμετρός της ποικίλει από 0,6 έως 1,8 mm (116) (Εικόνα 20).



Εικόνα 20. Σχηματική απεικόνιση της αρτηρίας του Adamkiewicz.

(Πηγή: Amato ACM, Stolf NAG. Anatomy of spinal blood supply. J Vasc Bras. 2015 July-Sept.; 14(3):248-252)

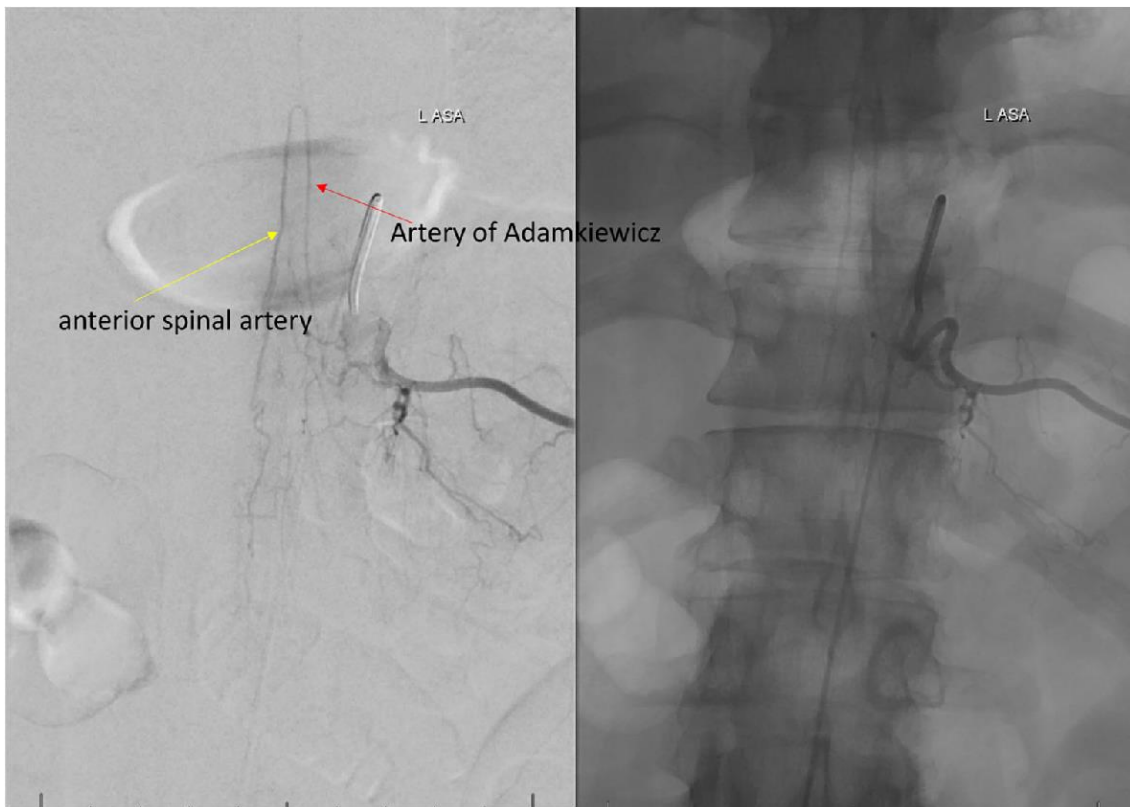
Έχουν παρατηρηθεί πολλές ανατομικές παραλλαγές της αρτηρίας του Adamkiewicz, όπως η έκφυσή της από την αριστερή πλευρά της κατιούσας θωρακικής αορτής, επίπεδο έκφυσης εκτός των ορίων Θ8 ως Ο2, διαφορές στην γωνία με την οποία η αρτηρία του Adamkiewicz ενώνεται με την πρόσθια νωτιαία αρτηρία καθώς και η παρουσία περισσότερων της μίας αρτηρία του Adamkiewicz. Παράπλευρο δίκτυο παρατηρείται επίσης συχνά ιδίως σε περιπτώσεις απόφραξης της αρτηρίας του Adamkiewicz και προέρχεται από μυϊκούς κλάδους ή από μεσοπλεύριες και οσφυϊκές αρτηρίες (117-118).

Διάφορες τεχνικές και διαγνωστικές μέθοδοι έχουν προταθεί και τον προεγχειρητικό εντοπισμό και την ανατομία αυτής της αρτηρίας. Τέτοιες τεχνικές περιλαμβάνουν την αξονική αγγειογραφία (computed tomography angiography - CTA), την μαγνητική αγγειογραφία (magnetic resonance angiography - MRA) και την ψηφιακή αγγειογραφία (digital subtraction angiography - DSA), με την τελευταία να αποτελεί και την μέθοδο εκλογής καθώς παρέχει πληρέστερη και ακριβέστερη πληροφορία για την εκτίμηση της ανατομικής πορείας της αρτηρίας του Adamkiewicz (119) (Εικόνα 21).

Οι βλάβες που μπορεί να υποστεί η αρτηρία του Adamkiewicz μπορεί να είναι εκφυλιστικές (αθηρωμάτωση), τραυματικές κλπ. Η συνηθέστερη και σημαντικότερη αιτία βλάβης της αρτηρίας είναι τα ιατρογενή αίτια και ο λόγος είναι οι πολλαπλές ανατομικές παραλλαγές της εντόπισης της αρτηρίας, γεγονός που καθιστά δυσχερή την προστασία της κατά την διάρκεια επεμβάσεων (120).

Εξαιτίας της μεγάλης ποικιλομορφίας της, σήμερα αμφισβητείται αρκετά η ύπαρξη της αρτηρίας του Adamkiewicz ως ανατομικού όρου. Ωστόσο μια πρόσφατη μεταανάλυση (121) 60 μελετών με συνολικά 5437 ασθενείς επιβεβαίωσε την ύπαρξή της καταδεικνύοντας πως είναι παρούσα στο 84,6% του πληθυσμού και πως οι περισσότεροι ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες αυτές είχαν μία μονήρη αρτηρία του Adamkiewicz (87,4%) η οποία εκφυόταν από την αριστερή πλευρά της αορτής (76,6%) ανάμεσα στους σπονδύλους Θ8 και Ο1 (89%). Όσον αφορά στην ανατομική συνέχεια ανάμεσα στις ριζικές αρτηρίες και την πρόσθια νωτιαία αρτηρία φάνηκε πως η αρτηρία του Adamkiewicz είναι παρούσα ως συνέχεια ανάμεσα στην αορτή και την πρόσθια νωτιαία αρτηρία στο 71,3% των ασθενών (121). Όταν η συνέχεια αυτή είναι παρούσα μπορεί να παρατηρηθεί ένα φαινόμενο υποκλοπής του αίματος από τον νωτιαίο μυελό κατά τον αποκλεισμό της αορτής, οδηγώντας το αίμα περιφερικά του

αποκλεισμού μέσω των πρόσθιων νωτιαίων και των ριζικών αρτηριών (122). Κατά την διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής η παρατήρηση επιστροφής αίματος από τα στόμια των οπίσθιων μεσοπλευρίων και των οσφυϊκών αρτηριών είναι κλινική ένδειξη αυτής της διαφυγής αίματος όταν η ανατομική συνέχεια της αρτηρίας του Adamkiewicz και της πρόσθιας νωτιαίας αρτηρίας είναι παρούσα. Αυτό το φαινόμενο διαφυγής είναι δυνατόν να επιδεινώσει την ισχαιμία του νωτιαίου μυελού προκαλώντας μη αναστρέψιμες νευρολογικές βλάβες εάν ο χρόνος ισχαιμίας παραταθεί πέραν των 20-30 λεπτών (123).



Εικόνα 21. Κλασική ψηφιακή Αγγειογραφία που δείχνει τη αρτηρία του Adamkiewicz να σκιαγραφείται διά τη χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας μέσω της Θ11 ριζικής αρτηρίας.

(Πηγή: Tattera D, Skinningsrud B, Ρεκάλα PA, Hsieh WC, Cirocchi R, Walocha JA, Tubbs RS, Tomaszewski KA, Henry BM. Artery of Adamkiewicz: a meta-analysis of anatomical characteristics. *Neuroradiology*. 2019 Aug;61(8):869-880.)

Για τον λόγο αυτό είναι απαραίτητη η λεπτομερής απεικόνιση της πορείας της αρτηρίας με τις προαναφερθείσες τεχνικές και ο σωστός σχεδιασμός της χειρουργικής ή επεμβατικής τεχνικής με σκοπό την ελαχιστοποίηση των νευρολογικών επιπλοκών και την καλύτερη έκβαση των επεμβάσεων.

7.3. Παράπλευρο δίκτυο άρδευσης νωτιαίου μυελού

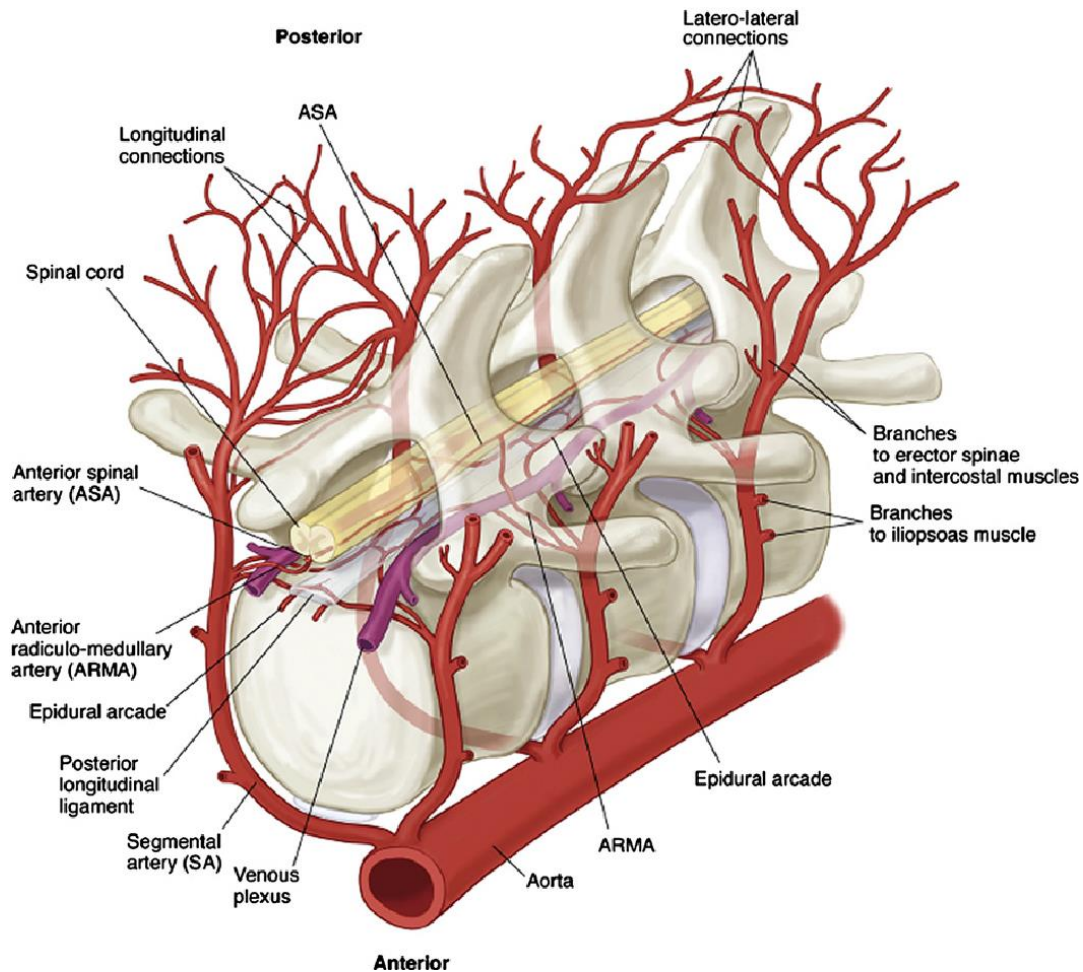
Όπως προαναφέρθηκε η σε βάθος κατανόηση της ανατομίας της αιμάτωσης του νωτιαίου μυελού είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη ιδανικών στρατηγικών πρόληψης βλάβης του νωτιαίου μυελού κατά τη διάρκεια αντιμετώπισης εκτεταμένων θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων είτε ανοιχτά χειρουργικά, είτε επεμβατικά ενδαγγειακά.

Η ακριβής μακροσκοπική εντόπιση αυτών των αγγείων είναι εξαιρετικά δυσχερής εξαιτίας του μικρού τους μεγέθους (124). Οι περισσότεροι χειρουργοί συνεχίζουν να βασίζονται σε περιγραφές των κλασικών ανατομικών μελετών που στηρίζονται στην αρχή της θεμελιώδους σημασίας της αρτηρίας του Adamkiewicz (108, 125). Η στρατηγική αυτή βασίζεται στην άποψη πως η εντόπιση, διάσωση και επανεμφύτευση της τμηματικής αρτηρίας που υποστηρίζει την αρτηρία του Adamkiewicz κατά τη διάρκεια αντιμετώπισης θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων προσφέρει την καλύτερη πρόληψη για την αποφυγή ισχαιμίας του νωτιαίου μυελού και της επακόλουθης παραπάρεσης ή παραπληγίας (126-128). Παρά την ανάπτυξη διάφορων αρκετά περίπλοκων και επίπονων τεχνικών που στοχεύουν στην προστασία του νωτιαίου μυελού βασιζόμενες στην παραπάνω αρχή, δεν έχει εξαλειφθεί η μετεγχειρητική παραπληγία και παραπάρεση, παραμένουν ωστόσο σημαντικές επιπλοκές του συνεχίζουν να προβληματίζουν τις ειδικότητες που εμπλέκονται στην αντιμετώπιση των ανευρυσμάτων (129, 130). Επιπλέον στην εποχή της ολοένα αυξανόμενης ενδαγγειακής αποκατάστασης των ανευρυσμάτων δεν είναι δυνατή η χειρουργική επανεμφύτευση της αρτηρίας του Adamkiewicz. Επομένως στην προσπάθεια της αποφυγής αυτής της σπάνιας, αλλά καταστροφικής επιπλοκής της παραπληγίας και λαμβάνοντας υπόψη τα νέα θεραπευτικά δεδομένα και την μελλοντική εξέλιξή τους, είναι επιβεβλημένη η αναθεώρηση και ο επαναπροσδιορισμός της αντίληψης περί

αιμάτωσης του νωτιαίου μυελού με σκοπό την ανάπτυξη νέων επαρκών στρατηγικών αντιμετώπισης της ισχαιμικής βλάβης αυτού (131-132).

Πολλές ανατομικές μελέτες της βιβλιογραφίας υποδεικνύουν την ύπαρξη ενός εκτεταμένου παράπλευρου δικτύου που υποστηρίζει την άρδευση του νωτιαίου μυελού (132-135). Συνοψίζοντας τα δεδομένα όλων αυτών των μελετών της βιβλιογραφίας, το παράπλευρο αυτό σύστημα περιλαμβάνει ένα εκτεταμένο αξονικό αρτηριακό δίκτυο στον νωτιαίο σωλήνα, τους παρασπονδυλικούς ιστούς καθώς και τους παρασπονδυλικούς μύες εντός των οποίων πολλές αρτηρίες αναστομώνονται μεταξύ τους καθώς και με τις τροφοφόρες αρτηρίες του νωτιαίου μυελού (135, 136). Η σύσταση αυτού του δικτύου δεν περιλαμβάνει μόνο τη συμβολή τμηματικών αρτηριών (μεσοπλευρίων και οσφυϊκών), αλλά και κλάδων των υποκλειδίων και υπογάστριων αρτηριών (136, 137). Η παρουσία αυτού του δικτύου υπονοεί την παρουσία σημαντικών εφεδρειών που εξασφαλίζουν την αιμάτωση του νωτιαίου μυελού (136).

Η παρατήρηση πως ισχαιμικές βλάβες του νωτιαίου μυελού συμβαίνουν με μεγαλύτερη συχνότητα σε εκτεταμένα ανευρύσματα τύπου II κατά Crawford έχει ήδη καταγραφεί πριν από πάνω από 20 έτη (138). Πιο πρόσφατα έχει παρατηρηθεί πως οι αποκαταστάσεις ανευρυσμάτων που πραγματοποιούνται σε 2 στάδια παρά κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης εμφανίζουν σημαντικά μικρότερη επίπτωση νωτιαίας ισχαιμίας (139-141). Η προστατευτική αυτή επίδραση θα μπορούσε να εξηγηθεί από μια δυνατότητα φυσιολογικής αντιρρόπησης της αιμάτωσης από το παράπλευρο δίκτυο σε περίπτωση απώλειας της παροχής κάποιας τμηματικής αρτηρίας.



Εικόνα 22. Σχηματικό διάγραμμα της αιμάτωσης του νωτιαίου μυελού που καταδεικνύει τις σχέσεις, τα σχετικά μεγέθη και τις αναστομώσεις μεταξύ των τμηματικών αρτηριών, των ριζικών αρτηριών, των επισκληριδίων δικτύων και της πρόσθιας νωτιαίας αρτηρίας. Εμφανίζονται επίσης οι επιμήκεις αναστομώσεις κατά μήκος της ραχιαίας επιφάνειας του νωτιαίου μυελού καθώς και οι ραχιαίες επικοινωνίες μεταξύ των αριστερών και δεξιών κλάδων των τμηματικών αρτηριών.

(Πηγή: Etz CD, Homann TM, Luehr M, Kari FA, Weisz DJ, Kleinman G, et al. Spinal cord blood flow and ischemic injury after experimental sacrifice of thoracic and abdominal segmental arteries. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;33: 1030-8.)

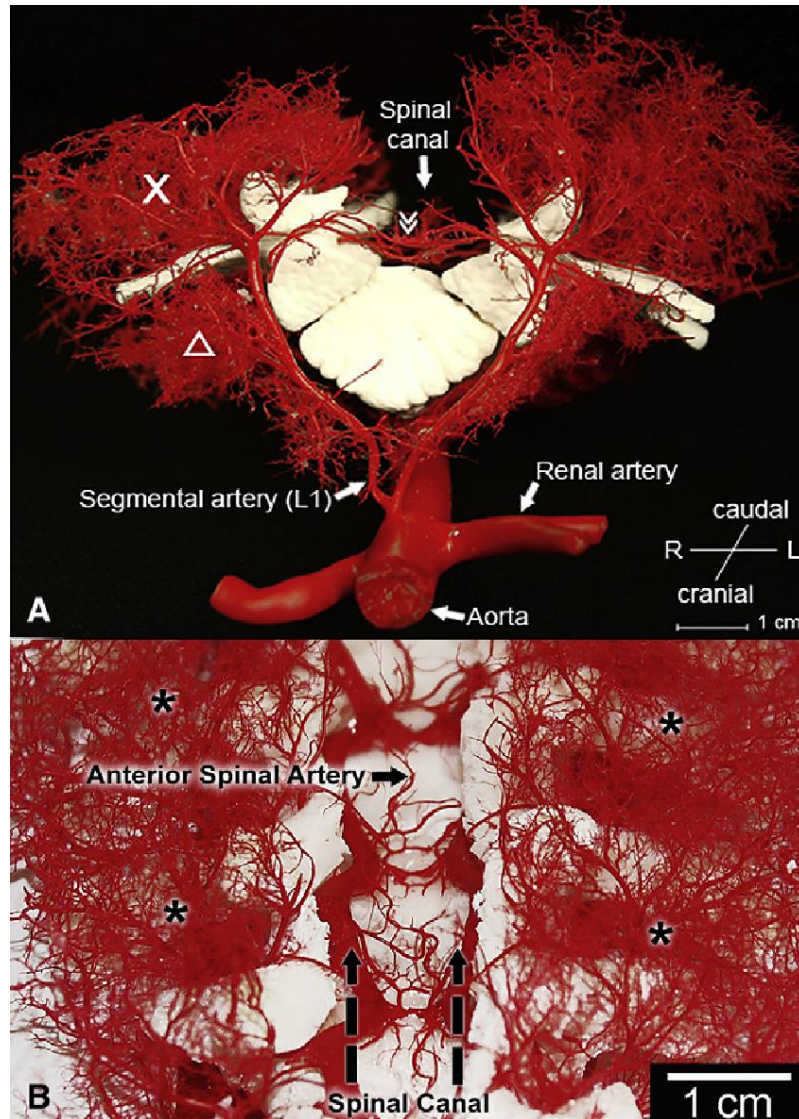
Πειραματική μελέτη σε χοίρους έχει δείξει πως οι υποκλειδίες και οι μέσοι ιερές αρτηρίες (ανάλογο των υπογάστριων αρτηριών σε ανθρώπους) είναι σημαντικά συστατικά του παράπλευρου δικτύου. Εάν αποκλειστεί η παροχή των αγγείων αυτών στο παράπλευρο δίκτυο τότε πολύ λιγότερες τμηματικές αρτηρίες είναι δυνατόν να

θυσιαστούν κατά την εκτομή ενός θωρακοκοιλιακού ανευρύσματος χωρίς να προκύψει ισχαιμία του νωτιαίου μυελού (μετρούμενη με κινητικά προκλητά δυναμικά) (142). Η σημασία του ποσοστού των τμηματικών αρτηριών που θυσιάζονται κατά τη διάρκεια της επέμβασης ως κύριος προγνωστικός παράγοντας για την υποκείμενη παραπληγία έχει επιβεβαιωθεί (131). Σήμερα είναι αποδεκτό πως υψηλή πιθανότητα για παραπληγία παρατηρείται όταν χρειαστεί να θυσιαστούν περισσότερες από 13 τμηματικές αρτηρίες. Όταν εμπλέκονται από 8 έως 12 τμηματικές αρτηρίες, ο κίνδυνος ισχαιμίας εξαρτάται από την εντόπισή τους, με μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάζουν οι κατώτερες θωρακικές και οι οσφυϊκές αρτηρίες (143). Η πειραματική μέτρηση της πίεσης στο παράπλευρο δίκτυο επέτρεψε την καλύτερη εκτίμηση της δυναμικής απόκρισης της τοπικής κυκλοφορίας μετά τον θυσιασμό τμηματικών αρτηριών (141). Η πίεση του παράπλευρου δικτύου αντιστοιχεί στο 60-80% της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP) στην βασική της τιμή (baseline) και πέφτει σημαντικά μετά τον αποκλεισμό τμηματικής αρτηρίας φθάνοντας στο ναδίρ της μετά από 5 ώρες, κατά τη διάρκεια της αφύπνισης από την αναισθησία. Η ανάκαμψη της πίεσης του παράπλευρου δικτύου ξεκινά εντός των πρώτων 24 ωρών. Σε πειραματικά μοντέλα χοίρων φάνηκε η επιστροφή της πίεσης στην αρχική βασική τιμή 72 έως 120 ώρες μετά τον αποκλεισμό των τμηματικών αρτηριών, ακόμη και σε πειραματόζωα που παρουσίασαν ενδείξεις βλάβης του νωτιαίου μυελού (144). Διεγχειρητικές μετρήσεις των πιέσεων του παράπλευρου δικτύου κατέστη δυνατόν να πραγματοποιηθούν και σε ανθρώπους (145). Οι κλινικές αυτές μετρήσεις έδειξαν ότι η πίεση άρδευσης του παράπλευρου δικτύου πέφτει σημαντικά μετά τον αποκλεισμό τμηματικών αρτηριών και παραμένει χαμηλή μέχρι την αποκατάσταση σφυγμιαίας ροής αίματος μετά την έξοδο από την εξωσωματική κυκλοφορία. Είναι αξιοσημείωτο πόσο χαμηλή παραμένει η πίεση, παρά την γενικά παραδεκτή αποτελεσματική επίδραση του μερικού bypass αριστερής καρδιάς. Οι χαμηλότερες τιμές πίεσης παρατηρήθηκαν όπως και στους χοίρους αρκετές ώρες μετά τον αποκλεισμό των τμηματικών αρτηριών και κυρίως κατά την φάση επαναθέρμανσης και ανάνηψης από την αναισθησία. Αυτό το φαινόμενο ίσως είναι σε θέση να εξηγήσει και το κλινικό φαινόμενο της όψιμης παρά άμεσης παραπληγίας που εμφανίζεται σε αρκετούς ασθενείς (146).

Ανατομικές μελέτες ανέδειξαν ένα ευρύτατο πλέγμα αλληλένδετων μικρών αρτηριών και αρτηριολίων που περιβάλλουν τον νωτιαίο μυελό. Το σύνολο αυτό των αγγείων

συνδέει το σχετικά περιορισμένο κύκλωμα άρδευσης του νωτιαίου μυελού με ένα πολύ πιο εκτεταμένο δίκτυο αγγείων που αρδεύουν τους παρασπονδυλικούς μύες (141).

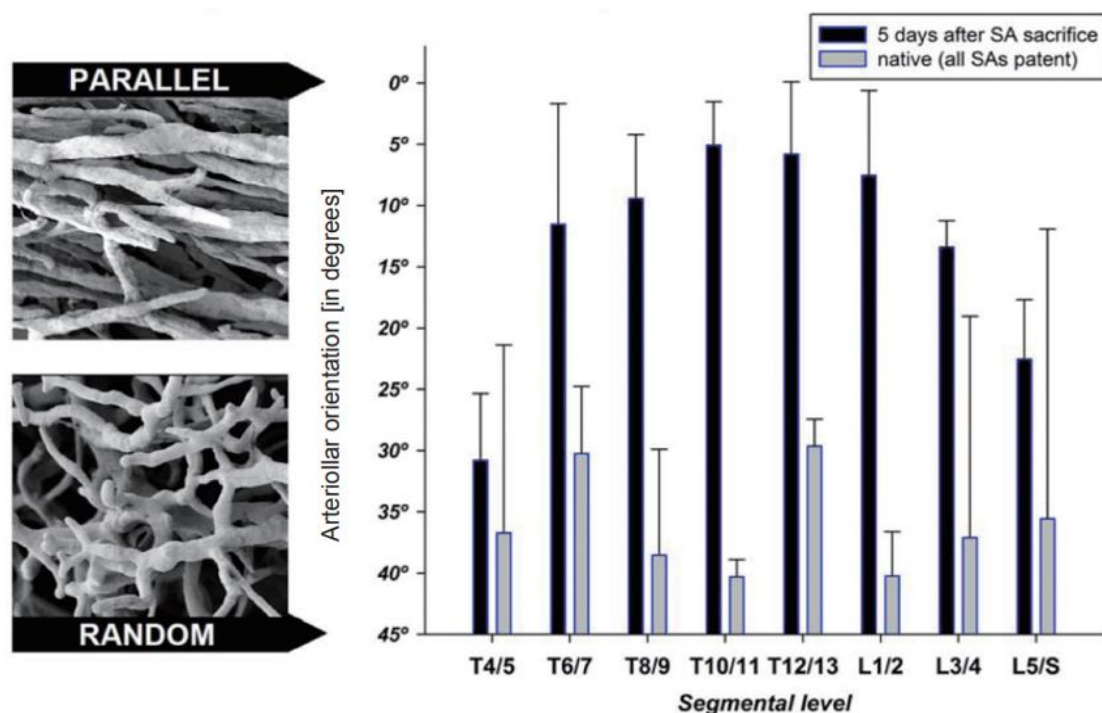
Στη εικόνα 21 παρουσιάζεται σε ανατομικό παρασκεύασμα στο οποίο διακρίνεται το δίκτυο των αγγείων που συνδέει το ενδονωτιαίο με το εξωνωτιαίο κύκλωμα και την παρουσία τόσο επιμήκων όσο και πλαγίων διασυνδέσεων.



Εικόνα 23. Απεικόνιση του παράπλευρου δικτύου άρδευσης του νωτιαίου μυελού σε εγκάρσια τομή (A) και στεφανιαία τομή (B). X: παρασπονδυλικό δίκτυο άρδευσης μυϊκών μονάδων, Δ: Λαγονοψοίτης μυς, διπλό βέλος πρόσθια νωτιαία αρτηρία.

(Πηγή: Etz CD, Homann TM, Luehr M, Kari FA, Weisz DJ, Kleinman G, et al. Spinal cord blood flow and ischemic injury after experimental sacrifice of thoracic and abdominal segmental arteries. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;33: 1030-8.)

Όπως γίνεται κατανοητό υπάρχουν πολλαπλές παροχές στην πρόσθια νωτιαία αρτηρία από την αορτή μέσω των τμηματικών αρτηριών, καθώς επίσης και συνδέσεις με ένα εκτεταμένο επισκληρίδιο δίκτυο αγγείων. Ανατομικές μελέτες σε χοίρους έχουν δείξει πως μετά από εκτεταμένη εκτομή τμηματικών αρτηριών παρατηρείται μια αύξηση του μεγέθους της πρόσθιας νωτιαίας αρτηρίας μέσα στις πρώτες 24 ώρες και διάταση πολλαπλών αγγείων που απαρτίζουν το δίκτυο της ενδονωτιαίας κυκλοφορίας εντός των πρώτων 5 ημερών (147). Οι μελέτες αυτές επιβεβαιώνουν το φαινόμενο της διάτασης και της αύξησης των κλάδων του παράπλευρου δικτύου κατά τις πρώτες 5 ημέρες μετά την απώλεια των τμηματικών αρτηριών. Η παρουσία μεγαλύτερου αριθμού αγγείων και η αυξημένη παροχή του παράπλευρου δικτύου εξηγεί την αποκατάσταση της πίεσης άρδευσης μετά από 5 ημέρες. Ακόμη πιο αξιοπρόσεκτη παρατήρηση αποτελεί το γεγονός ότι μεταβάλλεται και ο προσανατολισμός αυτών των αγγείων που από τυχαίος οδηγείται στον σχηματισμό αγγείων με προσανατολισμό παράλληλο προς τον νωτιαίο άξονα (147) (Εικόνα 24).



Εικόνα 24. Μεταβολή του προσανατολισμού των αγγείων του παράπλευρου δικτύου 5 ημέρες μετά τον αποκλεισμό των τμηματικών αρτηριών σε ζωικό πειραματικό μοντέλο.

(Πηγή: Griep EB, Di Luozzo G, Schray D, Stefanovic A, Geisbüsch S, Griep RB. The anatomy of the spinal cord collateral circulation. Ann Cardiothorac Surg. 2012 Sep;1(3):350-7.)

Αυτή η αλλαγή στον αξονικό προσανατολισμό των αγγείων έχει πιθανότητα ως στόχο την διευκόλυνση της ροής από τα κεφαλικά και ουραία συστήματα παροχής προς την μέση θωρακική περιοχή η οποία και πλήττεται περισσότερο ως προς την άμεση αιμάτωσή της μετά τον αποκλεισμό των τμηματικών αρτηριών. Οι ακριβείς μηχανισμοί που λαμβάνουν χώρα μετά τον αποκλεισμό των τμηματικών αγγείων παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Μια τοπική αγγειοδιαστολή είναι πιθανότατα η αιτία της διάτασης της πρόσθιας νωτιαίας αρτηρίας ως απόκριση στην ήπια ισχαιμία. Ο πολλαπλασιασμός των μικρών αγγείων είναι αποτέλεσμα αγγειογένεσης, δηλαδή δημιουργίας νέων αγγείων, καθώς και αρτηριογένεσης, δηλαδή της μετατροπής μικρών αρτηριολίων σε μεγαλύτερα αρτηριακά αγγεία (141).

Είναι ξεκάθαρο πως η κατανόηση αυτών των διεργασιών μπορεί να προσφέρει μέσω του κατάλληλου χειρισμού τους την ανάπτυξη υποσχόμενων στρατηγικών προστασίας του νωτιαίου μυελού. Η ευαλωτότητα της κυκλοφορίας του νωτιαίου μυελού κατά την διάρκεια των πρώτων 5 ημερών απαιτεί ιδιαίτερη επαγρύπνηση μέχρι την προσαρμογή του παράπλευρου δικτύου. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή καταστάσεων όπως π.χ. η υποογκαιμία, η υποθερμία, αυξημένες φλεβικές πιέσεις κλπ. Οι οποίες μπορούν να διαταράξουν την προσωρινά εύθραυστη ισορροπία ανάμεσα στην άρδευση και τις μεταβολικές απαιτήσεις του νωτιαίου μυελού μετά τον αποκλεισμό των τμηματικών αρτηριών. Εφόσον ολοκληρωθούν οι ανατομικές προσαρμογές στην μειωμένη τμηματική αγγειακή παροχή, το σύστημα είναι και πάλι σε θέση να αντιρροπήσει την διαταραχή και ο κίνδυνος παραπληγίας είναι σημαντικά μειωμένος (141, 144, 146, 147).

8. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΑΟΡΤΗΣ

8.1. Αιμοδυναμικές μεταβολές κατά την εφαρμογή του αποκλεισμού της αορτής

Κατά την διάρκεια μιας ανοικτής χειρουργικής αποκατάστασης ενός θωρακοιλιακού ανευρύσματος είναι απαραίτητος ο προσωρινός αποκλεισμός (cross-clamping) της αορτής. Από τη στιγμή που προκαλείται ο αποκλεισμός της αορτής ξεκινά μια ταχεία μεταβολή των αιμοδυναμικών συνθηκών στην αορτή και κυρίως στα τμήματα άνω του σημείου αποκλεισμού. Είναι σαφές πως τόσο η διάρκεια του αποκλεισμού, όσο και το σημείο στο οποίο εφαρμόζεται είναι καθοριστικοί παράγοντες όσον αφορά στην έκβαση της επέμβασης και από αυτούς εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό η εμφάνιση επιπλοκών μετά την επέμβαση. Για την μείωση και την αποφυγή αυτών των

επιπλοκών είναι επομένως απαραίτητη η καλή κατανόηση της παθοφυσιολογίας αυτών των σοβαρών αιμοδυναμικών διαταραχών (148). Σε γενικές γραμμές μετά την εφαρμογή του αποκλεισμού στην αορτή παρατηρείται έντονη αύξηση τόσο της αρτηριακής πίεσης όσο και των αγγειακών αντιστάσεων στα τμήματα εγγύς του σημείου εφαρμογής του αποκλεισμού. Η αιμοδυναμική αυτή αλλαγή δεν φαίνεται όμως να συνοδεύεται από σημαντική αλλαγή στον καρδιακό ρυθμό. Επίσης παρατηρείται μια συνολική μείωση στην καρδιακή παροχή σε πολλές περιπτώσεις. Χωρίς να έχει πλήρως εξηγηθεί παθοφυσιολογικά αυτό το φαινόμενο, είναι προφανές πως οι διαταραχές που παρατηρούνται σε σημαντικές αιμοδυναμικές παραμέτρους, όπως το μεταφόρτιο, το προφόρτιο, η ανακατανομή του όγκου του αίματος, η αιματική ροή των στεφανιαίων αρτηριών, η μυοκαρδιακή συσταλτικότητα κλπ. είναι τελικά σε θέση να προκαλέσουν αυτή την μείωση στην καρδιακή παροχή (148).

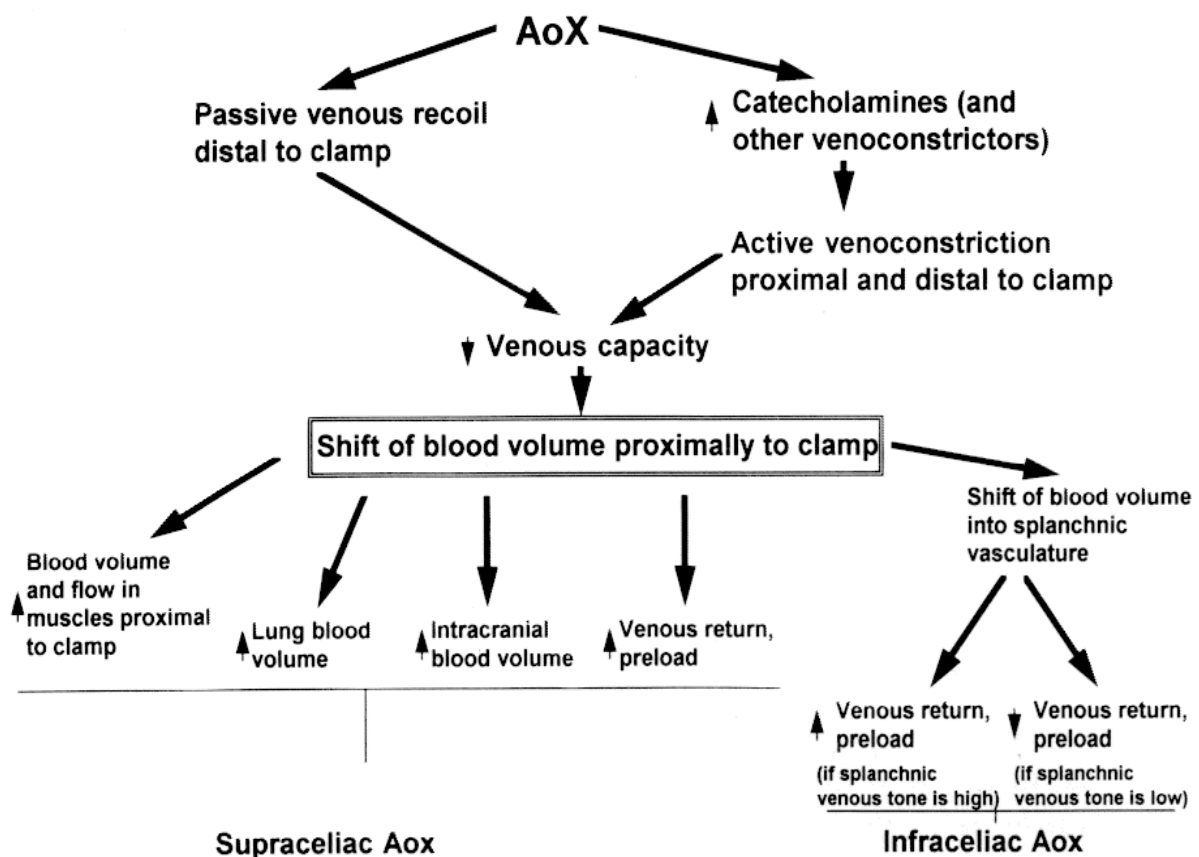
Όπως προαναφέρθηκε, μία σημαντική ανακατανομή του όγκου του αίματος παρατηρείται μετά τον αποκλεισμό της αορτής. Η πρώτη μεταβολή που παρατηρείται στα τμήματα της αορτής εγγύς του αποκλεισμού είναι μια απότομη αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP), του τελοσυστολικού και τελοδιαστολικού όγκου, καθώς και των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Παρατηρείται επίσης σημαντική μείωση στην φλεβική χωρητικότητα άπω του επιπέδου του αποκλεισμού, γεγονός το οποίο αυξάνει σημαντικά το προφόρτιο, καθώς όγκος αίματος εξωθείται από τα περιφερικά όργανα προς την καρδιά. Επομένως αυτή η αύξηση που παρατηρείται στις πιέσεις πλήρωσης και τον τελοδιαστολικό όγκο της αριστεράς κοιλίας εξηγείται από την απότομη αύξηση του προφορτίου. Η παραγωγή κατεχολαμινών οδηγεί επιπλέον σε έντονη συμπαθητική διέγερση, γεγονός που επηρεάζει περαιτέρω την ανακατανομή του όγκου μεταξύ της καρδιάς και του σπλαχνικού συστήματος. Στα τμήματα της αορτής που βρίσκονται περιφερικά του σημείου εφαρμογής του αποκλεισμού προκαλείται όπως είναι λογικό σημαντική μείωση της αιματικής ροής, με επακόλουθη μείωση της μεταβολικής δραστηριότητας και της κατανάλωσης οξυγόνου. Παρατηρείται ωστόσο μειωμένη πρόσληψη οξυγόνου και στους ιστούς που βρίσκονται εγγύς του σημείου αποκλεισμού της αορτής (149). Το παράδοξο αυτό φαινόμενο είναι δύσκολο να εξηγηθεί, καθώς παρατηρείται σχεδόν αμέσως μετά την εφαρμογή του αποκλεισμού της αορτής και δεν είναι επομένως δυνατόν να αποδοθεί στην συσσώρευση ενδοτοξινών ή άλλων μεταβολιτών από τους ισχαιμικούς ιστούς που βρίσκονται άπω του σημείου εφαρμογής του αποκλεισμού. Όπως αναφέρθηκε και

προηγούμενως η παραγωγή κατεχολαμινών και η επακόλουθη έντονη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος προκαλεί αγγειόσπασμο στα αρτηριόλια με αποτέλεσμα την μείωση της τριχοειδικής ροής. Αυτό το γεγονός σε συνδυασμό με την αύξηση των αρτηριοφλεβικών υποκλοπών αίματος θα μπορούσε να εξηγήσει την μειωμένη κατανάλωση οξυγόνου στους ιστούς εγγύς του σημείου αποκλεισμού της αορτής (149). Το φαινόμενο αυτό θα ήταν δυνατόν να επιταθεί και από τον σημαντικά αυξημένο όγκο αίματος στους ιστούς εγγύς του σημείου αποκλεισμού. Η αύξηση αυτή θα μπορούσε να προκαλέσει μεγάλη διάταση των αγγείων και σε συνδυασμό με την αυξημένη ροή αίματος σ' αυτούς ιστούς θα μπορούσε να επιφέρει σοβαρές διαταραχές στην μικροκυκλοφορία οι οποίες με την σειρά τους δυσχεραίνουν την ομαλή πρόσληψη οξυγόνου από τους ιστούς (149).

Η ροή στα στεφανιαία αγγεία και η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου επηρεάζονται επίσης άμεσα από τις παραπάνω αιμοδυναμικές μεταβολές. Οι μεταβολικές ανάγκες του μυοκαρδίου αυξάνονται σαν αποτέλεσμα της αύξησης του προφορτίου και του μεταφορτίου, με αποτέλεσμα την επακόλουθη αντιρροπιστική αύξηση της στεφανιαίας ροής. Ως συνέπεια της αυξημένης αυτής μεταβολικής δραστηριότητας, αυξάνεται και η συγκέντρωση γαλακτικού οξέος στο μυοκάρδιο και ο λόγος γαλακτικού προς πυροσταφυλικού οξέος στο στεφανιαίο κόλπο. Η πρόσληψη γαλακτικού οξέος από το μυοκάρδιο είναι ωστόσο επίσης αυξημένη, γεγονός που σημαίνει ότι δεν παρατηρείται σοβαρή μυοκαρδιακή ισχαιμία κατά την διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής. Δεν έχει επίσης παρατηρηθεί ένδειξη υπενδοκαρδιακής ισχαιμίας. Όλα αυτά φυσικά υπό την προϋπόθεση πως δεν συνυπάρχει σοβαρή στεφανιαία νόσος η οποία να παρεμποδίζει την στεφανιαία ροή (148).

Σε μια ιστορική μελέτη του 1912 οι Anrep et al. διαπίστωσαν πως η απότομη διακοπή της ροής αίματος στην αορτή οδηγούσε σε διαστολή της αριστερής κοιλίας η οποία ήταν δυνατόν να διορθωθεί μερικώς με αντιρροπιστικούς μηχανισμούς, ακόμα κι αν η αρτηριακή πίεση παρέμεινε αυξημένη (150). Σε φυσιολογικές μελέτες που ακολούθησαν επιβεβαιώθηκε η απότομη αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου και της πίεσης της αριστερής κοιλίας ως αποτέλεσμα της αιφνίδιας αύξησης της πίεση στην αορτής μετά τον αποκλεισμό της. Ωστόσο παρατηρήθηκε επίσης πως παρά την διατήρηση των αυξημένων επιπέδων πίεσης της αριστερής κοιλίας, ο τελοδιαστολικός όγκος και πίεση της αριστερής κοιλίας επανέρχονται σταδιακά προς τις αρχικές τιμές, καταδεικνύοντας μία θετική ινότροπη δράση που έχει ονομαστεί «το φαινόμενο Anrep

(the Anrep effect)» (149). Επομένως μπορεί να θεωρηθεί πως ένας ενδογενής αυτορρυθμιστικός μηχανισμός είναι υπεύθυνος για την αυξημένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Μια άλλη θεωρία υποστηρίζει πως το φαινόμενο Anrep δεν είναι παρά η εκδήλωση της ανάκτησης της υπενδοκαρδιακής ισχαιμίας ως αποτέλεσμα της ενδογενούς αυτορρύθμισης της στεφανιαίας ροής, αντιπροσωπεύει επομένως την ανάρρωση του μυοκαρδίου από την ισχαιμία. Παρατηρείται δηλαδή μια ανακατανομή της στεφανιαίας ροής από το επικάρδιο στο ενδοκάρδιο. Με βάση τα παραπάνω μπορεί να υποστηριχθεί πως ο βασικός μηχανισμός του φαινομένου αυτού είναι η αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου που συνοδεύεται από αύξηση της στεφανιαίας ροής και της παροχής οξυγόνου (149, 150).



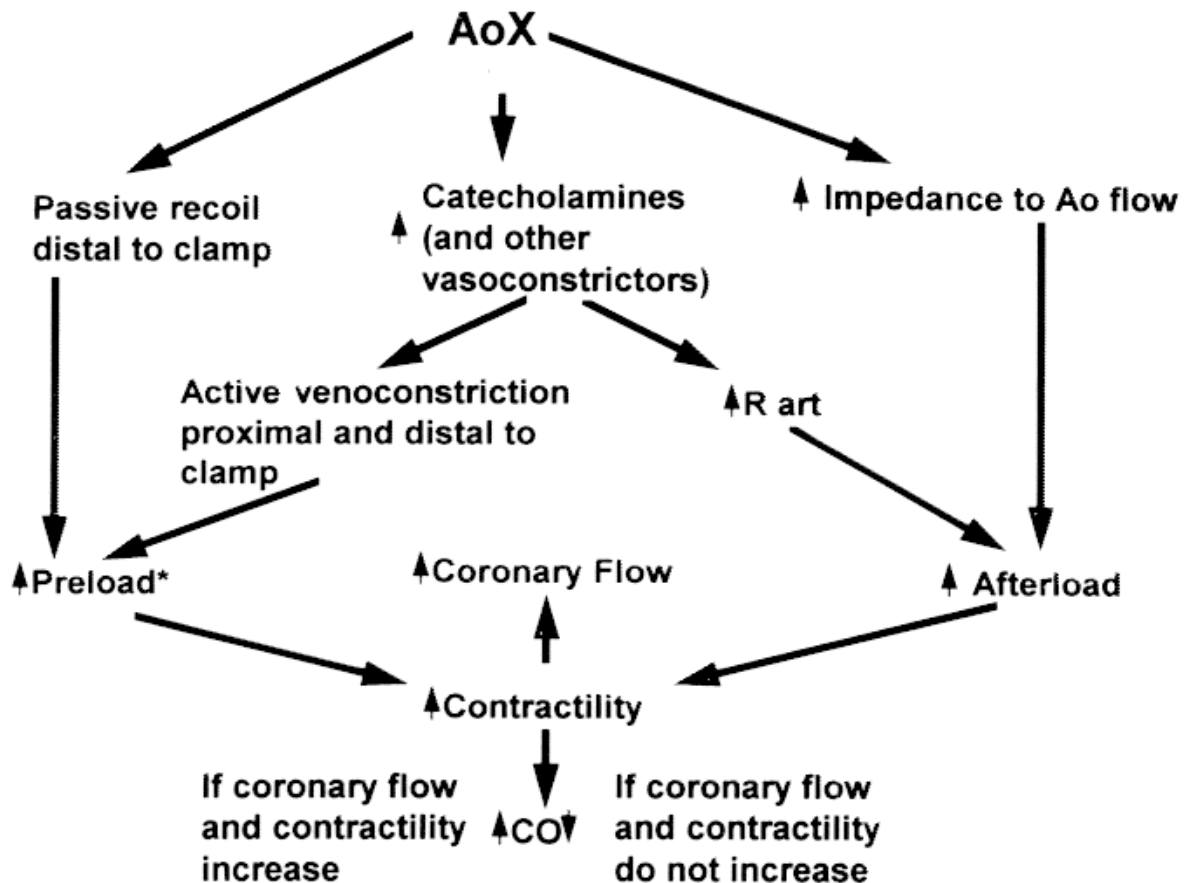
Εικόνα 25. Σχηματική απεικόνιση της ανακατανομής του αίματος κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής.

(Πηγή: Gelman S. The Pathophysiology of Aortic Cross-clamping and Unclamping. Anesthesiology 4 1995, Vol.82, 1026-1057.)

Όπως αναφέρθηκε στις παραπάνω παραγράφους ο αποκλεισμός της αορτής προκαλεί μια απότομη αύξηση του προφόρτιου και του μεταφόρτιου. Στην μεταβολή αυτή το μυοκάρδιο αποκρίνεται αντιρροπιστικά με αυξημένη συσταλτικότητα. Αυτή η αντιρροπιστική ικανότητα δεν παρατηρείται όμως στον ίδιο βαθμό σε όλους του ασθενείς. Συχνά στους ασθενείς με ανευρύσματα συνυπάρχει και στεφανιαία νόσος. Στους ασθενείς αυτούς το φαινόμενο Αηγερ παρατηρείται μειωμένο ή είναι απόν, με αποτέλεσμα να μην παρατηρείται η αντιρροπιστική αύξηση της υπενδοκαρδιακής άρδευσης ως αποτέλεσμα μιας αυξημένης πίεσης αριστερής κοιλίας (150).

Με την παράταση της διάρκειας του αορτικού αποκλεισμού παρατηρείται σημαντική αύξηση στις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις και μείωση στην καρδιακή παροχή. Προκαλείται επίσης περαιτέρω αύξηση στην εγγύς αρτηριακή πίεση και επομένως στην κλίση πίεσης μεταξύ ιστών και τριχοειδικής μεμβράνης στα τμήματα του σώματος εγγύς του αποκλεισμού της αορτής. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αλλαγή της ροής από τον ενδαγγειακό στο διάμεσο χώρο που συνοδεύεται από μειωμένο όγκο κυκλοφορούντος αίματος και περαιτέρω αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων. Οι αιμοδυναμικές μεταβολές επιτείνονται με την απελευθέρωση και συσσώρευση αγγειοδραστικών ουσιών (149, 151).

Όπως είναι αναμενόμενο η αρτηριακή πίεση στα τμήματα του σώματος άπω του σημείου αποκλεισμού της αορτής ελαττώνεται σημαντικά. Η άρδευση των τμημάτων αυτών γίνεται μέσω παράπλευρων αγγειακών κλάδων και η πίεση άρδευσης μέσω αυτού του παράπλευρου δικτύου εξαρτάται άμεσα από την εγγύς αρτηριακή πίεση και είναι φυσικά σημαντικά χαμηλότερη από την φυσιολογική. Είναι επίσης κατανοητό πως η αιματική ροή άπω του σημείου του αποκλεισμού δεν αυξάνει με την αύξηση του προφόρτιου και της καρδιακής παροχής αυξάνονται. Αυτό συνεπάγεται πως η αιματική ροή σ' αυτούς τους ιστούς εξαρτάται μόνο από την πίεση άρδευσης και όχι από την καρδιακή παροχή ή τον όγκο αίματος. Επομένως όσο διαρκεί ο αορτικός αποκλεισμός θα πρέπει τόσο η εγγύς όσο και η άπω πίεση στην αορτή να διατηρείται σε όσο δυνατόν ανεκτά υψηλότερα επίπεδα προκειμένου να διασφαλιστεί η κατά το δυνατόν επαρκέστερη άρδευση των ζωτικών οργάνων (149).



Εικόνα 26. Σχηματική αναπαράσταση των αιμοδυναμικών μεταβολών κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής.

(Πηγή: Gelman S. The Pathophysiology of Aortic Cross-clamping and Unclamping. Anesthesiology 4 1995, Vol.82, 1026-1057.)

Η μείωση της αρτηριακής πίεσης και συνεπώς της τριχοειδικής πίεσης άνω του σημείου αποκλεισμού της αορτής έχει ως αποτέλεσμα την εισροή υγρών από το διάμεσο χώρο προς τον ενδαγγειακό χώρο προκαλώντας αμιοαρραΐωση, γεγονός που επιβεβαιώνεται από τη σημαντική μείωση του ειδικού βάρους και της συγκέντρωσης πρωτεΐνων σε δείγμα αίματος από την μηριαία φλέβα. Το φαινόμενο αυτό ενδέχεται να είναι υπεύθυνο για μία περαιτέρω επιστροφή κυκλοφορούντος αίματος εγγύς του αποκλεισμού προκαλώντας τοπική αύξηση της υδροστατικής πίεσης στα τριχοειδή των τμημάτων αυτών, με επακόλουθη περαιτέρω μετακίνηση υγρών από τον ενδαγγειακό στον διάμεσο χώρο εγγύς του αποκλεισμού (151). Οι μεταβολές των αιμοδυναμικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής

εξαρτώνται σημαντικά και από το επίπεδο της εφαρμογής του αποκλεισμού (152). Όσο πιο εγγύς βρίσκεται το σημείο του αποκλεισμού, τόσο μεγαλύτερη αύξηση παρατηρείται στο προφόρτιο γεγονός που οδηγεί σε σημαντικότερη μείωση του όγκου παλμού και του κλάσματος εξώθησης. Σημαντική αύξηση στο προφόρτιο σχετίζεται με διάταση των κοιλιών και υπενδοκαρδιακή ισχαιμία. Αξίζει στο σημείο αυτό να αναφερθεί πως ασθενείς με χρόνιες αποφρακτικές παθήσεις της αορτής παρουσιάζουν πιο εκτεταμένο και πιο ανεπτυγμένο παράπλευρο δίκτυο, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν μικρότερες αυξήσεις στο μεταφόρτιο μετά τον αποκλεισμό της αορτής (152). Η διαφοροποίηση των αιμοδυναμικών μεταβολών ανάλογα με το επίπεδο του αποκλεισμού συνοψίζονται τον πίνακα 5.

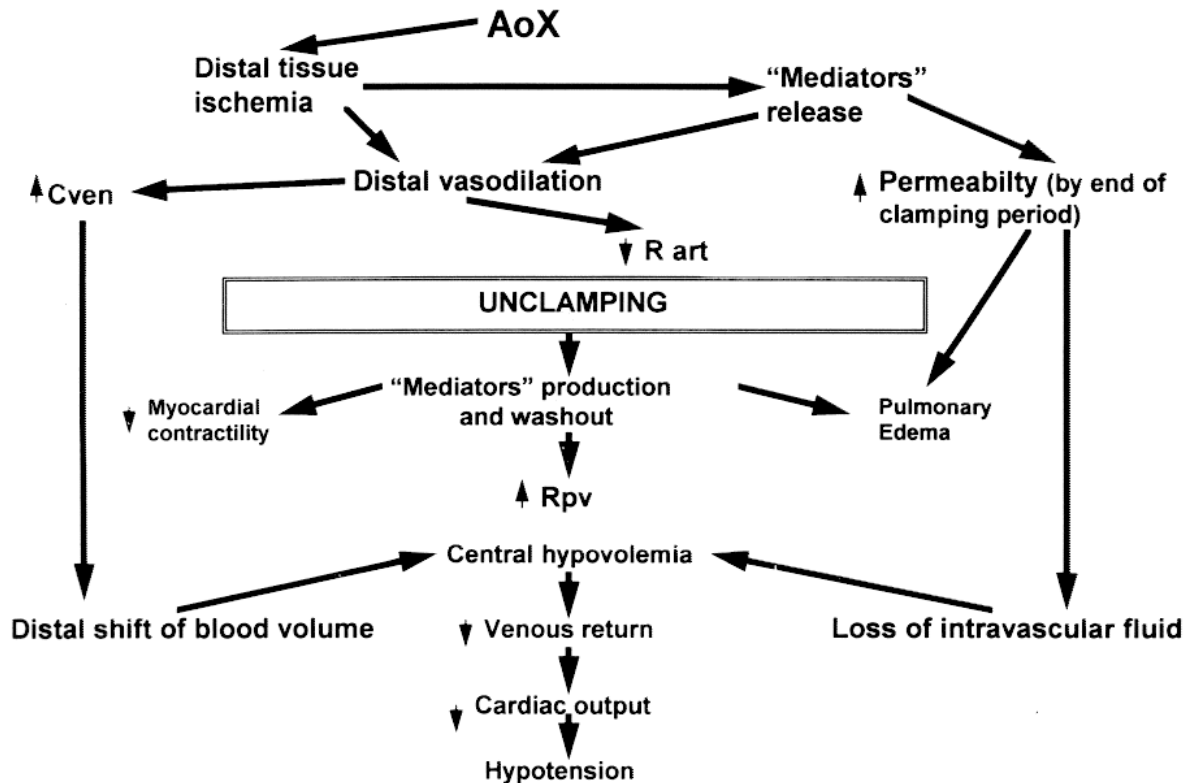
Cardiovascular Variable	Percentage (%) Change in Occlusion			
	Descending Thoracic Aorta	Supracoeliac	Suprarenal-Infracoeliac	Infrarenal
Mean arterial blood pressure	35 – 84 ↑	54 ↑	5 – 10 ↑	2 ↑
Pulmonary capillary wedge pressure	90 - 190 ↑	38↑	10 ↑	0
CVP	35 ↑			
Cardiac index	29 ↓		10 – 33 ↓	
End-diastolic area		28 ↑	2 ↑	9 ↑
End-systolic area		69 ↑	10 ↑	11 ↑
Ejection fraction		38 ↓	-10 ↓	-3 ↓
Patients with wall motion abnormalities		92 ↑	33 ↑	0

Πίνακας 5. Οι μεταβολές των σημαντικότερων αιμοδυναμικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής και η διαφοροποίησή τους ανάλογα με το επίπεδο εφαρμογής του αποκλεισμού.

(Πηγή: Levin A. The cardiovascular effects of aortic clamping and unclamping. Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia 2010;16:2,62-71.)

Κατά την άρση του αποκλεισμού της αορτής παρατηρείται πάντα μία σημαντική πτώση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων καθώς και της αρτηριακής πίεσης. Οι πιέσεις της αριστερής κοιλίας μειώνονται περίπου κατά 60% σε σχέση με τα επίπεδα κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής και περίπου κατά 42% σε σχέση με τα επίπεδα πριν την εφαρμογή του αποκλεισμού. Ιδιαίτερη μείωση παρατηρείται στην τελοδιαστολική πίεση της αριστεράς κοιλίας όπως επίσης και στην ροή των στεφανιαίων αγγείων. Αντίθετα, η αιματική ροή αυξάνεται σημαντικά στην κατώτερη αορτή, στις λαγόνιες και τις μηριαίες αρτηρίες. Η αντιδραστική αυτή υπεραϊμία είναι μία

από τις σημαντικότερες συνέπειες της άρσης του αποκλεισμού της αορτής (148). Οι παραπάνω περιγραφείσες αιμοδυναμικές μεταβολές συνοψίζονται σχηματικά στην εικόνα 27.



Εικόνα 27. Συστηματικές αιμοδυναμικές αποκρίσεις στην άρση του αποκλεισμού της αορτής.

(Πηγή: Gelman S. The Pathophysiology of Aortic Cross-clamping and Unclamping. Anesthesiology 4 1995, Vol.82, 1026-1057.doi:https://doi.org)

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός της αντιδραστικής υπεραιμίας μετά την άρση του αποκλεισμού της αορτής δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένος. Τρεις είναι οι κυριότερες υποθέσεις που έχουν διατυπωθεί για την ερμηνεία της.

- I. Η πρώτη θεωρία αναπτύχθηκε από τον Bayliss το 1902, ο οποίος υποστήριξε πως μετά την άρση του αποκλεισμού μιας αρτηρίας το αρτηριακό δένδρο καταρρέει και οι λείες μυϊκές ίνες του παραμένουν σε χάλαση διευκολύνοντας την υψηλή ροή αίματος (153). Η άποψη αυτή επιβεβαιώθηκε αργότερα από την μελέτη του Folkow ο οποίος υποστήριξε ότι στο φαινόμενο αυτό εμπλέκεται ένας μυογενής

μηχανισμός, αυτός της παθητικής διαστολής των αγγείων μετά την άρση του ερεθίσματος, συγκεκριμένα της διατοιχωματικής πίεσης (154).

- II. Η δεύτερη θεωρία αναφέρει την υπόθεση της συσσώρευσης αγγειοδιασταλτικών μεταβολιτών στους ιστούς άπω του σημείο του αποκλεισμού, παρατήρηση που έχει καταδειχθεί σε αρκετές μελέτες (155, 156).
- III. Η τρίτη υπόθεση διατυπώθηκε από τον Barcroft και υποστηρίζει ότι η ίδια η υποξία προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και στην χάλαση αυτή οφείλεται η αυξημένη αιματική ροή μετά την άρση του αποκλεισμού της αορτής (157).

Η μέγιστη αντιδραστική υπεραιμία παρατηρείται περίπου 15 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού της αορτής. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει τον κρίσιμο ρόλο των μεταβολικών και ορμονικών παραγόντων στην παθοφυσιολογία αυτού του φαινομένου. Αντιθέτως η αρχική αιμοδυναμική απάντηση στην άρση του αποκλεισμού με αρτηριακή υπόταση και σε κάποιο βαθμό αύξηση της αιματικής ροής παρατηρείται 10 δευτερόλεπτα μετά την άρση του αποκλεισμού, δείχνοντας πως πρόκειται για ένα ένα αντανακλαστικό ή μηχανικό φαινόμενο (158). Το μηχανικό φαινόμενο ίσως οφείλεται στην εκτροπή της αιματικής ροής σε ιστούς άπω του αποκλεισμού της αορτής. Επομένως, η αιματική ροή αυξάνεται με σκοπό να γεμίσει το χώρο που δημιουργήθηκε από τη μείωση του αγγειοκινητικού τόνου, πιθανώς ως αποτέλεσμα της ιστικής υποξίας, της συσσώρευσης αγγειοδιασταλτικών ουσιών, της μυογενούς απάντησης ή και των τριών μαζί (148).

Η επαπειλούμενη απότομη πτώση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής παροχής μπορεί να προληφθεί με την έγκαιρη και κατάλληλη αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου. Το φαινόμενο της αιμοδυναμικής διαταραχής λόγω ανακατανομής του όγκου του αίματος αμέσως μετά την άρση του αποκλεισμού της αορτής (declamping shock) ήταν ήδη από το 1960 κατανοητό. Οι Vetto and Brant το 1968 αναφέρουν θνητότητα έως και 10% κατά τη διάρκεια της άρσης του αποκλεισμού της κοιλιακής αορτής το 1968 λόγω της προαναφερθείσας υποογκαιμίας (159).

Για την αποφυγή υπότασης και συνολικά την αιμοδυναμική υποστήριξη του ασθενή χρησιμοποιούνται συνήθως αγγειοσυσπαστικές ουσίες όπως η νορεπινεφρίνη. Η συστηματική χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών θα μπορούσε ωστόσο να προκαλέσει περεταίρω σύσπασση στα αγγεία που βρίσκονται εγγύς του αποκλεισμού, τα οποία δεν υφίστανται την επίδραση της ισχαιμίας και την επήρεια της οξειδωσης. Η

δράση αυτή θα προκαλούσε ενδεχομένως μια περεταίρω ανακατανομή του όγκου του αίματος από το άνω προς το κάτω τμήμα του σώματος, μειώνοντας ακόμα περισσότερο την αιματική ροή στα σημεία εγγύς του αποκλεισμού της αορτής. Όπως όμως προαναφέρθηκε συνήθως επιβάλλεται η χρήση αγγειοσυσπαστικών ουσιών προκειμένου να υποστηριχθεί αιμοδυναμικά ο ασθενής κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και να διατηρηθεί η επαρκής αιμάτωση του μυοκαρδίου και του εγκεφάλου. Μια λύση για την αποφυγή αυτού του ανεπιθύμητου φαινομένου θα ήταν η τοπική χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών στο τελικό τμήμα της αορτής αμέσως πριν από την άρση του αποκλεισμού. Έχει δείχθει πως η χορήγηση αυτή συνοδεύεται από μικρότερη ανακατανομή του όγκου του αίματος (160). Ωστόσο, παρόλο που αυτές οι παρατηρήσεις είναι γνωστές και τεκμηριωμένες ήδη από την δεκαετία του 1960 δεν έχουν γίνει ρουτίνα στην κλινική πράξη και η χρήση αγγειοσυσπαστικών ουσιών στην τελική αορτή δεν έτυχε ποτέ μέχρι σήμερα ευρείας εφαρμογής.

Μία προτεινόμενη στρατηγική η οποία θα μπορούσε να εξασφαλίσει χρόνο για την αναπλήρωση του όγκου αποτελεί και η σταδιακή βαθμιαία απελευθέρωση της αορτικής λαβίδας. Η εφαρμογή της βαθμιαίας απελευθέρωσης της αορτικής λαβίδας θα μπορούσε επίσης να επιβραδύνει την είσοδο αγγειοδιασταλτικών ουσιών και κατασταλτικών παραγόντων του μυοκαρδίου από τους ισχαιμικούς ιστούς στην συστηματική κυκλοφορία. Η τεχνική αυτή θα είχε επιπλέον ως αποτέλεσμα και τη μείωση της απότομης επανοξυγόνωσης και συνεπώς τη μικρότερη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου και συνεπώς του τραύματος ισχαιμίας/επαναιμάτωσης (160).

Οι κύριες παθοφυσιολογικές διαταραχές κατά τον αποκλεισμό της αορτής, οι κύριοι λόγοι εμφάνισης υπότασης μετά την άρση του απόκλεισμού, καθώς και τα κύρια μέτρα πρόληψης αυτής παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες 6-8:

Αιμοδυναμικές παθοφυσιολογικές παράμετροι που εμπλέκονται στον αποκλεισμό της αορτής σε φυσιολογική θερμοκρασία

1. **Μία αύξηση στο μεταφόρτιο**, λόγω της αυξημένης αντίστασης στην ροή του αίματος στην αορτή. Αυτή η αύξηση του μεταφόρτιου εκδηλώνεται ως αρτηριακή υπέρταση εγγύς του αποκλεισμού που συνοδεύεται από μία αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και διατήρηση της καρδιακής παροχής ή από αύξηση του τελοσυστολικού και τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας.

2. Μία **αύξηση στο προφόρτιο**, ως αποτέλεσμα της ανακατανομής του όγκου αίματος από το φλεβικό δίκτυο άπω του αποκλεισμού στο αγγειακό δίκτυο εγγύς του αποκλεισμού. Η έκταση αυτής της ανακατανομής του όγκου εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του τόνου του συμπαθητικού συστήματος στο σύνολό του.

3. Η αύξηση στο μεταφόρτιο και στο προφόρτιο συνεπάγεται **αύξηση στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου** και άρα αύξηση των αναγκών του σε οξυγόνο, η οποία κάτω από φυσιολογικές συνθήκες αντισταθμίζεται από αύξηση της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Εάν όμως το μυοκάρδιο δεν έχει τις εφεδρείες να ανταποκριθεί σ' αυτήν την αύξηση τότε προκαλείται αδυναμία κυκλοφορίας του υπάρχοντος όγκου αίματος η οποία εκδηλώνεται με αύξηση του τελοσυστολικού και τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας.

4. Η αιματική ροή των ιστών άπω του αποκλεισμού εξαρτάται από την **πίεση αιμάτωσης** παρά από το προφόρτιο και την καρδιακή παροχή. Συνεπώς κατά τον αποκλεισμό της θωρακικής αορτής οι αρτηριακές πιέσεις εγγύς και άπω του αποκλεισμού πρέπει να διατηρούνται τόσο υψηλότερα όσο μπορεί να αντέξει το μυοκάρδιο, εκτός κι αν εφαρμόζονται άλλα προστατευτικά μέτρα για την αιμάτωση των ιστών άπω του αποκλεισμού, όπως π.χ. η χρήση παράκαμψης για την αιμάτωση της αορτής περιφερικά του αποκλεισμού.

Πίνακας 6. Αιμοδυναμικές παθοφυσιολογικές μεταβολές κατά τον αποκλεισμό της αορτής.

Οι κύριοι λόγοι της υπότασης που παρατηρείται μετά από την άρση του αποκλεισμού της αορτής.

1. **Κεντρική υποογκαιμία:** οφείλεται στη λίμναση του αίματος στους ιστούς που επαναιματώνονται άπω του αποκλεισμού.

2. **Αγγειοδιαστολή:** οφείλεται στην υποξία με επακόλουθη αύξηση της αγγειακής (φλεβικής) χωρητικότητας στα κάτω άκρα και στους ιστούς άπω του αποκλεισμού.

3. **Συσσώρευση αγγειοδιασταλτικών ουσιών και κατασταλτικών παραγόντων του μυοκαρδίου:** εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία μετά την άρση του αποκλεισμού.

Πίνακας 7. Αιτίες υπότασης μετά από την άρση του αποκλεισμού της αορτής.

Μέτρα για την πρόληψη της υπότασης μετά από την άρση του αποκλεισμού.

1. Ο συντομότερος δυνατός χρόνος αποκλεισμού της αορτής.
2. Η προσεκτική χορήγηση αγγειοδραστικών φαρμάκων και η τοπική χορήγησή τους στο σημείο άπω του αποκλεισμού.
3. Η βαθμιαία άρση του αποκλεισμού της αορτής.

Πίνακας 8. Κύρια μέτρα για την πρόληψη της υπότασης μετά από την άρση του αποκλεισμού.

Εν τέλει αξίζει ακόμη να αναφερθεί και η συμμετοχή του συμπαθητικού συστήματος στις παθοφυσιολογικές μεταβολές κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής. Ο αποκλεισμός της θωρακικής αορτής συνοδεύεται αναπόφευκτα από σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων των κατεχολαμινών (επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης) με αποτέλεσμα την αυξημένη εκφόρτηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η αντίδραση αυτή είναι πολυπαραγοντική και πολύπλοκη και περιλαμβάνει αντανακλαστικούς μηχανισμούς που συνήθως οφείλονται στην υπόταση και την υπογκαιμική καταπληξία οι οποίοι συνεπικουρούνται από την άμεση ισχαιμική διέγερση του νωτιαίου μυελού και της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων (162).

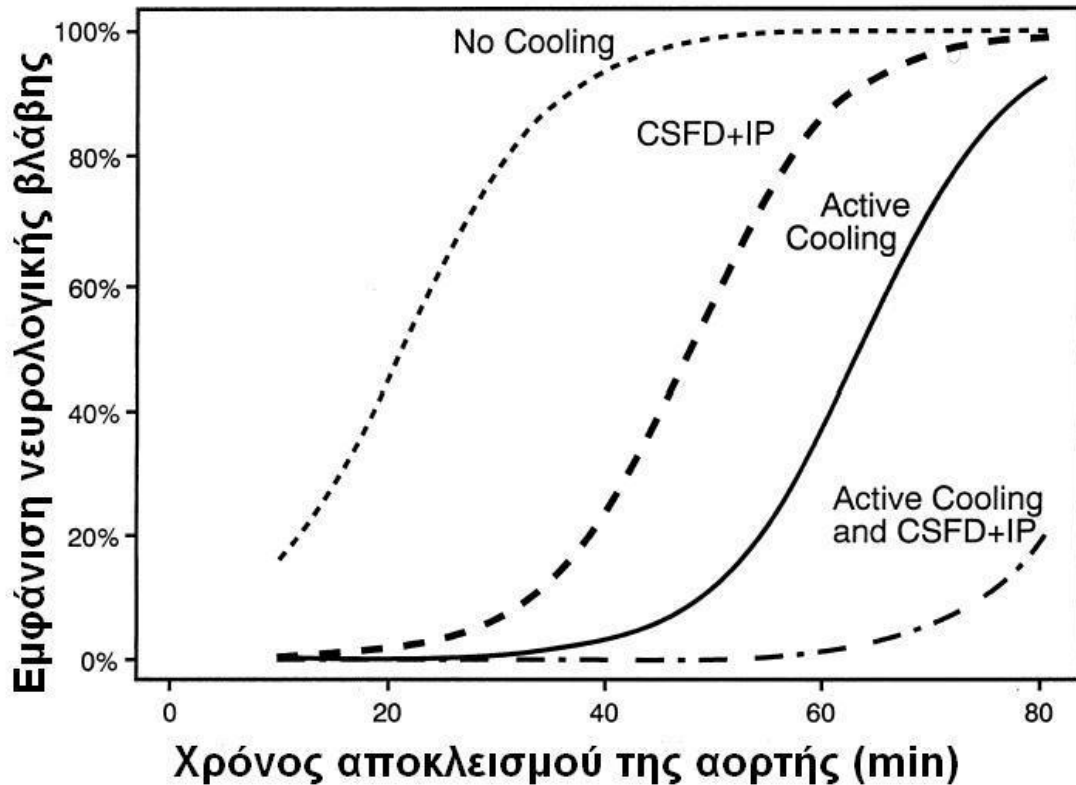
Μία αύξηση της εκφόρτησης του συμπαθητικού συστήματος κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής και μετά την άρση αυτού θα μπορούσε να διαδραματίσει έναν αντιρροπιστικό ρόλο έναντι των αγγειοδιασταλτικών ουσιών και των κατασταλτικών παραγόντων του μυοκαρδίου, διευκολύνοντας έτσι την απόκριση του μυοκαρδίου μέσω της αύξησης της συσταλτικότητάς του στο αυξημένο μεταφόρτιο και προφόρτιο κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού (162, 163).

8.2. Επίδραση του αποκλεισμού της αορτής στο νωτιαίο μυελό

Η παραπληξία που προκαλείται από τις ισχαιμικές διαταραχές του νωτιαίου μυελού λόγω του αποκλεισμού της αορτής αποτελεί μια ολέθρια επιπλοκή μετά από αποκατάσταση ενός θωρακοκοιλιακού ανευρύσματος. Οι ασθενείς που βιώνουν αυτή την επιπλοκή, δεν εμφανίζουν μόνο κινητικές διαταραχές και φυσική αναπηρία, αλλά παρουσιάζουν και πτωχότερα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με τους ασθενείς που

δεν παρουσιάζουν μετεγχειρητική ισχαιμία του νωτιαίου μυελού (164). Οι μισοί περίπου από τους ασθενείς που θα εμφανίσουν μετεγχειρητικά παραπληγία δεν θα μπορέσουν μακροπρόθεσμα να αναρρώσουν από αυτή (148). Η έκταση του θωρακοκοιλιακού ανευρύσματος και της αποκατάστασής του επίσης επηρεάζει τα ποσοστά εμφάνισης παραπληγίας. Για παράδειγμα στα ανευρύσματα τύπου II εμφανίζεται μεγαλύτερη συχνότητα παραπληγίας με αναφορές ως 8,2%, ενώ σε ανευρύσματα τύπου I αναφέρεται ένα ποσοστό παραπληγίας 3,9%. Συνολικά το ποσοστό της εμφάνισης παραπληγίας μετά από αποκλεισμό της θωρακικής αορτής κυμαίνεται στις βιβλιογραφικές αναφορές από 0,4% έως 40% και εξαρτάται επίσης από το ύψος και τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής, από την παρουσία διαχωρισμού της αορτής, από το εάν η επέμβαση είναι επείγουσα ή γίνεται σε τακτική βάση, από το βαθμό της υπότασης άνω του αποκλεισμού της αορτής, από την ηλικία του ασθενή και άλλους παράγοντες (140).

Όπως προαναφέρθηκε, η διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής αποτελεί μείζονα και καθοριστικό παράγοντα όσον αφορά στην εμφάνιση παραπληγίας. Ένας αποκλεισμός της θωρακικής αορτής για 20 λεπτά μπορεί να θεωρηθεί γενικά σχετικά ασφαλής. Όταν η διάρκειά του φτάσει τα 30 λεπτά, αν και θεωρείται ακόμη σχετικά ασφαλής χρόνος αποκλεισμού, αρχίζουν ωστόσο να εμφανίζονται σε μικρό ποσοστό νευρολογικές βλάβες αν δεν έχει ληφθεί κανένα προστατευτικό μέτρο (155). Μία διάρκεια αποκλεισμού που ξεπερνά τα 60 λεπτά σχετίζεται με ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νευρολογικών επιπλοκών (156). Η σχέση μεταξύ του χρόνου αποκλεισμού της αορτής και της πιθανότητας εμφάνισης παραπληγίας μπορεί να παρουσιαστεί σχηματικά με μία σιγμοειδή καμπύλη δόσης–απόκρισης. Όταν λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα πρόληψης για τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης παραπληγίας, όπως για παράδειγμα η παροχέτευση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, η ενδοραχιαία έγχυση παπαβερίνης ή η ψύξη με τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας παρατείνεται ο ασφαλής χρόνος αποκλεισμού της αορτής και τότε παρατηρείται μία μετατόπιση της καμπύλης προς τα δεξιά (167). Η καμπύλη αυτή παρουσιάζεται στην εικόνα 28.



Εικόνα 28. Καμπύλη εμφάνισης νευρολογικής βλάβης σε σχέση με τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής (No cooling: κανένα μέτρο προστασίας, CSFD: παροχέτευση εγκεφαλονωτιαίου υγρού, IP: ενδοραχιαία έγχυση παπαβερίνης, Active cooling: ψύξη με τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας).

(Πηγή: Svensson LG. An approach to spinal cord protection during descending or thoracoabdominal aortic repairs. Ann.Thorac.Surg 1999;67.6:1935-36.)

Η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη είναι επίσης ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας όσον αφορά στην εμφάνιση παραπληγίας, πιθανότατα λόγω της αγγειακής βλάβης που προκαλεί στην μικροκυκλοφορία των αγγείων που αρδεύουν τον νωτιαίο μυελό (140).

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο η σε βάθος κατανόηση της αιμάτωσης και άρδευσης του νωτιαίου μυελού είναι μείζονα προϋπόθεση για την εκτίμηση της παθοφυσιολογίας την βλάβης του νωτιαίου μυελού. Συνεπώς είναι εύκολα κατανοητό πως το ύψος του αποκλεισμού της αορτής αποτελεί καθοριστικό παράγοντα του βαθμού της ισχαιμίας του νωτιαίου μυελού και συνεπώς της έκτασης της επακόλουθης

νευρολογικής βλάβης. Η εφαρμογή του αποκλεισμού σε επίπεδο εγγύς της έκφυσης της αρτηρίας του Adamkiewicz αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμίας του πρόσθιου τμήματος του νωτιαίου μυελού. Επιπλέον εκτεταμένοι χειρουργικοί χειρισμοί που έχουν ως αποτέλεσμα την διαταραχή πολλών κλάδων που προσφέρουν παράπλευρη άρδευση στον νωτιαίο μυελό επίσης αυξάνουν περεταίρω τον κίνδυνο ισχαιμίας (168).

Η ποιότητα της άρδευσης του νωτιαίου μυελού διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της παραπληγίας. Η πίεση διήθησης του νωτιαίου μυελού κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού καθορίζεται από την διαφορά ανάμεσα στην πίεση της αορτής άνω του σημείου αποκλεισμού και της πίεσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY). Κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής παρατηρείται απότομη πτώση της πίεσης της περιφερικής αορτής, ενώ η πίεση στο ENY αυξάνεται λόγω της μείωσης της ευενδοτότητας του ενδορραχιαίου χώρου. Παρά τη χρήση θεραπευτικών στρατηγικών τόσο από τους αναισθησιολόγους, όσο και από τους χειρουργούς ο νωτιαίος μυελός παραμένει ευάλωτος για αρκετές ημέρες μετεγχειρητικά. Όψιμες νευρολογικές διαταραχές είναι δυνατόν να εμφανιστούν και σε ασθενείς που είναι αρχικά νευρολογικά φυσιολογικοί. Μια φυσιολογική νευρολογική εξέταση άμεσα μετεγχειρητικά καταδεικνύει πως η αγγειακή άρδευση του νωτιαίου μυελού ήταν άθικτη αμέσως μετά το χειρουργείο. Οι όψιμες νευρολογικές βλάβες είναι προϊόν όψιμων διαταραχών αιμάτωσης του νωτιαίου μυελού, όπως για παράδειγμα λόγω οιδήματος του νωτιαίου μυελού, αύξησης της πίεσης του ENY ή μετεγχειρητικής υπότασης. Αν η αρτηριακή πίεση στα αγγεία του νωτιαίου μυελού ελαττωθεί σε επίπεδα κατώτερα της πίεσης του ENY, τότε η πίεση διήθησης του νωτιαίου μυελού ελαττώνεται σημαντικά με αποτέλεσμα την εμφάνιση ισχαιμικών βλαβών. Ωστόσο περιπτώσεις όψιμης παραπληγίας παρατηρούνται και σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν υπόταση μετεγχειρητικά, γεγονός που καταδεικνύει την ύπαρξη πολλαπλών πιθανώς μη επαρκώς διευκρινισμένων παραγόντων που συμβάλλουν στην εμφάνιση αυτών των επιπλοκών (140, 164-168).

9. ΤΡΑΥΜΑ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ - ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

Είναι πλέον ευρέως αποδεκτή η άποψη πως η επαναιμάτωση, δηλαδή η αποκατάσταση της αιματικής ροής μετά από μία περίοδο ισχαιμίας, επιτείνει την κυτταρική βλάβη επιβραδύνοντας και περιορίζοντας την ανάνηψη του ιστού από την ισχαιμία. Πολλές φορές φαίνεται πως η βλάβη που επιτελείται σε κυτταρικό επίπεδο από την επαναιμάτωση ίσως είναι ακόμη πιο εκτεταμένη και επικίνδυνη και από την ίδια την ισχαιμία. Η επίδρασή της επαναιμάτωσης είναι καλά τεκμηριωμένη στα μικροσκοπικά αγγεία και ιδιαίτερα στα ενδοθηλιακά τους κύτταρα (169).

Το φαινόμενο αυτό έχει μελετηθεί αρκετά εκτεταμένα τις τελευταίες δύο δεκαετίες τόσο σε κλινικό, όσο και σε πειραματικό επίπεδο. Αυτή η δυσλειτουργία των μικροσκοπικών αγγείων και το οξειδωτικό stress που οφείλεται στην ισχαιμία/επαναιμάτωση (I/E) έχει περιγραφεί σε πολλά όργανα και αποτελεί πλέον ένα αναγνωρισμένο πρόβλημα που παρατηρείται συχνά σε διάφορες ιατρικές και χειρουργικές επεμβάσεις, όπως η θρομβόλυση, η μεταμόσχευση οργάνων, η αγγειοπλαστική, η αορτοστεφανιαία παράκαμψη και η αντικατάσταση των ανευρυσμάτων της αορτής (169).

Το πλέγμα των ενδοθηλιακών κυττάρων που δημιουργούν τον έσω χιτώνα των αγγείων αποτελεί έναν ιδιαίτερα δυναμικό σχηματισμό ο οποίος είναι απαραίτητος για την καλή ομοιόσταση του αγγειακού συστήματος. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα ωστόσο φαίνεται πως επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από την βλαπτική επίδραση της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης. Σε κυτταρικό επίπεδο η παρατεταμένη ισχαιμία προκαλεί εκτεταμένες διαταραχές, όπως η μεταβολή του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης, της κατανομής των ιόντων και της οξεοβασικής ισορροπίας, η αύξηση του ενδοκυττάρου όγκου και η μεταβολή της δομής και της οργάνωσης του κυτταροσκελετού. Οι μεταβολές αυτές συνοδεύονται από μείωση των ενεργειακών αποθεμάτων του κυττάρου, μειωμένη παραγωγή κάποιων αγγειοδιασταλτικών παραγόντων (π.χ. προστακυκλίνης και μονοξειδίου του αζώτου) και αυξημένης παραγωγής άλλων αγγειοδραστικών ουσιών (π.χ. ενδοθηλίνης και θρομβοξάνης A₂) (170).

Επιπλέον η μεταβολή αυτή διαταράσσει και την γενετική έκφραση των κυττάρων μέσω της αύξησης παραγωγής κάποιων μεταγραφικών παραγόντων και επαγωγής της έκφρασης των αντίστοιχων γονιδίων (π.χ. γονίδια που κωδικοποιούν μόρια

προσκόλλησης και κυτταροκίνες), καθώς και καταστολής της έκφρασης κάποιων άλλων (π.χ. θρομβομοδουλίνης και συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου).

Αρκετές από αυτές τις παθολογικές αποκρίσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων στην ισχαιμία επιτείνονται περαιτέρω κατά τη διάρκεια της φάσης της επαναιμάτωσης. Στην αρχική φάση της επαναιμάτωσης παρατηρείται μια απότομη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων χωρίς όμως αυτή να συνοδεύεται από μορφολογικές αλλοιώσεις των κυττάρων. Οι μορφολογικές κυτταρικές βλάβες που οφείλονται στην επαναιμάτωση περιλαμβάνουν το οίδημα των κυττάρων, την απώλεια των κυστιδίων πινοκύττωσης, την ανύψωση των ενδοθηλιακών κυττάρων από την υποκείμενη βασική μεμβράνη και την προσκόλληση ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων (αρχικά ουδετερόφιλων) στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Στα αρχικά στάδια της επαναιμάτωσης παρατηρείται ακόμη μια έντονη αύξηση στην παραγωγή των δραστικών μορφών οξυγόνου και μείωση στην παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Αξίζει επίσης να σημειωθεί πως οι βλάβες από την δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων δεν εμφανίζονται ομοιόμορφα σε όλο το αγγειακό δίκτυο που υφίσταται την βλαπτική επίδραση της ισχαιμίας και ακολούθως της επαναιμάτωσης, αλλά μόνο σε ορισμένα τμήματα της μικροκυκλοφορίας (171).

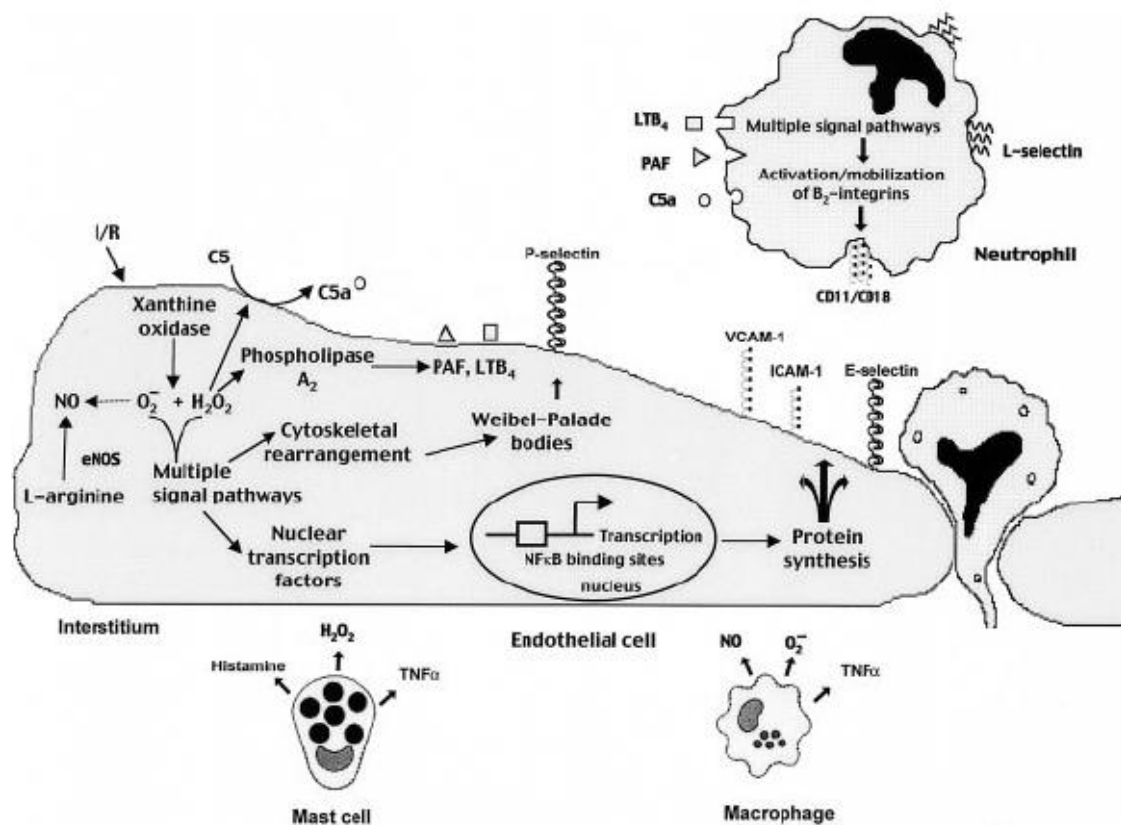
Η παρατηρούμενη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων σε επίπεδο αρτηριολίων εμφανίζεται στα πρώτα στάδια ως αδυναμία του λείων μυϊκών ινών του αγγείου να ανταποκριθούν στην αγγειοδιαστολή που προκαλείται από το μονοξείδιο του αζώτου (NO). Η αδυναμία αυτή επομένως δεν οφείλεται σε δυσλειτουργία των ίδιων των λείων μυϊκών ινών. Η υπερπαραγωγή ανιόντων του υπεροξειδίου του οξυγόνου (O_2^-) και λοιπών ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα που επανοξυγονώνονται μπορεί να εξηγήσει την αδυναμία διαστολής των αρτηριολίων, από τη στιγμή που η δισμουτάση του σουπεροξειδίου (SOD) και άλλοι αντιοξειδωτικοί παράγοντες μπορούν να αναστρέψουν αυτή τη δυσλειτουργία των αρτηριολίων (172). Τα ενεργοποιημένα και προσκολλημένα ουδετερόφιλα που βρίσκονται στα αρτηριόλια θεωρούνται μία επιπλέον πηγή παραγωγής O_2^- που μπορούν να εξουδετερώνουν το NO που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (173).

Η αύξηση της διήθησης υγρών προς το διάμεσο τρίτο χώρο καθώς και η μείωση του αριθμού των τριχοειδών που αιματώνονται αποτελούν τις άμεσες εκδηλώσεις της ενδοθηλιακής δυσλειτουργία των τριχοειδών. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός της

απώλειας υγρών από τον ενδαγγειακό προς τον διάμεσο χώρο δεν έχει γίνει ακόμη πλήρως κατανοητός, ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν πως προκαλείται κυρίως από την αυξημένη υδραυλική αγωγιμότητα του ενδοθηλιακού φραγμού και λιγότερο από αύξηση της ενδοτριχοειδικής υδροστατικής πίεσης (174). Η μειωμένη διαθεσιμότητα του NO θα μπορούσε επίσης να εξηγήσει αυτήν την αυξημένη διήθηση υγρών προς τον τρίτο χώρο. Η αναστολή της συνθετάσης του NO σε μη ισχαιμικά τριχοειδή, που είναι ανάλογη με τη μειωμένη παραγωγή NO στα ισχαιμικά τριχοειδή κατά την φάση της επαναιμάτωσης, προκαλεί αυξημένη διήθηση υγρών από τα τριχοειδή (175). Στους ιστούς που υπέστησαν ισχαιμία και επαναιμάτωση παρατηρείται μειωμένος αριθμός των τριχοειδών που αιματώνονται. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται κυρίως στην απόφραξη των τριχοειδών από ενεργοποιημένα λευκά αιμοσφαίρια που οδηγεί στο κώλυμα της αιματικής ροής γεγονός το οποίο αντανακλάται στα οίδηματώδη και μερικώς αποκολλημένα ενδοθηλιακά κύτταρα. Σε άλλους ιστούς το οίδημα που προκαλείται από την αύξηση της ποσότητας του διάμεσου υγρού οφείλεται στην επαγωγή απώλειας πρωτεϊνών και υγρών από τα φλεβίδια που επαναιματώνονται λόγω της δράσης των λευκών αιμοσφαιρίων και προκαλεί συμπίεση των τριχοειδών εμποδίζοντας έτσι τη ροή του αίματος εντός αυτών (176).

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των μετατριχοειδικών φλεβιδίων ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για την έκταση της φλεγμονώδους απάντησης που προκαλείται από το φαινόμενο της ισχαιμίας/επαναιμάτωσης (εικόνα 29). Τα χαρακτηριστικότερα σημεία της απόκρισης των φλεβιδίων στην βλάβη από ισχαιμία και επαναιμάτωση είναι η μετανάστευση και η προσκόλληση λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, η συσσώρευση αιμοπεταλίων γύρω από τα λευκοκύτταρα, η έξοδος αλβουμίνης από τα φλεβίδια και η παραγωγή οξειδωτικών παραγόντων (177, 178). Η εκτεταμένη αυτή φλεγμονώδης απόκριση επιτείνεται περαιτέρω από την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων και των μακροφάγων των ιστών που φυσιολογικά βρίσκονται στο διάμεσο χώρο και γεινιάζουν με τα μετατριχοειδικά (179). Έχει επίσης παρατηρηθεί πως τα μετατριχοειδικά φλεβίδια είναι εκείνα που υφίστανται το μεγαλύτερο φορτίο οξειδωτικού στρες παρόλο που όλα τα ενδοθηλιακά κύτταρα της μικροκυκλοφορίας δέχονται τις επιδράσεις του οξειδωτικού στρες της ισχαιμίας και επαναιμάτωσης. Η παρατήρηση αυτή δύναται να εξηγηθεί από το γεγονός ότι τα μετατριχοειδικά φλεβίδια υφίστανται το οξειδωτικό στρες από δύο πηγές: τόσο από τα ενδοθηλιακά κύτταρα όσο και από τα λευκοκύτταρα (179).

Το ένζυμο οξειδάση της ξανθίνης αποτελεί μία σημαντική πηγή παραγωγής O_2^- και υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2). Το ένζυμο αυτό απαντάται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στα ενδοθηλιακά κύτταρα των περισσότερων αγγείων. Η ισχαιμία προκαλεί την μετατροπή του ενζύμου της οξειδάσης της ξανθίνης από την αναγωγική στην οξειδωτική της μορφή. Η συσσώρευση της υποξανθίνης κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας οδηγεί σε μία έντονη παραγωγή O_2^- και H_2O_2 από την οξειδάση της ξανθίνης όταν αρχίσει να αποδίδεται και πάλι οξυγόνο στα κύτταρα κατά τη φάση της επαναιμάτωσης (180).



Εικόνα 29. Μηχανισμοί φλεγμονώδους απάντησης στα μετατριχοειδικά φλεβίδια μετά από μία περίοδο I/E.

Η οξειδάση της ξανθίνης φαίνεται λοιπόν έχει πρωταρχικό ρόλο στην πρόκληση του οξειδωτικού στρες κατά τα πρώτα λεπτά της επαναιμάτωσης. Τα λευκοκύτταρα που προσκολλώνται στο ενδοθήλιο είναι όμως εκείνα που ευθύνονται για το τελικό οξειδωτικό στρες που δημιουργείται στη συνέχεια. Η ισχαιμία με την επαναιμάτωση προκαλούν την αύξηση της διαπερατότητας των φλεβιδίων, γεγονός που συνδέεται με

τα υπόλοιπα φλεγμονώδη φαινόμενα (οξειδωτικό στρες, προσκόλληση λευκοκυττάρων) στα μετατριχοειδικά φλεβίδια. Πειραματικά έχει φανεί πως η χρήση παραγόντων που δρουν ενάντια στη δημιουργία οξειδωτικού στρες ή ενάντια στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο (π.χ. ειδικά αντισώματα κατά των ICAM-1 υποδοχέων) είναι αποτελεσματική στη μείωση της διαπερατότητας των φλεβιδίων (180).

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα από μελέτες της βιβλιογραφίας που καταδεικνύουν πως η βιοδιαθεσιμότητα του NO είναι ένας καθοριστικός παράγοντας για την εμφάνιση φλεγμονής στα φλεβίδια και σε άλλα αγγεία μετά από την εφαρμογή ισχαιμίας και επαναιμάτωση (181), τα οποία συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Ρόλος του μονοξειδίου του αζώτου στην φλεγμονώδη απόκριση μετά από ισχαιμία και επαναιμάτωση.

1. Μείωση της δραστηριότητας της NOS (ασβέστιο– εξαρτώμενη ισομορφή) στους ιστούς κατά την επαναιμάτωση, με αντίστοιχη μείωση των επιπέδων NO στο φλεβικό αίμα.
2. Η ικανότητα των ανταγωνιστών της NOS να προκαλούν όμοιες αλλαγές στη μικροκυκλοφορία με αυτές που προκύπτουν από την I/E (μετανάστευση και προσκόλληση λευκοκυττάρων, συσσωμάτωση αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων, αποκοκκίωση μαστοκυττάρων, αυξημένη διαφυγή αλβουμίνης κ.ά).
3. Προστασία από τη δυσλειτουργία που επιφέρει στη μικροκυκλοφορία η I/E από ουσίες που παράγουν NO και αναπληρώνουν το NO των ιστών κατά την επαναιμάτωση

Πίνακας 9. Σημεία που καταδεικνύουν τον καθοριστικό ρόλο του μονοξειδίου του αζώτου στην εμφάνιση της φλεγμονώδους απόκρισης μετά από ισχαιμία και επαναιμάτωση.

(Πηγή: Kubes P, Kurose I, Granger DN. NO donors prevent integrin-induced leukocyte adhesion but not P-selectin-dependent rolling in postischemic venules. Am J Physiol 1994;267.3:931-937.)

Εν τέλει η αλλαγή της ισορροπίας του NO με το O²⁻ στα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι αποτέλεσμα της αδυναμίας αγγειοδιαστολής των αρτηριολίων σε συνδυασμό με τη φλεγμονώδη αντίδραση που σημειώνεται στα φλεβίδια μετά την βλαπτική επίδραση της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η συγκέντρωση του NO υπερβαίνει πάντα τη συγκέντρωση του O²⁻. Η σταθερή αυτή αναλογία επιτρέπει στο NO να εκτελεί τις ακόλουθες ομοιοστασικές λειτουργίες (182):

1. Να εκκαθαρίζει τα χαμηλά επίπεδα ενδοκυττάρου O²⁻.
2. Να μειώνει τον τόνο των αρτηριολίων μέσω της ενεργοποίησης της γουανυλικής κυκλάσης των λείων μυϊκών ινών.
3. Να προλαμβάνει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβου.
4. Να περιορίζει τις αλληλεπιδράσεις προσκόλλησης των λευκοκυττάρων με την επιφάνεια του ενδοθηλίου.

Ωστόσο, πολύ σύντομα μετά την έναρξη της επαναιμάτωσης, η ισορροπία NO και O²⁻ διαταράσσεται υπέρ του O²⁻. Η διαταραχή αυτής της φυσιολογικής αναλογίας προκαλείται από μία έντονη αύξηση της παραγωγής O²⁻ τόσο από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, όσο και από τα προσκολλημένα λευκοκύτταρα. Η μειωμένη σύνθεση NO από την NOS επιτείνει την περαιτέρω επιδείνωση αυτής της διαταραχής. Ακολούθως οι μειωμένες συγκεντρώσεις NO που παράγονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα αντιδρούν με τις υψηλές συγκεντρώσεις O²⁻, με αποτέλεσμα να παραμένει ελάχιστο ή και καθόλου δραστικό NO. Η επακόλουθη συσσώρευση O²⁻ επάγει την σύνθεση H₂O₂. Έπειτα οι δύο αυτοί μεταβολίτες επάγουν την έναρξη και επιτείνουν την επίδραση της φλεγμονώδους αντίδρασης στα φλεβίδια. Η φλεγμονώδης αυτή απόκριση μπορεί να εξηγηθεί με τους ακόλουθους μηχανισμούς (182):

1. Διέγερση και παραγωγή του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF).
2. Ενεργοποίηση και εναπόθεση συμπληρώματος στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων.
3. Κινητοποίηση των αποθεμάτων της P-σελεκτίνης (P-selectin) στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων προσελκύνοντας με αυτόν τον τρόπο τα λευκοκύτταρα.

Οι ελεύθερες ρίζες και δραστικές μορφές οξυγόνου προάγουν επίσης την διατήρηση της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα για αρκετές ώρες μετά την επαναιμάτωση. Αυτό πραγματοποιείται μέσω της ενεργοποίησης γονιδίων που κωδικοποιούν προσκολλητικά μόρια όπως η E-σελεκτίνη (E-selectin) και το

ICAM-1. Η προαγωγή της έκφρασης γονιδίων που κωδικοποιούν προσκολλητικά μόρια, γίνεται από μεταγραφικούς παράγοντες όπως είναι ο NF-κB και ο AP-1, οι οποίοι ενεργοποιούνται από το οξειδωτικό στρες (182, 183).

Η παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου στα μιτοχόνδρια είναι γνωστό πως συμβαίνει τόσο σε φυσιολογικές, όσο και παθολογικές καταστάσεις. Ωστόσο μέχρι πρόσφατα επικρατούσε η άποψη πως η παραγωγή τους κατά την διάρκεια της επαναιμάτωσης ήταν αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων (electron transport chain), με αποτέλεσμα την απώλεια ηλεκτρονίων σε πολλαπλές θέσεις κατά την επανείσοδο του οξυγόνου μετά από μια περίοδο ισχαιμίας (184). Ωστόσο νεότερες μελέτες έχουν αναδείξει ένα ειδικό μεταβολικό μονοπάτι στο οποίο το υπεροξειδίο δημιουργείται μέσω μιας ανάδρομης μεταφοράς ηλεκτρονίων στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων. Αυτή η διεργασία φαίνεται πως επάγεται από την συσσώρευση σουκινικού οξέος, ενός μεταβολίτη του κύκλου του κιτρικού οξέος, ο οποίος παράγεται και συσσωρεύεται κατά την διάρκεια της ισχαιμίας (185).

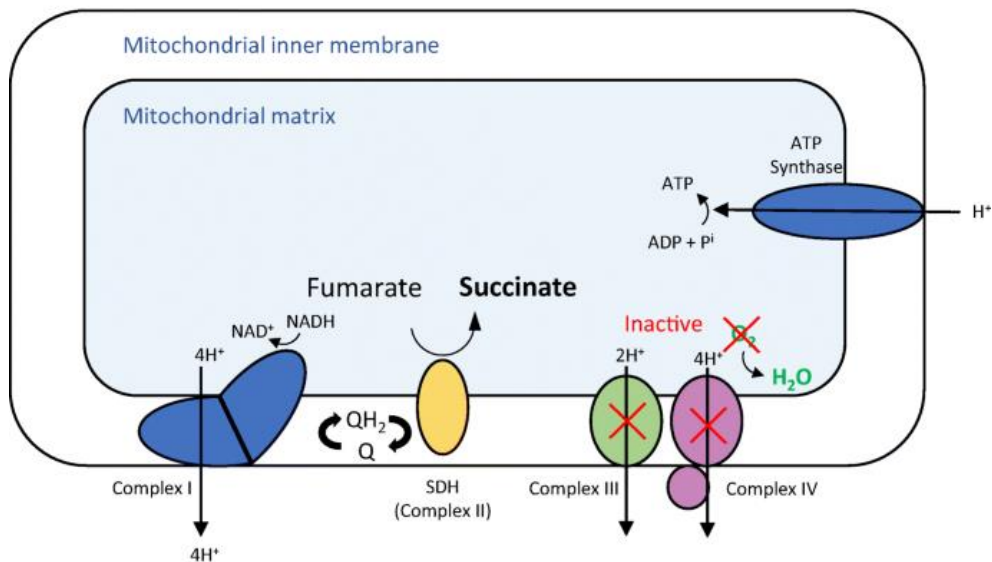
Η απότομη αύξηση του μιτοχονδριακού υπεροξειδίου οδηγεί στην ενεργοποίηση μιας πληθώρας μονοπατιών που τελικά οδηγούν σε ιστική βλάβη. Η άμεση κυτταρική ή μιτοχονδριακή βλάβη μέσω της υπεροξειδωσής των λιπιδίων ή της καρβονυλίωσης των πρωτεϊνών οδηγεί στην διακοπή της παραγωγής τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), σε απορρύθμιση των επιπέδων ασβεστίου και την ενεργοποίηση του μιτοχονδριακού πόρου (mitochondrial permeability transition pore / MPTP) και κατά συνέπεια σε ενεργοποίηση τη απόπτωσης και της νέκρωσης (183).

Η ιστική βλάβη μπορεί επίσης να προκληθεί έμμεσα μέσω της ενεργοποίησης της ανοσολογικής απόκρισης διαμέσου μοριακών μηχανισμών που σχετίζονται με τη βλάβη (damage-associated molecular patterns, DAMPs). Αυτοί οι μηχανισμοί μπορεί να είναι κυτταρικής, (π.χ. high mobility group box 1 HMGB1), εξωκυττάριας ή άμεσα μιτοχονδριακής προέλευσης (186).

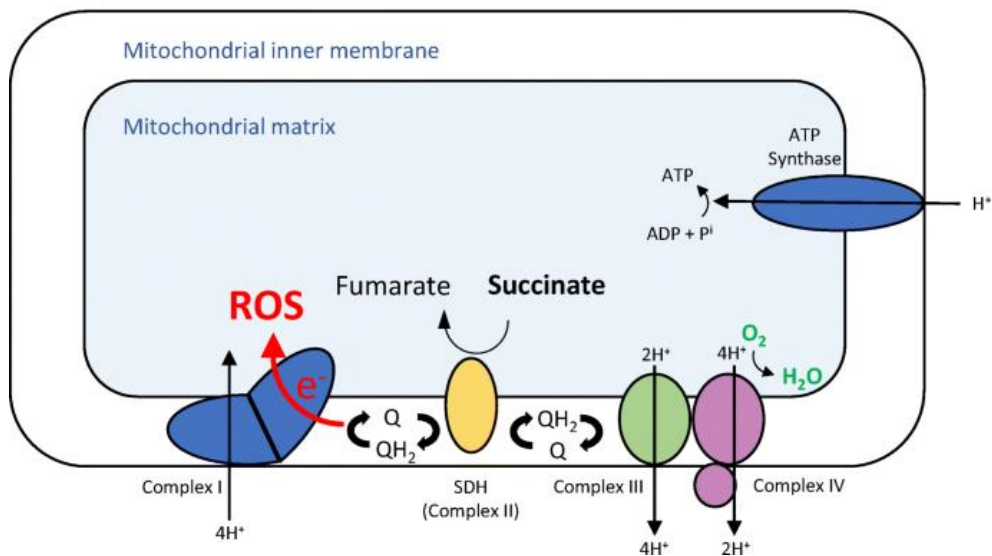
Έχει φανεί πως οι μιτοχονδριακές ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που παράγονται στα πλαίσια της βλάβης ισχαιμίας και επαναιμάτωσης μπορούν να δράσουν απευθείας ως τέτοιοι μηχανισμοί (DAMPs). Επιπλέον το άνοιγμα των μιτοχονδριακών πόρων (MPTP) ως απόκριση στην μιτοχονδριακή δυσλειτουργία ενεργοποιεί περαιτέρω μιτοχονδριακούς μηχανισμούς βλάβης (DAMPs), όπως για παράδειγμα το κυττόχρωμα C, το mtDNA, το σουκινικό οξύ κ.α. (187-189). Οι ταυτοποιημένοι αυτοί

μηχανισμοί θα μπορούσαν να αποτελέσουν πιθανούς θεραπευτικούς στόχους με σκοπό την μείωση των αρνητικών επιπτώσεων του τραύματος ισχαιμίας και επαναιμάτωσης (183). Οι μηχανισμοί αυτοί παρουσιάζονται σχηματικά στην εικόνα 30.

A Ischaemia



B Reperfusion



Εικόνα 30. Η παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου σε μιτοχονδριακό επίπεδο κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας και επαναιμάτωσης.

(Πηγή: Martin JL, Gruszczuk AV, Beach TE et al. Mitochondrial mechanisms and therapeutics in ischaemia reperfusion injury. *Pediatr Nephrol* 2019;34:1167–1174.)

10. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

10.1. Μηχανικές μέθοδοι

Η προστασία του νωτιαίου μυελού με σκοπό την αποφυγή των νευρολογικών επιπλοκών αποτελεί κύριο μέλημα των κέντρων που ασχολούνται με την αποκατάσταση θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων. Στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο μηχανικές μέθοδοι προστασίας του νωτιαίου μυελού κατά τη διάρκεια επεμβάσεων αντικατάστασης της θωρακικής ή θωρακοκοιλιακής αορτής. Οι περισσότερες από αυτές τις μεθόδους είναι αρκετά καλά τεκμηριωμένες και πολλά εξειδικευμένα κέντρα που πραγματοποιούν μεγάλο αριθμό τέτοιων επεμβάσεων χρησιμοποιούν ευρέως κάποιες από αυτές τις μηχανικές μεθόδους προστασίας του νωτιαίου μυελού (190-193). Οι κυριότερες μηχανικές μέθοδοι προστασίας του νωτιαίου μυελού παρουσιάζονται στις παρακάτω παραγράφους.

10.1.1. Η τεχνική του αποκλεισμού και του ραψίματος της αορτής (clamp-and-sew technique)

Η τεχνική αυτή λόγω της απλότητάς της προτιμάται από πολλούς χειρουργούς αορτής. Στην μέθοδο αυτή ο μόνος σημαντικός και περιοριστικός παράγοντας είναι ο χρόνος αποκλεισμού της αορτής. Πληθώρα μελετών έχουν αποδείξει πως ο χρόνος αποκλεισμού της αορτής είναι ένας καθοριστικός και ίσως ο καθοριστικότερος παράγοντας για την πιθανή ισχαιμική βλάβη του νωτιαίου μυελού. Η τεχνική clamp-and-sew είναι ακόμη ιδιαίτερα δημοφιλής στην κλινική πράξη και παραμένει επίκαιρη. Χρόνοι αποκλεισμού της αορτής κάτω από 30-40 λεπτά μπορούν να θεωρηθούν σχετικά ασφαλείς και σχεδόν όλες οι αποκαταστάσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν σε αυτόν τον χρόνο. Όταν το όριο αυτό υπερβαίνεται ο κίνδυνος εμφάνισης παραπληγίας αυξάνεται σημαντικά, ιδίως αν δεν εφαρμοστεί κάποιο άλλο πρόσθετο προστατευτικό μέτρο. Ωστόσο ο ακριβής «ασφαλής» χρόνος για τον αποκλεισμό της αορτής παραμένει απροσδιόριστος, καθώς έχει παρατηρηθεί πως ισχαιμικές βλάβες

μπορούν να εμφανιστούν στον νωτιαίο μυελό ακόμη και σε περιπτώσεις εφαρμογής μικρότερων χρόνων αποκλεισμού της αορτής (194).

10.1.2. Παροχέτευση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

Η παροχέτευση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) αποτελεί μια ευρέως αποδεκτή και καλά τεκμηριωμένη στρατηγική προστασίας του νωτιαίου μυελού και εφαρμόζεται τόσο στις χειρουργικές, όσο και στις ενδαγγειακές ή υβριδικές τεχνικές αποκατάστασης των θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων. Ο αποκλεισμός της κατιούσας θωρακικής αορτής συνδέεται με μία αύξηση της πίεσης του ENY. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τις παρακάτω μεταβολές που παρατηρούνται κατά τον αποκλεισμό της αορτής:

1. Αυξημένη αιματική ροή του εγκεφάλου.
2. Αυξημένη ενδοκράνια πίεση.
3. Αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση.

Επιπλέον κατά τον αποκλεισμό της αορτής παρατηρείται και η δημιουργία σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό οίδηματος του νωτιαίου μυελού. Το οίδημα αυτό σε συνδυασμό με την αυξημένη πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού επιδεινώνουν τη ροή στη μικροκυκλοφορία και επιτείνουν την ισχαιμική βλάβη του νωτιαίου μυελού.

Όπως έχει προαναφερθεί η πίεση διήθησης του νωτιαίου μυελού καθορίζεται από την διαφορά ανάμεσα στην μέση αρτηριακή πίεση και την πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Είναι λοιπόν εύκολα κατανοητό πως η παροχέτευση του ENY οδηγεί στην μείωση της πίεσής του, άρα και σε βελτίωση της πίεσης διήθησης του νωτιαίου μυελού. Η γνώση αυτή είναι αρκετά παλιά, ήδη από τις παρατηρήσεις των Blaisdell και Cooley την δεκαετία του 1960 οι οποίοι έδειξαν σε πειραματικό μοντέλο σκύλων πως η παροχέτευση του ENY οδηγεί σε μειωμένη εμφάνιση ισχαιμικών επιπλοκών και προσφέρει καλύτερη άρδευση του νωτιαίου μυελού (195).

Η παροχέτευση γίνεται μέσω καθετήρα που εισάγεται ανάμεσα στον 2^ο και 3^ο ή 3^ο και 4^ο οσφυϊκό σπόνδυλο και χρησιμοποιείται για για την μέτρηση της πίεσης του ENY. Η παροχέτευση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και η συνεχής διατήρηση της πίεσής του

στα 8-10mmHg διεγχειρητικά θεωρείται ένα σημαντικό μέτρο προστασίας τόσο για την οξεία όσο και για την καθυστερημένη εμφάνιση παραπληγίας. Για τον λόγο αυτό πρέπει να παρακολουθείται και μετεγχειρητικά για 1 έως 2 ημέρες. Εάν ο ασθενής δεν παρουσιάσει μετεγχειρητικά νευρολογικές επιπλοκές η πίεση μπορεί να αυξηθεί στα 12-15mmHg. Μελέτες έχουν δείξει την σημαντική μείωση της παραπληγίας με την χρήση της παροχέτευσης του ENY από 13% σε 2,6% (196, 197).

10.1.3. Παράκαμψη του αριστερού κόλπου και άπω αιμάτωση της αορτής.

Το σκεπτικό αυτής της μεθόδου προστασίας του νωτιαίου μυελού έγκειται στην απόδοση παλίνδρομης ροής αίματος στο τμήμα της αορτής περιφερικά του αποκλεισμού με σκοπό να αιματώσει τις μεσοπλεύριες και οσφυϊκές αρτηρίες που αιματώνουν με τη σειρά τους το νωτιαίο μυελό. Πέραν της προστασίας του νωτιαίου μυελού η μέθοδος αυτή προσφέρει και άρδευση των σπλαχνικών οργάνων. Αν και η μέθοδος αυτή δεν θεωρείται από όλους τους χειρουργούς αναγκαία, φαίνεται ότι τελικά στην κλινική πράξη έχει ευρεία εφαρμογή.

Η εφαρμογή της συνίσταται στην εισαγωγή κάνουλας στη αριστερή κάτω πνευμονική φλέβα η οποία παροχετεύει το αίμα από την καρδιά και μέσω της μηχανής εξωσωματικής κυκλοφορίας αποδίδει το αίμα ανάδρομα στην περιφέρεια μέσω μιας δεύτερης κάνουλας που τοποθετείται στην μηριαία αρτηρία ή στην άπω κοιλιακή αορτή. Επιπλέον μέσω της εφαρμογής της παράκαμψης μειώνεται ο όγκος του αίματος στην κυκλοφορία προ του σημείου αποκλεισμού, επομένως μειώνεται και η πίεση σε αυτά τα σημεία, χωρίς να απαιτείται κάποια επιπλέον φαρμακευτική ρύθμιση. Αυτή η μείωση του όγκου έχει επίσης θετική επίδραση στην μείωση της ενδοκράνιας πίεσης και στην συχνότητα των σφύξεων (198, 199). Επίσης με αυτή τη μέθοδο μπορεί να επιτευχθεί και εκλεκτική αιμάτωση των νεφρικών αρτηριών αλλά και της κοιλιακής αρτηρίας και της άνω μεσεντερίου αρτηρίας με τη βοήθεια 4 επιπλέον μικρότερων κανουλών που στο άκρο τους έχουν μπαλόνια. Η διατήρηση μιας μέσης πίεσης διήθησης στα 60mmHg προσφέρει μια καλή αιμάτωση των σπλαχνικών οργάνων και του νωτιαίου μυελού μειώνοντας σημαντικά την εμφάνιση ισχαιμικών και νευρολογικών επιπλοκών (200).

Έχει αποδειχθεί πως η μέθοδος αυτή μειώνει σημαντικά την πρώιμη θνητότητα, καθώς και την εμφάνιση ισχαιμικών επιπλοκών τόσο στα σπλαχνικά όργανα, όσο και στον νωτιαίο μυελό (201, 202). Σημαντική διαφορά στην εμφάνιση αυτών των επιπλοκών έχει παρατηρηθεί κυρίως στα ανευρύσματα τύπου II κατά Crawford, ενώ στα τύπου I δεν έχει φανεί αυτή η θετική επίδραση. Αυτή η παρατήρηση οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η μέθοδος αυτή έχει αξία σε μεγαλύτερης έκτασης και διάρκειας επεμβάσεις (203, 204). Υπάρχουν ωστόσο και μελέτες που δεν έχουν δείξει υπεροχή των ασθενών που χειρουργούνται με παράκαμψη του αριστερού κόλπου όσον αφορά στις νευρολογικές επιπλοκές (205).

10.1.4. Επανεμφύτευση των κρίσιμων τμηματικών αρτηριών.

Στις περισσότερες περιπτώσεις οι σημαντικότερες τμηματικές αρτηρίες που ευθύνονται για την αιμάτωση του νωτιαίου μυελού βρίσκονται ανατομικά μεταξύ των διαστημάτων Θ8 έως Ο2. Επομένως, η επανεμφύτευση όλων των μεσοπλεύριων και οσφυϊκών αρτηριών που βρίσκονται μεταξύ αυτών των διαστημάτων έχει βρεθεί ότι μειώνει σημαντικά το ποσοστό εμφάνισης νευρολογικών επιπλοκών, ενώ παράλληλα δεν αυξάνει σημαντικά το χρόνο του αποκλεισμού της αορτής. Ο προεγχειρητικός εντοπισμός των κρίσιμων μεσοπλεύριων και οσφυϊκών αγγειακών κλάδων προσφέρει μια καλύτερη προετοιμασία και σχεδιασμό της επέμβασης με σκοπό την καλύτερη προστασία της ακεραιότητας αυτών των αγγείων. Η αγγειογραφία των σπονδυλικών αγγείων προσφέρει μια καλή ταυτοποίηση των νωτιαίων κλάδων στο 60% των ασθενών με θωρακοκοιλιακά ανευρύσματα (206).

10.1.5. Υποθερμία.

Σύμφωνα με τον νόμο ταχύτητας αντίδρασης / θερμοκρασίας ή όπως είναι επίσης γνωστός ως θερμοδυναμική εξίσωση του Van't Hoff, η ταχύτητα μια χημικής αντίδρασης αυξάνεται 2 έως 4 φορές για μια αύξηση της θερμοκρασίας της αντίδρασης

κατά 10 °C. Είναι επομένως αναμενόμενο μια αντίστοιχη πτώση της θερμοκρασίας κατά 10 °C να μπορεί να μειώσει την κατανάλωση ενέργειας των κυττάρων και των ενζύμων τους ως και κατά 50% (207). Πειραματικά μοντέλα έχουν καταδείξει πως μια μείωση της θερμοκρασίας στους 28 °C μπορεί να μειώσει τον μεταβολισμό στο 50%, και η πτώση της θερμοκρασίας στους 29 °C μπορεί να μειώσει τις μεταβολικές διεργασίες στο 19% της αρχικής τους έκτασης (208). Σε πειραματικά μοντέλα έχει επίσης φανεί πως η εφαρμογή ακόμη και μιας ήπιας υποθερμίας βελτιώνει σημαντικά την ανοχή του νευρικού ιστού στην ισχαιμία. Η υποθερμία θεωρείται επομένως μία κατεξοχήν νευροπροστατευτική μέθοδος καθώς μειώνει τις μεταβολικές ανάγκες του νευρικού ιστού κατά 5% για κάθε 1 °C πτώσης της θερμοκρασίας. Ο μηχανισμός προστασίας της υποθερμίας δεν περιορίζεται ωστόσο μόνο στην μείωση των αναγκών του κυττάρου σε οξυγόνο αλλά επίσης και στην μείωση της απελευθέρωσης βλαπτικών διεγερτικών αμινοξέων (209). Οι διάφορες κατηγορίες της εφαρμόσιμης υποθερμίας ανάλογα με το βάθος της υποθερμίας παρουσιάζονται στον πίνακα 10.

Κατηγορία	Θερμοκρασία
Ήπια (Mild)	28,1 – 34 °C
Μέτρια (Moderate)	20,1 – 28 °C
Βαθεία (Deep)	14,1 - 20 °C
Βαθύτατη (Profound)	< 14 °C

Πίνακας 10. Κατηγορίες του βαθμού της διεγχειρητικής υποθερμίας.

Η βαθειά υποθερμία (11-16 °C στο ρινοφάρυγγα) έχει βρεθεί ότι είναι πολύ αποτελεσματική και χρησιμοποιείται στις περίπλοκες επεμβάσεις της θωρακικής ή της θωρακοκοιλιακής αορτής ή σε εκείνες της περιπτώσεις που ο κίνδυνος εμφάνισης παραπληγίας είναι πολύ υψηλός. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί πως οι επεμβάσεις που διενεργούνται υπό συνθήκες υποθερμίας σχετίζονται συχνά με την εμφάνιση διαταραχών πήκτικότητας, καθώς και αναπνευστικών επιπλοκών (210).

Περιγράφονται δύο μέθοδοι για την εφαρμογή υποθερμίας στον νωτιαίο μυελό. Η πρώτη μέθοδος αφορά στην συστηματική ενδαγγειακή χορήγηση κατάλληλων κρύνων διαλυμάτων που μέσω της τριχοειδικής κυκλοφορίας φτάνουν τελικά και στον νωτιαίο

μυελό. Η δεύτερη αφορά στην τοπική χορήγηση των κρύων διαλυμάτων στον επισκληρίδιο χώρο. Ζωικά μοντέλα έχουν δείξει πως η εφαρμογή της υποθερμίας στον επισκληρίδιο χώρο μπορεί να μειώσει σημαντικά το ποσοστό παραπληγίας από το 19,8% στο 10,6% (211-213).

10.1.5.1. Συστηματική υποθερμία

Η συστηματική υποθερμία είναι μια ευρέως διαδεδομένη και συχνά εφαρμοζόμενη τεχνική για την προστασία του νευρικού ιστού. Στην περίπτωση των επεμβάσεων θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων αυτή εφαρμόζεται συνήθως στον επιθυμητό βαθμό μέσω της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η συστηματική μέτρια υποθερμία (32 °C) έχει προστατευτική δράση στο νωτιαίο μυελό κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας κι έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με σημαντική μείωση των επιπέδων των διεγερτικών αμινοξέων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η βαθιά υποθερμία προσφέρει μια πολύ καλή προστασία του νωτιαίου μυελού σε εκτεταμένες επεμβάσεις της θωρακικής και θωρακοκοιλιακής αορτής (214). Προσφέρει επίσης τη δυνατότητα διενέργειας της επέμβασης σε κατάσταση κυκλοφορικής παύσης (circulatory arrest) όταν αυτό είναι απαραίτητο προσφέροντας ένα μη αιματηρό χειρουργικό πεδίο (215). Η αποτελεσματικότητα της βαθιάς υποθερμίας και η προστατευτική της δράση έχει καταδειχθεί σε πολλές παρακλινικές και κλινικές μελέτες (216, 217). Άλλες μελέτες έχουν επίσης δείξει πως εξίσου ικανοποιητικά αποτελέσματα όσον αφορά στην πρόληψη μετεγχειρητικών νευρολογικών επιπλοκών είναι δυνατόν να επιτευχθούν και με την εφαρμογή μέτριας ή ακόμη και ήπιας υποθερμίας (218, 219). Αυτή είναι μια σημαντική παρατήρηση, διότι όπως προαναφέρθηκε η χρήση της βαθιάς υποθερμίας συνοδεύεται και από επιπλοκές όπως αρρυθμίες, μυοκαρδιακή ισχαιμία, διαταραχές πήκτικότητας, ανοσοκαταστολή και διαταραχές επούλωσης του χειρουργικού τραύματος (220).

10.1.5.2. Τοπική υποθερμία

Η περιοχική υποθερμία έχει αποδειχθεί ότι δύναται να προσφέρει επαρκή προστασία του νωτιαίου μυελού, προσφέροντας επιπλέον το πλεονέκτημα της αποφυγής των

προαναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών της συστηματικής υποθερμίας (αρρυθμίες, διαταραχές πήξεως, κλπ.). Αναφέρεται πως η εφαρμογή επισκληρίδιας ψύξης του νωτιαίου μυελού σε συνδυασμό με την επανεμφύτευση των τμηματικών αρτηριών από το διάστημα Θ8 έως Ο1 και την παροχέτευση του ΕΝΥ για 48 ώρες μετεγχειρητικά μπορεί να μειώσει σημαντικά τα ποσοστά μετεγχειρητικής παραπληγίας μόλις στο 2% (221).

Τοπική υποθερμία μπορεί να εφαρμοστεί με διάφορους τρόπους, οι καλύτερα τεκμηριωμένοι εκ των οποίων είναι οι εξής:

- Εκλεκτική άρδευση των μεσοπλεύριων ή οσφυϊκών κλάδων.
- Άρδευση του επισκληρίδιου ή υποσκληριδίου χώρου.
- Ανάδρομη φλεβική άρδευση του νωτιαίου μυελού.
- Έντονη εξωτερική ψύξη της οσφυϊκής χώρας.

Σε πολλά πειραματικά μοντέλα έχει αποδειχθεί η ευεργετική νευροπροστατευτική δράση της τοπικής υποθερμίας όταν αυτή εφαρμόζεται στον επισκληρίδιο, υποσκληρίδιο ή υπαραχνοειδή χώρο (222-224). Μελετώντας τις διαφορές ανάμεσα στην επισκληρίδια και υποσκληρίδια εφαρμογή της υποθερμίας, παρατηρείται μια αποτελεσματικότερη εφαρμογή χαμηλότερων θερμοκρασιών με την υποσκληρίδια τεχνική. Η επισκληρίδιος εφαρμογή συνοδεύεται ωστόσο από χαμηλότερες ενδοσπονδυλικές πιέσεις και για τον λόγο αυτό θεωρείται ασφαλέστερη τεχνική (222). Κατά την χρήση της τοπικής υποθερμίας είναι επομένως απαραίτητη η παρακολούθηση της ενδοσπονδυλικής πίεσης, καθώς αυξημένες πιέσεις σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης βλαβών στον νωτιαίο μυελό (225).

10.1.6. Μέτρηση προκλητών δυναμικών

Η χρήση της μέτρησης των προκλητών δυναμικών κατά τις επεμβάσεις αποκατάστασης την θωρακοκοιλιακής αορτής έχει μελετηθεί και αξιολογηθεί σε πολλές κλινικές και πειραματικές μελέτες. Βασίζεται στην εντόπιση μεταβολών των δυναμικών όσον αφορά στο πλάτος και την καθυστέρηση μετάδοσής τους και με τον τρόπο αυτό προσφέρουν μια έμμεση εντόπιση μιας πιθανής νευρολογικής διαταραχής. Έχει φανεί

πως η χρήση αυτής μέτρησης είναι ιδιαίτερα πρακτική και μπορεί να μειώσει το ποσοστό των νευρολογικών επιπλοκών έως και 2,7% (226).

10.1.6.1. Κινητικά προκλητά δυναμικά

Τα κινητικά προκλητά δυναμικά (Motor evoked potentials - MEP) αποτελούν κυματομορφές που καταγράφονται μετά από τη διέγερση των κινητικών οδών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η αρχή της μέτρησης των κινητών προκλητών δυναμικών βασίζεται στην διέγερση του κινητικού φλοιού και την καταγραφή της νευρομυϊκής απόκρισης του περιφερικού μυός. Η έλλειψη μυϊκής απόκρισης κατόπιν εφαρμογής κεντρικού ερεθίσματος αποτελεί ένδειξη νευρωνικής βλάβης στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Απαραίτητη προϋπόθεση για την σωστή αξιολόγηση των μετρήσεων είναι η εφαρμογή αναισθησίας χωρίς την χρήση μυοχάλασης.

Μία μείωση του καταγραφόμενου δυναμικού κάτω από το 25% της αρχικής τιμής αποτελεί ένδειξη επαπειλούμενης ισχαιμικής βλάβης (227, 228). Η διάρκεια της μείωσης ή απώλειας των δυναμικών επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τα μετεγχειρητικά νευρολογικά αποτελέσματα. Όσο περισσότερο αλλάζει το δυναμικό, τόσο πιθανότερη είναι η εμφάνιση μετεγχειρητικών νευρολογικών επιπλοκών (228). Στην περίπτωση των ισχαιμικής αιτιολογίας μειωμένων δυναμικών, πρέπει να ληφθούν μέτρα για τη βελτίωση της ροής του αίματος στον νωτιαίο μυελό (227). Οποιαδήποτε επακόλουθη αποκατάσταση του δυναμικού έχει ευνοϊκή προγνωστική επίδραση στη διατήρηση νευρολογικών λειτουργιών (227, 228). Η σύγκριση του δυναμικού με τα σωματοαισθητηριακά προκληθέντα δυναμικά αποδείχθηκε επίσης θετική. Υπό ισχαιμικές καταστάσεις, οι μεταβολές στα κινητικά προκλητά δυναμικά που σχετίζονται με αιμοδυναμικές αλλαγές σημειώθηκαν πιο γρήγορα και με μεγαλύτερη ακρίβεια. Τα δυναμικά συνέχισαν να επανέρχονται με επαρκή άρδευση των σπονδυλικών αγγείων και συσχετίστηκαν με μετεγχειρητικά νευρολογικά αποτελέσματα (230). Η χρήση των MEP παραμένει όμως περιορισμένη και δεν είναι πάντα κατάλληλη για την πρόβλεψη νευρολογικών επιπλοκών (230). Πολλά γενικά χρησιμοποιούμενα αναισθητικά όπως η προποφόλη ή οι βενζοδιαζεπίνες επηρεάζουν τη μέτρηση των MEP (231). Τέλος, λόγω της καταστολής

της αξονικής και συναπτικής μετάδοσης, οι μετρήσεις των MEP δεν μπορούν να παράγουν αξιόπιστα αποτελέσματα υπό βαθιά υποθερμία (225).

10.1.6.2. Σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά.

Τα σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά (Somatosensory Evoked Potentials - SSEP) είναι μικρής έντασης ηλεκτρικά κύματα που παράγονται στον εγκέφαλο και τη σπονδυλική στήλη, όταν γίνεται η μετάδοση και η επεξεργασία του σήματος που παράγεται από διέγερση αισθητηρίων οργάνων.

Τα SSEP διεγείρονται στα περιφερειακά νεύρα και μετρώνται πάνω από τον αισθητήριο φλοιό. Αντικατοπτρίζουν την μετάδοση του ερεθίσματος από την οπίσθια και την πλευρική σπονδυλική οδό. Μείωση του πλάτους ή αύξηση του λανθάνοντος χρόνου δείχνει ισχαιμία αυτών των οδών αγωγής. Οι ισχαιμικές καταστάσεις προκύπτουν από την απόφραξη κρίσιμων αγγείων, την ανεπαρκή αιμάτωση ή την αυξημένη ενδορραχιαία πίεση. Η μέτρηση αυτών των δυναμικών έχει όμως και πολλά μειονεκτήματα. Δεδομένου ότι επιτρέπει μόνο να γίνονται διαπιστώσεις σχετικά με το σύστημα αισθητηριακής αγωγής, η κατάσταση των κινητικών οδών δεν μπορεί να εκτιμηθεί. Αυτά υπόκεινται σε χαμηλότερη ανοχή στην ισχαιμία και επομένως είναι πιο ευαίσθητα σε διαταραχές (220). Οι μετεγχειρητικές νευρολογικές διαταραχές μπορούν να εμφανιστούν παρά την μέτρηση ενός επαρκούς δυναμικού. Επιπλέον, τα SSEP δείχνουν καθυστερημένη ανταπόκριση σε ισχαιμικές καταστάσεις και υψηλό ποσοστό ψευδών θετικών αποτελεσμάτων (225).

10.1.7. Εκλεκτική τμηματική άρδευση

Η διήθηση των τμηματικών αγγείων κατά τον αποκλεισμό της αορτής έχει αποδειχθεί ότι είναι μια επιτυχής μέθοδος για τη μείωση των μετεγχειρητικών νευρολογικών ελλειμμάτων σε πειραματικά μοντέλα χοίρων. Τα ζώα στα οποία η διήθηση του νωτιαίου μυελού διατηρήθηκε ή αποκαταστάθηκε έδειξαν λιγότερες πιθανές αλλαγές διεγχειρητικά και καλύτερες μετεγχειρητικές νευρολογικές λειτουργίες. Η επαρκής ροή

αίματος προς τον νωτιαίο μυελό μέσω επιλεκτικής διάχυσης των βασικών αρτηριών κατά το κλείσιμο της αορτής έχει προστατευτικό αποτέλεσμα έναντι της σπονδυλικής βλάβης (232). Η εκλεκτική αυτή άρδευση επιτυγχάνεται με την χρήση κατάλληλων λεπτών καθετήρων που φέρουν μπαλόνι στο άκρο τους και είναι δυνατόν να συνδεθούν στην διάταξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Οι Svensson et al. πρότειναν την έγχυση μιας "μυελοπληγίας", ενός ισοτονικού διαλύματος φυσιολογικού ορού εμπλουτισμένου με λιδοκαΐνη (100mg/dL) στους 4°C (233). Το διεγχειρητικό τραύμα στον νωτιαίο μυελό θα μπορούσε να μειωθεί, καταγράφοντας τα διατηρημένα κινητικά δυναμικά. Ωστόσο, υπήρξε μόνο ένα μικρό αποτέλεσμα μετεγχειρητικά όσον αφορά τη μείωση των νευρολογικών ελλειμμάτων.

10.1.8. Ισχαιμική προετοιμασία (Preconditioning)

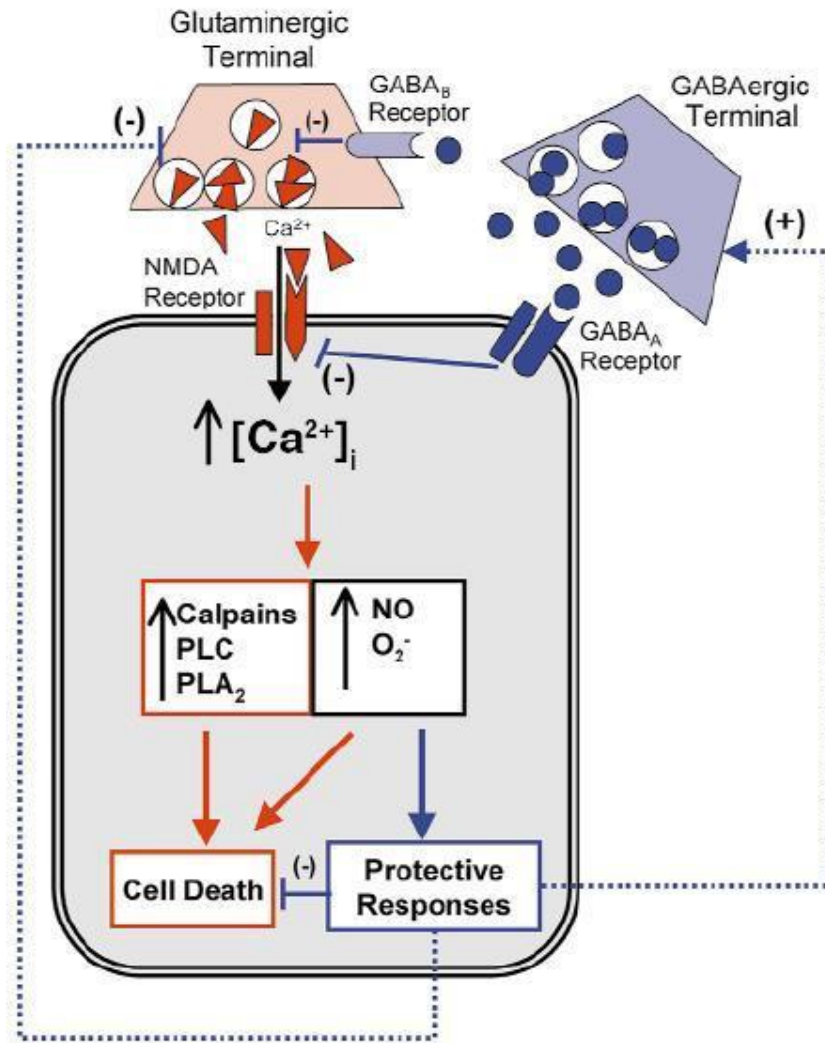
Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο είναι ευρέως αποδεκτή η άποψη πως η αύξηση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού παίζει έναν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση του τραύματος ισχαιμίας και επαναιμάτωσης στον νωτιαίο μυελό (234). Μια διαταραχή στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μπορεί να προκαλέσει οίδημα στο νωτιαίο μυελό οδηγώντας σε μη αναστρέψιμες βλάβες (235). Επομένως μέτρα που μειώνουν την διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού θα μπορούσαν να βελτιώσουν την πρόγνωση.

Ο όρος ισχαιμική προετοιμασία (ischemic preconditioning - IPC) περιγράφει τις οξείες και υποξείες προσαρμογές ενός ιστού σε ένα ή περισσότερα βραχεία επεισόδια ισχαιμίας με συνέπεια ο ιστός να καθίσταται περισσότερο ανθεκτικός σε μία επόμενη περίοδο παρατεταμένης ισχαιμίας. Σε πειραματικά ζωικά μοντέλα έχει φανεί πως η ισχαιμική προετοιμασία ενός ιστού είναι σε θέση να μειώσει σε μεγάλο βαθμό τις βλαπτικές επιδράσεις της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης. Σε αυτά τα όργανα περιλαμβάνεται και ο νωτιαίος μυελός. Πειραματικά έχει φανεί πως το IPC βελτιώνει την απόκριση του νωτιαίου μυελού στη ισχαιμία και τη επαναιμάτωση ευοδώνοντας μια αυτορρύθμιση του νωτιαίου μυελού η οποία βελτιώνει την τοπική αιματική ροή και την παροχή οξυγόνου στον νωτιαίο μυελό (236).

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν έχουν ακόμη πλήρως διαλευκανθεί, έχουν ωστόσο διαπιστωθεί κάποιοι πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτό το φαινόμενο (237):

- Η βελτίωση της τοπικής αιματικής ροής στον νωτιαίο μυελό.
- Η ενίσχυση της σύζευξης των heat shock πρωτεϊνών.
- Η καταστολή της απόπτωσης.

Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας απελευθερώνεται γλουταμικό οξύ στον προσυναπτικό χώρο το οποίο ενεργοποιεί τους NMDA υποδοχείς, αυξάνοντας τελικά με το τρόπο αυτό την είσοδο ασβεστίου στα κύτταρα. Το αυξημένο ενδοκυττάριο ασβέστιο ενεργοποιεί πολλές βιοχημικές οδούς που οδηγούν στην κυτταρική βλάβη μέσω της δημιουργίας δραστικών μορφών οξυγόνου και αζώτου που ενεργοποιούν καταβολικά ένζυμα. Τα μη θανατηφόρα ισχαιμικά ερεθίσματα θα μπορούσαν να έχουν κυτταροπροστατευτική δράση και να αυξάνουν την ανοχή του νευρικού ιστού στην ισχαιμία, δρώντας σε μεγάλο βαθμό μέσω των ίδιων NMDA υποδοχέων και των βιοχημικών οδών του ασβεστίου. Συνεισφέροντας κατά κύριο λόγο στην απόκτηση ανοχής στην ισχαιμία του νευρικού ιστού θα περίμενε κανείς αλλαγές στις τελικές συνάψεις των νευρώνων, έτσι ώστε να αυξάνεται η παραγωγή του γ-αμινο-βουτυρικού οξέος (GABA) και να μειώνεται η παραγωγή του γλουταμικού που έχει τοξική δράση. Το GABA φαίνεται ότι έχει δράση τόσο προσυναπτικά όσο και μετασυναπτικά προκειμένου να μειώσει την παραγωγή του γλουταμικού. Προσυναπτικά ασκεί τη δράση του μέσω των GABA B υποδοχέων και των G-πρωτεϊνών προκαλώντας αναστολή στην έκκριση γλουταμικού και άρα μειωμένη διέγερση των NMDA υποδοχέων. Μετασυναπτικά το GABA ασκεί τη δράση του μέσω των GABA A υποδοχέων και ρυθμίζει τα κανάλια χλωρίου προκαλώντας εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης με συνέπεια να μειώνεται η είσοδος ασβεστίου στα νευρικά κύτταρα (238). Ο μηχανισμός αυτός περιγράφεται σχηματικά στην παρακάτω εικόνα.



Εικόνα 31. Η δράση του ισχαιμικού preconditioning σε κυτταρικό επίπεδο στο νευρικό ιστό.

Τη ισχαιμική προετοιμασία του νωτιαίου μυελού μπορεί να εφαρμοστεί είτε άμεσα τοπικά εφαρμόζοντας βραχείες φάσεις αποκλεισμού και διάνοιξης της αορτής, είτε απομακρυσμένα (remote preconditioning) εφαρμόζοντας βραχείες φάσεις ισχαιμίας και επαναιμάτωσης σε ένα άνω ή κάτω άκρο. Ιδιαίτερα για την απομακρυσμένη ισχαιμική προετοιμασία έχει φανεί πειραματικά πως η θετική του επίδραση οφείλεται σε μια θετική ενίσχυση (upregulation) των κανναβινοειδών υποδοχέων CB1 και CB2 η οποία έχει ως αποτέλεσμα την διατήρηση της ακεραιότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού μετά από ισχαιμία και επαναιμάτωση (239).

Αξίζει τέλος να σημειωθεί πως η ισχαιμική προετοιμασία αποτελεί ένα διφασικό φαινόμενο (240, 241). Στην κλασική ισχαιμική προετοιμασία η προστασία εκδηλώνεται πολύ νωρίς εντός μερικών λεπτών από την εφαρμογή της βραχείας ισχαιμίας. Αυτό ονομάζεται πρώιμο (early) preconditioning. Εάν όμως η περίοδος επαναιμάτωσης μεταξύ της βραχείας ισχαιμίας και της παρατεταμένης ισχαιμίας παραταθεί πάνω από τα 120 λεπτά τότε το φαινόμενο αυτό χάνει τις ευεργετικές του ιδιότητες. Εάν όμως ο ιστός υποστεί τη βραχεία ισχαιμία και η παρατεταμένη ισχαιμία ακολουθήσει 24 ή 48 ώρες αργότερα τότε η ισχαιμική προετοιμασία προσφέρει και πάλι προστασία στον ιστό. Αυτός ο τύπος προετοιμασίας ονομάζεται όψιμο ή καθυστερημένο (delayed) preconditioning ή «δεύτερο παράθυρο προστασίας» (second window of protection) (242).

10.2. Φαρμακευτικές ουσίες

Πέραν των μηχανικών μέτρων που έχουν δοκιμαστεί και εφαρμόζονται επιτυχώς για την προστασία του νωτιαίου μυελού έχουν δοκιμαστεί και πολλοί φαρμακευτικοί παράγοντες για αυτόν τον σκοπό. Οι περισσότεροι από αυτούς τους μηχανικούς τρόπους νευροπροστασίας βρίσκουν εφαρμογή στην ανοικτή χειρουργική αποκατάσταση των ανευρυσμάτων. Στη σημερινή όμως εποχή τόσο οι υβριδικές τεχνικές, όσο και η πλήρης ενδαγγειακή αποκατάσταση κερδίζουν διαρκώς έδαφος στην αντιμετώπιση των θωρακικών και θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων. Στις περιπτώσεις αυτές πέραν της παροχέτευσης του ENY οι υπόλοιπες τεχνικές δεν είναι δυνατόν να εφαρμοστούν. Κρίνεται επομένως επιτακτική η αναζήτηση φαρμακευτικών παραγόντων που θα μπορούσαν να χορηγηθούν ιδιαίτερα στις ελάχιστα επεμβατικές πράξεις για ένα καλό νευρολογικό αποτέλεσμα.

Στον θάνατο των νευρικών κυττάρων μετά από μία παροδική ισχαιμία του νωτιαίου μυελού εμπλεκονται πολλαπλοί παθογενετικοί μηχανισμοί πολλοί από τους οποίους δεν είναι ακόμη επαρκώς τεκμηριωμένοι. Κάποιοι γνωστοί μηχανισμοί είναι η διεγερτική τοξικότητα, η αύξηση της συγκέντρωσης ενδοκυττάριου ασβεστίου, η παραγωγή NO, εικοσανοειδών και δραστικών μορφών οξυγόνου καθώς και η επαγωγή της φλεγμονής, της απόπτωσης και του κυτταρικού θανάτου (243-245).

Αυτοί οι παθογενετικοί μηχανισμοί αποτελούν βιοχημικά μονοπάτια τα οποία δρουν τόσο παράλληλα όσο και διαδοχικά. Ο θάνατος των νευρώνων μετά από μία περίοδο ισχαιμίας μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της νέκρωσης ή της απόπτωσης, οι οποίοι είναι δύο διαφορετικοί μηχανισμοί κυτταρικού θανάτου.

Στην βιβλιογραφία αναφέρονται διάφορες φαρμακευτικές ουσίες που έχουν κατά καιρούς δοκιμαστεί και χρησιμοποιηθεί για προστασία του νωτιαίου μυελού μετά από αποκλεισμό της αορτής (246, 247). Οι φαρμακευτικές αυτές ουσίες περιλαμβάνουν:

- Αναστολείς των διαύλων ασβεστίου
- Αναστολείς των υποδοχέων των διεγερτικών αμινοξέων
- Μαγνήσιο
- Κορτικοστεροειδή
- Εκκαθαριστές ελευθέρων ριζών
- Ανταγωνιστές των υποδοχέων των οπιοειδών όπως η ναλοξόνη που έχει δοκιμαστεί και κλινικά με καλά αποτελέσματα σε συνδυασμό με την παροχέτευση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού
- Προσταγλανδίνες
- Αδενοσίνη
- Ρυθμιστές του γ-αμινοβουτυρικού οξέος
- Ρυθμιστές της πρωτεϊνικής κινάσης C
- Αναισθητικά φάρμακα
- Αναστολείς των λευκοκυττάρων και των μονοκυττάρων
- Αγγειοδιασταλτικές ουσίες όπως η ενδοραχιαία έγχυση παπαβερίνης η οποία έχει δοκιμαστεί και κλινικά με καλά αποτελέσματα σε συνδυασμό με την παροχέτευση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού
- Αναστολείς της απόπτωσης
- Εναλλακτικοί μεταφορείς οξυγόνου
- Ουσίες που αυξάνουν τον όγκο του πλάσματος και μπορούν να αυξήσουν τη ροή του αίματος στους ιστούς.

Συμπεραίνουμε λοιπόν πως θεωρητικά η προστασία της ισχαιμικής βλάβης του νωτιαίου μυελού σε πειραματικό επίπεδο μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση διαφορετικών φαρμακευτικών παραγόντων. Ωστόσο, ο περιορισμένος αριθμός των κλινικών μελετών με τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών ουσιών ενδεχομένως να

αντανακλά την τοξικότητα και τις παρενέργειες που έχουν πολλοί από αυτούς τους παράγοντες. Είναι επιπλέον σημαντικό να τονιστεί πως λόγω της πολυπαραγοντικής φύσης της ισχαιμικής βλάβης που υφίσταται ο νωτιαίος μυελός μοιάζει εξαιρετικά δύσκολο έως και απίθανο το γεγονός ότι η χρήση ενός και μόνο φαρμακευτικού παράγοντα θα μπορούσε να εξασφαλίσει ολοκληρωτική προστασία και καλό κλινικό αποτέλεσμα. Γι' αυτό το λόγο η χρήση τέτοιων παραγόντων θα πρέπει να συνδυάζεται με άλλα προστατευτικά μέτρα τα οποία δρουν σε άλλα σημεία του ισχαιμικού καταρράκτη προκειμένου να πετύχουν τη μέγιστη δυνατή νευροπροστασία για την ελάττωση των νευρολογικών επιπλοκών (247).

10.2.1. Ηπαρινισμός

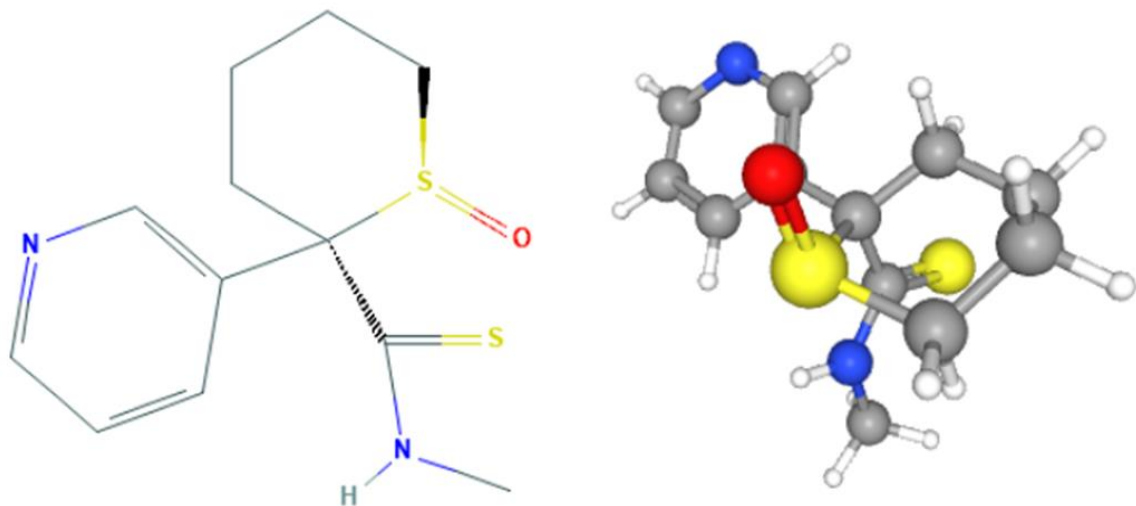
Ανάλογα με την έκταση και το μέγεθος του ανευρύσματος αποφασίζεται και η χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας η παράκαμψης του αριστερού κόλπου. Η χρήση αυτών των τεχνικών απαιτεί φυσικά τον πλήρη ηπαρινισμό του ασθενή. Ωστόσο ακόμη και εάν δεν χρησιμοποιηθεί η εξωσωματική κυκλοφορία, η χρήση της ηπαρίνης πριν από τον αποκλεισμό της αορτής κρίνεται απαραίτητη από πολλούς χειρουργούς. Στην εκτίμηση οφέλους / κινδύνου η προστατευτική χρήση της ηπαρίνης μέσω της διατήρησης μιας καλής μικροκυκλοφορίας υπερτερεί του κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών του πλήρους ηπαρινισμού (203, 248).

10.2.2. Απρικαλίμη

Οι εξελίξεις της μοριακής βιολογίας και φαρμακολογίας των διαύλων καλίου προσέφεραν τη δυνατότητα μελέτης των πιθανών θεραπευτικών επιδράσεων των αγωνιστών αυτών των διαύλων (249). Η απρικαλίμη ($C_{12}H_{16}N_2OS_2$, (1R,2R)-N-methyl-1-oxo-2-pyridin-3-ylthiane-2-carbothioamide, Μοριακό Βάρος 268.4 g/mol) είναι ένας τέτοιος εκλεκτικός αγωνιστής διαύλων K_{ATP} και η δυναμική αγγειοδιασταλτική της δράση έχει φανεί σε πειραματικά μοντέλα πως παρέχει σημαντική προστασία στο τραύμα ισχαιμίας και επαναιμάτωσης στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Οι μελέτες αυτές ανέδειξαν

τη δυνατότητα της απρικαλίνης να αναχαιτίζει τις καρδιοτοξικές επιδράσεις των ελεύθερων ριζών οξυγόνου που παράγονται κατά την μυοκαρδιακή ισχαιμία και επαναιμάτωση (250). Μελέτες σε αρτηριακά μοσχεύματα χειρουργικής επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου ανέδειξαν επίσης την ισχυρή και εκλεκτική αγγειοδιασταλτική δράση της απρικαλίνης η οποία δεν επηρεάζεται από την λειτουργία του ενδοθηλίου (251, 252).

Πειραματικά δεδομένα επίσης καταδεικνύουν πως η ενεργοποίηση των διαύλων καλίου στους νευρώνες ευοδώνει την προστασία από το τραύμα ισχαιμίας και επαναιμάτωσης (253-256). Ένας από τους πιθανούς μοριακούς μηχανισμούς νευροπροστασίας ως μέσο ισχαιμικής προετοιμασίας του νευρικού ιστού θα μπορούσε να είναι και η ενεργοποίηση των διαύλων K_{ATP} (257).

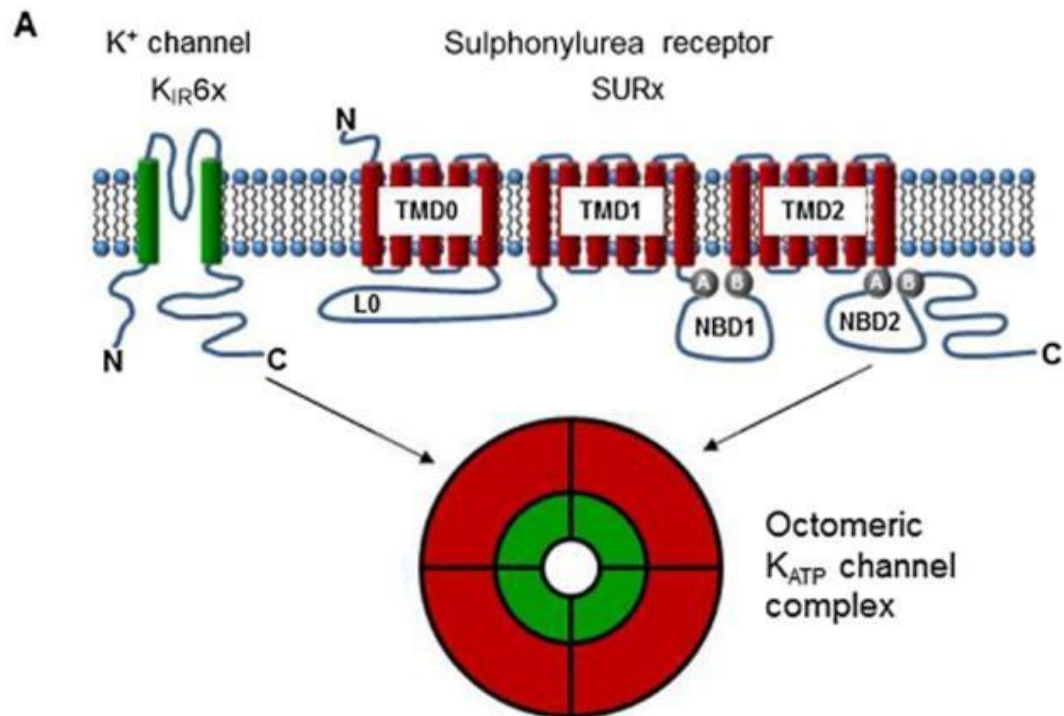


Εικόνα 32. Η μοριακή δομή της απρικαλίνης.

10.2.3. Δίαυλοι K_{ATP}

Ένας ευαίσθητος στο ATP διάυλος καλίου (ή διάυλος K_{ATP}) είναι ένας τύπος διαύλου καλίου που περιβάλλεται από ενδοκυττάρια νουκλεοτίδια, ATP και ADP. Τα ευαίσθητα σε ATP κανάλια καλίου αποτελούνται από υπομονάδες τύπου Kir6.x και υπομονάδες υποδοχέα σουλφονουλουρίας (SUR), μαζί με επιπλέον συστατικά (258). Οι διάυλοι

K_{ATP} βρίσκονται στη μεμβράνη του κυττάρου. Ωστόσο, ορισμένα μπορεί επίσης να βρεθούν σε υποκυτταρικές μεμβράνες. Αυτές οι τελευταίες κατηγορίες καναλιών K_{ATP} μπορούν να ταξινομηθούν ως είτε σαρκοληματικές ("sarcoK_{ATP}"), μιτοχονδριακές ("mitoK_{ATP}") ή πυρηνικές ("nucK_{ATP}") (258). Η μοριακή δομή του διαύλου K_{ATP} περιγράφεται σχηματικά στην παρακάτω εικόνα.



B

Subunit composition	Tissue	Reference
SUR2A/K _{IR} 6.2	Cardiac (ventricles)	Inagaki et al., 1996
SUR1/K _{IR} 6.2	Cardiac (atria)	Flagg et al., 2008
SUR2B/K _{IR} 6.1/K _{IR} 6.2	Cardiac conduction system	Bao et al., 2011b
SUR2B/K _{IR} 6.1	Vascular smooth muscle	Yamada et al., 1997

Εικόνα 33. Μοριακή βάση του καναλιού K_{ATP}. (A) Τα κανάλια K_{ATP} αποτελούνται από υπομονάδες K_{IR}6x (6.1 ή 6.2) και SUR. Μια τετραμερή διάταξη των υπομονάδων K_{IR}6x σχηματίζει τον πόρο του καναλιού, με κάθε υπομονάδα να αποτελείται από δύο διαμεμβρανικές περιοχές (M1 και M2) με ενδοκυτταρικό άκρο N- και O και μια περιοχή H5 σχηματισμού πόρων με την ακολουθία επιλεκτικότητας K⁺. Το SUR έχει 17 διαμεμβρανικά τμήματα χωρισμένα σε τρεις τομείς, TMD0-2. Τα TMD0 και L0 αλληλεπιδρούν και ρυθμίζουν την πύλη του K_{IR}6. Το TMD1-2 και το C-άκρο περιέχουν τα μοτίβα NBD1 και NBD2 με μοτίβα Walker A και B όπου πραγματοποιείται σύνδεση ATP και υδρόλυση. Το ώριμο κανάλι K_{ATP} είναι μια ετερο-οκταμερική δομή των

υπομονάδων KIR6x και SURx. (B) Σύνθεση ειδικά για τους ιστούς των καναλιών K_{ATP} στο καρδιαγγειακό σύστημα.

(Πηγή: Tinker A, Aziz, Q, Thomas A. The role of ATP-sensitive potassium channels in cellular function and protection in the cardiovascular system. Br J Pharmacol. 2014 Jan; 171(1): 12–23.)

Τέσσερα γονίδια έχουν αναγνωριστεί ως μέλη της οικογένειας γονιδίων K_{ATP}. Τα γονίδια sur1 και kir6.2 βρίσκονται στο chr11p15.1, ενώ τα γονίδια kir6.1 και sur2 βρίσκονται στο chr12p12.1. Τα γονίδια kir6.1 και kir6.2 κωδικοποιούν τις υπομονάδες σχηματισμού πόρων του καναλιού K_{ATP}, με τις υπομονάδες SUR να κωδικοποιούνται από το γονίδιο sur1 (SUR1) ή επιλεκτική σύνδεση του γονιδίου sur2 (SUR2A και SUR2B) (259). Αλλαγές στη μεταγραφή αυτών των γονιδίων, και συνεπώς στην παραγωγή καναλιών K_{ATP}, συνδέονται άμεσα με αλλαγές στο μεταβολικό περιβάλλον. Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης, για παράδειγμα, προκαλούν σημαντική μείωση στο επίπεδο kir6,2 mRNA - ένα αποτέλεσμα που μπορεί να αντιστραφεί από τη χαμηλότερη συγκέντρωση γλυκόζης (260). Ομοίως, 60 λεπτά ισχαιμίας που ακολουθούνται από 24 έως 72 ώρες επανέγχυσης οδηγεί σε αύξηση της μεταγραφής kir6.2 στα μυοκύτταρα της αριστερής κοιλίας (261).

Έχει προταθεί ένας μηχανισμός για την αντίδραση των διαύλων K_{ATP} του κυττάρου στην υποξία και την ισχαιμία (262). Τα χαμηλά επίπεδα ενδοκυτταρικού οξυγόνου μειώνουν το ρυθμό του μεταβολισμού επιβραδύνοντας τον κύκλο του κιτρικού οξέος στα μιτοχόνδρια. Ανίκανος να μεταφέρει ηλεκτρόνια αποτελεσματικά, ο ενδοκυτταρικός λόγος NAD⁺/NADH μειώνεται, ενεργοποιώντας την φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη-3-κινάση και άλλες εξωκυτταρικές κινάσες. Αυτό, με τη σειρά του, ρυθμίζει την μεταγραφή c-jun, δημιουργώντας μια πρωτεΐνη που συνδέεται με τον υποκινητή sur2. Μία σημαντική επίπτωση της σχέσης μεταξύ κυτταρικού οξειδωτικού στρες και αυξημένης παραγωγής K_{ATP} είναι ότι η συνολική λειτουργία μεταφοράς καλίου είναι ευθέως ανάλογη προς τη συγκέντρωση αυτών των καναλιών στην κυτταρική μεμβράνη. Σε περιπτώσεις διαβήτη, τα κανάλια K_{ATP} δεν μπορούν να λειτουργήσουν σωστά και μια έντονη ευαισθησία σε ήπια καρδιακή ισχαιμία και υποξία προκύπτει από την αδυναμία των κυττάρων να προσαρμοστούν σε τέτοιου είδους αντίξοες οξειδωτικές καταστάσεις (263).

10.2.3.1. Νευροπροστατευτική επίδραση των διαύλων K_{ATP}

Σε ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ισχαιμικό συμβάν, υπάρχει έλλειψη παροχής οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών και συνεπώς μείωση του ενδοκυττάριου ATP. Επομένως, τα κανάλια K_{ATP} ενεργοποιούνται από την αύξηση του λόγου ADP / ATP. Αυτή η αύξηση της δραστηριότητας του καναλιού K_{ATP} και η υπερπόλωση κατά τη διάρκεια ενός ισχαιμικού συμβάντος πιστεύεται ότι είναι σημαντική για την προστασία των κυττάρων από τον κυτταρικό θάνατο και την διεγερτική τοξικότητα (264, 265). Σε ισχαιμικές καταστάσεις, η ενεργοποίηση των καναλιών K_{ATP} διέπεται από πολλούς καρδιοπροστατευτικούς μηχανισμούς (266). Το άλφα-λιποϊκό οξύ, η διοσγενίνη, τα οιστρογόνα, η ατορβαστατίνη, η βιταμίνη C και η αγγειοτενσίνη III έχουν εμπλακεί όλοι ως θεραπευτικοί παράγοντες για σκοπούς καρδιοπροστασίας και έχουν προταθεί να λειτουργούν μέσω των καναλιών K_{ATP} (267-270). Εκτός από αυτούς τους κυτταροπροστατευτικούς παράγοντες, τα κανάλια K_{ATP} εμπλέκονται σε ισχαιμική προετοιμασία στο μυοκάρδιο (271). Η ενεργοποίηση του καναλιού K_{ATP} πριν από το ισχαιμικό συμβάν μιμείται τα αποτελέσματα της ισχαιμικής προετοιμασίας (272). Ομοίως, στον εγκέφαλο, τα κανάλια K_{ATP} παίζουν ρόλο στην ισχαιμική ανοχή στο εγκεφαλικό επεισόδιο, παρέχοντας νευροπροστασία. Στον διαβητικό εγκέφαλο, η έκφραση του Kir6.2 μειώνεται σημαντικά, ωστόσο σε ποιόν βαθμό επηρεάζεται η έκφραση SUR1 παραμένει ασαφής (273).

10.2.3.2. Νευρωνικοί δίαυλοι K_{ATP}

Οι υπομονάδες σχηματισμού διαύλων K_{ATP} Kir6.1 και Kir6.2, καθώς και οι ρυθμιστικές υπομονάδες τους SUR1 και 2B, εκφράζονται σε υψηλά επίπεδα στον εγκέφαλο (περιοχές φλοιώδους και ιππόκαμπτου) (274). Τα νευρωνικά κανάλια K_{ATP} παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της νευρωνικής διέγερσης και της αυθόρμητης διέγερσης σε νευρώνες (275, 276). Οι νευρωνικοί δίαυλοι K_{ATP} παίζουν επίσης κρίσιμο ρόλο στην ομοιοστάση της γλυκόζης στο υποθαλαμικό επίπεδο ρυθμίζοντας την έκκριση γλυκαγόνης και κατεχολαμινών (277). Σε νευρωνικές μονοκαλλιέργειες, η χορήγηση διαζοξιδης, ενός αγωνιστή διαύλων K_{ATP} , προκάλεσε καθυστερημένη προετοιμασία

έναντι της στέρησης γλυκόζης οξυγόνου και μειωμένο κυτταρικό θάνατο. Αυτές οι επιδράσεις της διαζοξίδης προτάθηκαν μέσω αναστολής της ηλεκτρικής αφυδρογονάσης και όχι του μιτοχονδριακού καναλιού K_{ATP} (278). Μελέτες καλλιέργειας νευρώνων ιπποκάμπου υποδηλώνουν ότι η διαζοξίδη μειώνει την απόπτωση των νευρώνων αποτρέποντας την απελευθέρωση του κυτοχρώματος c, αυξάνοντας την απελευθέρωση Bcl-2 και αναστέλλοντας τη συσχέτιση του Bax με τα μιτοχόνδρια (279). Σε μια μελέτη που συγκρίνει έναν ανταγωνιστή καναλιών K_{ATP} και έναν αγωνιστή, ο αποκλειστής αύξησε τον νευρωνικό θάνατο ενώ ο ενεργοποιητής απέδωσε νευροπροστασία (280). Η ενεργοποίηση των καναλιών K_{ATP} είναι νευροπροστατευτική τόσο σε εστιακή όσο και σε γενικευμένη ισχαιμία σε *in vivo* μοντέλα, και τα *in vitro* αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι αυτά τα αποτελέσματα προκαλούνται τουλάχιστον εν μέρει από τα νευρωνικά κανάλια K_{ATP} (281).

10.2.3.3. Νευρογλοιακοί δίαυλοι K_{ATP}

Τα αστροκύτταρα μπορούν να παρέχουν προστασία σε περίπτωση ισχαιμικών επεισοδίων υποστηρίζοντας την ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, μειώνοντας τη διέγερση του γλουταμικού και τη δωρεά μιτοχονδρίων σε νευρώνες κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης από την ισχαιμία (282). Η πρόσληψη γλουταμικού από αστροκυτταρικούς μεταφορείς γλουταμικού διατηρεί χαμηλή εξωκυττάρια συγκέντρωση για να αποφευχθεί η διεγερτική τοξικότητα. Η επιλεκτική ενεργοποίηση των μιτοχονδριακών καναλιών K_{ATP} στα αστροκύτταρα αυξάνει την πρόσληψη γλουταμικού στην καλλιέργεια που θα μπορούσε να προσφέρει ένα προστατευτικό πλεονέκτημα (283). Ωστόσο, δεν υπήρξε *in vivo* επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων. Σε μονοκαλλιέργειες αστροκυττάρων, η χορήγηση διαζοξίδης προκάλεσε καθυστερημένη προετοιμασία έναντι της στέρησης γλυκόζης οξυγόνου που μπλοκάρει τον κυτταρικό θάνατο όπως έκανε σε νευρωνικές καλλιέργειες υποδηλώνοντας ότι τα προστατευτικά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν *in vivo* μπορεί εν μέρει να οφείλονται σε αστροκυτταρικά κανάλια K_{ATP} (284). Σε πρωτογενείς καλλιέργειες μικρογλοίων, ο αγωνιστής διαύλων K_{ATP} μπορεί να αποτρέψει την ενεργοποίηση μικρογλοίας που προκαλείται από ροτενόνη και την νευροφλεγμονή. Στην κυτταρική σειρά μικρογλοίας BV2, ο αποκλειστής διαύλου γλιβενκλαμίδη αύξησε την

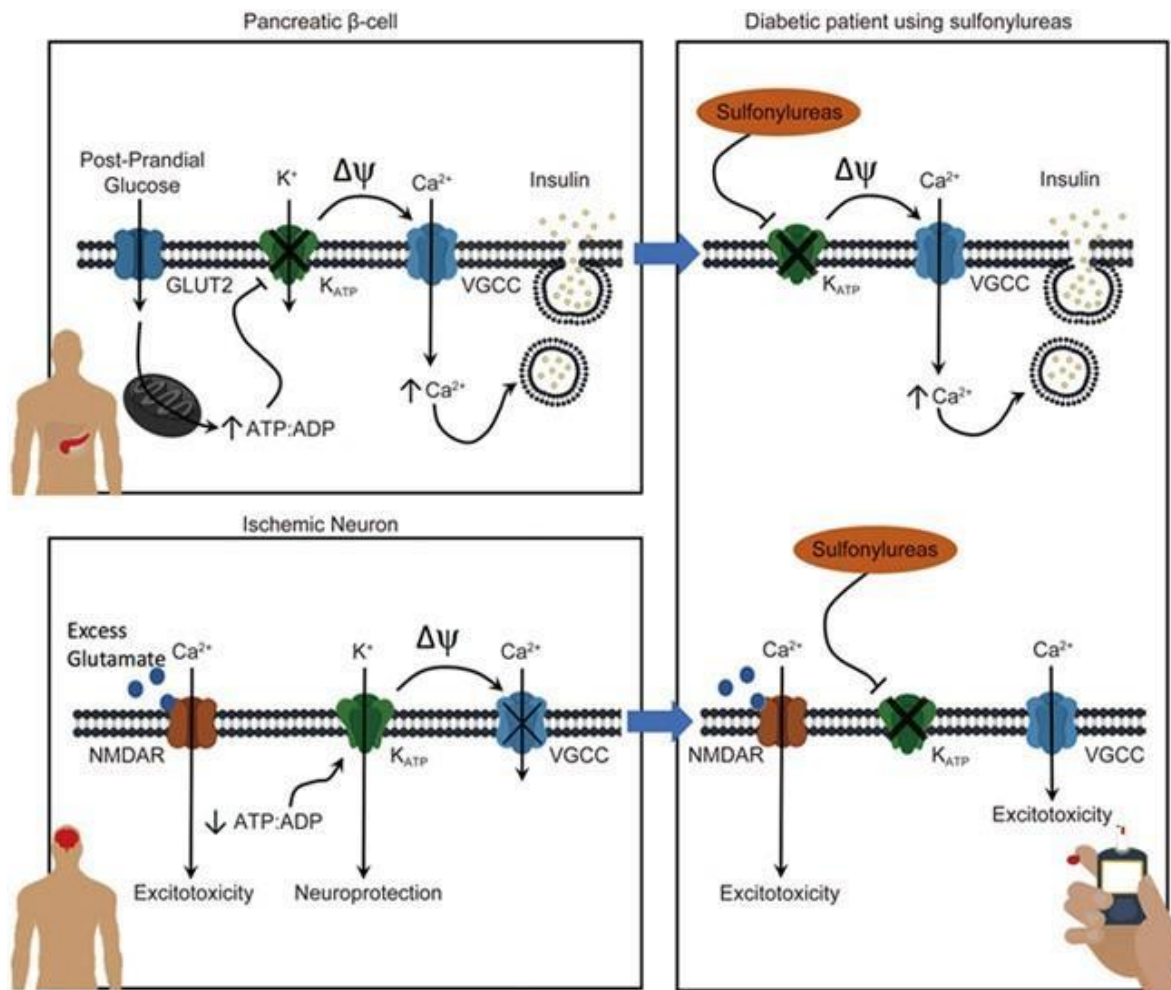
αντιδραστική μικρογλοία, τη φαγοκυτταρική ικανότητα και την απελευθέρωση TNF α σε απόκριση στην προφλεγμονώδη σηματοδότηση (285). Η ενεργοποιημένη μικρογλοία σε πρώιμες φάσεις εγκεφαλικού επεισοδίου συσχετίστηκε με τη νευροπροστασία (286). Επί του παρόντος, δεν είναι σαφές εάν οι υπομονάδες Kir6.x των διαύλων επηρεάζονται από διαβήτη, ωστόσο η υπεργλυκαιμία μπορεί να μειώσει την έκφραση και τη λειτουργία των ευαίσθητων σε αστροκυτταρικά κανάλια Kir4.1 παράλληλα με τη μείωση του επιπέδου του γλουταμινικού της νευρογλοίας, γεγονός που υποδηλώνει έναν ρόλο των αστροκυτταρικών διαύλων K_{ATP} σε κακές προγνώσεις εγκεφαλικού επεισοδίου. Επειδή η επαγόμενη από διαβήτη S-γλουταθειονυλίωση του Kir6.1 πιθανότατα δεν περιορίζεται σε αγγεία, η μείωση της λειτουργικής υπομονάδας Kir6.1 σε διαβητική κατάσταση θα μπορούσε να επιδεινώσει την εγκεφαλική βλάβη που προκαλείται από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα αστροκύτταρα και τα ολιγοδενδροκύτταρα εκφράζουν πανταχού τα Kir6.1 και SUR1 τα οποία ενεργοποιούνται υπό ισχαιμική κατάσταση, ωστόσο η συγκεκριμένη λειτουργία και η έκφραση των γλοιακών καναλιών στον διαβήτη δεν έχουν ακόμη μελετηθεί αρκετά διεξοδικά (287, 288).

10.2.3.4. Αγγειακοί δίαυλοι K_{ATP}

Τα κανάλια K_{ATP} εκφράζονται και σε αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, πιθανότατα οι Kir6.1 και SUR2B υπομονάδες (289, 290). Οι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες (π.χ. αδενosίνη, πεπτιδίο που σχετίζεται με γονίδιο καλσιτονίνης και β-αγωνιστές) και οι αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες (αγγειοτασίνη II, ενδοθηλίνη-I και βαζοπρεσίνη) αυξάνουν ή μειώνουν τη δραστηριότητα του καναλιού K_{ATP}, αντίστοιχα, μέσω των μονοπατιών της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) (291, 291). Τα κανάλια K_{ATP} στο αγγειακό σύστημα ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο και τη ροή του αίματος σε όλα τα όργανα συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου. Η ενεργοποίηση του αγγειακού διαύλου K_{ATP} προκαλεί αγγειοδιαστολή ελέγχοντας την αρτηριακή διάμετρο (292). Σε υγιείς εθελοντές η χορήγηση γλιβενκλαμίδης (αποκλειστής K_{ATP} κατηγορίας SUR) μπλόκαρε, ενώ η χορήγηση διαζοξίδης (ενεργοποιητής καναλιού K_{ATP}) μιμήθηκε την ενδοθηλιακή ισχαιμική προετοιμασία (preconditioning) σε ανθρώπους (293). Πριν από ένα ισχαιμικό συμβάν, οι δίαυλοι K_{ATP} μεσολαβούν στην ισχαιμική προετοιμασία του

ενδοθηλίου και κατά τη διάρκεια ενός συμβάντος ισχαιμίας. Η ενεργοποίηση του διαύλου K_{ATP} των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων μπορεί να είναι ευνοϊκή καθώς η αγγειοδιαστολή θα μπορούσε να αυξήσει την αιμάτωση στον ιστό και να είναι θεραπευτική. Σε παθολογικές καταστάσεις όπως η υπέρταση (ένας παράγοντας κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου), η απόκριση αγγειοδιαστολής στα κανάλια K_{ATP} εξασθενεί σε μεγάλες εγκεφαλικές αρτηρίες και μικρά αγγεία (όπως και με τον αποκλεισμό καναλιών K_{ATP}) και μπορεί να προδιαθέσει τον εγκέφαλο σε ισχαιμία και εγκεφαλικό. Επομένως, ο αποκλεισμός των αγγειακών καναλιών K_{ATP} μπορεί να επιδεινώσει την υπέρταση και να μειώσει τη ροή του αίματος που μπορεί να προδιαθέσει τους ιστούς σε μεγαλύτερα εμφράγματα σε περίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου (294).

Η νευροπροστατευτική δράση των διαύλων K_{ATP} έχει μελετηθεί ιδιαίτερα στους διαβητικούς ασθενείς. Η χρήση σουλφονουλουρίας μπορεί να επιδεινώσει την εγκεφαλική βλάβη που προκαλείται από ισχαιμία. Στο παγκρεατικό β κύτταρο, τα κανάλια K_{ATP} χρησιμεύουν ως μεταβολικός αισθητήρας στον μεταβολισμό της μεταγευματικής γλυκόζης. Το κλείσιμο των καναλιών K_{ATP} αποπολώνει την κυτταρική μεμβράνη, ενεργοποιεί τα τασοεξαρτώμενα κανάλια ασβεστίου και έτσι οδηγεί σε απελευθέρωση ινσουλίνης. Στους διαβητικούς ασθενείς, οι σουλφονουλουρίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον αποκλεισμό των καναλιών K_{ATP} και την αύξηση της απελευθέρωσης ινσουλίνης. Σε έναν ισχαιμικό νευρώνα, η μείωση της αναλογίας ATP/ADP ανοίγει κανάλια K_{ATP} , μειώνοντας το δυναμικό της μεμβράνης και σταθεροποιώντας τη μεμβράνη, μειώνοντας έτσι την κυτταρική διεγερτική τοξικότητα. Με άλλα λόγια, το άνοιγμα των καναλιών K_{ATP} είναι νευροπροστατευτικό. Στους διαβητικούς ασθενείς που χρησιμοποιούν σουλφονουλουρίες, καταργούνται οι νευροπροστατευτικές επιδράσεις των καναλιών K_{ATP} , όπως φαίνεται σχηματικά και στην εικόνα 34 (295).



Εικόνα 34. Η ανάδειξη των νευροπροστατευτικών επιδράσεων των καναλιών K_{ATP} στους διαβητικούς ασθενείς που χρησιμοποιούν σουλφονυλουρίες.

(Πηγή: Szeto V, Nai-hong Chen N, Sun H, Feng Z. The role of K_{ATP} channels in cerebral ischemic stroke and diabetes. *Acta Pharmacologica Sinica* 2018;39:683–69.)

Το αν τα νευροπροστατευτικά αποτελέσματα των ενεργοποιητών καναλιών K_{ATP} είναι μέσω νευρωνικών, γλοιακών ή αγγειακών καναλιών δεν είναι πλήρως κατανοητό. Επειδή τα γλοιακά κύτταρα και η αγγείωση παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του εγκεφαλικού επεισοδίου, η κατανόηση του ρόλου των καναλιών K_{ATP} στα νευρογλοιακά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα θα μπορούσε να εξηγήσει περαιτέρω τις επιβλαβείς επιδράσεις του αποκλεισμού καναλιών K_{ATP} στο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και των νευροπροστατευτικών αποτελεσμάτων της ενεργοποίησης (295).

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η αξιολόγηση της νευροπροστατευτικής επίδρασης της απρικαλίνης, ενός παράγοντα που έχει δράση αγωνιστή των διαύλων K_{ATP} , στην ισχαιμική βλάβη του νωτιαίου μυελού κατά την διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής σε ζωικό μοντέλο κονίκλων.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

11. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο αποκλεισμός της αορτής, χρησιμοποιείται στις επεμβάσεις αντικατάστασης των θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων. Ο αποκλεισμός της αορτής είναι η κύρια αιτία της ισχαιμίας των οργάνων που βρίσκονται απώτερα του αποκλεισμού. Από αυτά τα όργανα το πιο ευαίσθητο στην ισχαιμία είναι ο νωτιαίος μυελός. Η αναφερόμενη εμφάνιση νευρολογικής βλάβης (παραπληγία/παραπάρεση) μετά από τέτοιες επεμβάσεις κυμαίνεται από 5-14%, ιδιαίτερα στις επεμβάσεις αντικαταστάσεως θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων τύπου II. Πολλές μέθοδοι, τόσο φαρμακολογικές όσο και μηχανικές, έχουν δοκιμαστεί σε πειραματικό αλλά και κλινικό επίπεδο στην προστασία του νωτιαίου μυελού, αλλά καμία μόνη της δεν έχει καταφέρει να παρουσιάσει ακόμα ολοκληρωτική προστασία.

Πρόσφατα μελέτες σε πειραματικά μοντέλα μικρών ζώων κατέδειξαν μία ευεργετική επίδραση της ισχαιμικής προπόνησης (ischemic preconditioning - IPC) στην προστασία του νωτιαίου μυελού. Το IPC συνίσταται σε έναν ενδογενή κυτταρικό προστατευτικό μηχανισμό, ο οποίος έχει βρεθεί ότι είναι ένα διφασικό φαινόμενο με μία πρώιμη και μία όψιμη φάση προστασίας. Ένας από τους μηχανισμούς προστασίας που επιστρατεύεται από το IPC είναι η ενεργοποίηση των καναλιών καλίου (K^+ -ATP channels). Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που δείχνουν ότι η ενεργοποίηση των καναλιών καλίου στους νευρώνες προστατεύει από τη βλάβη της ισχαιμίας / επαναιμάτωσης.

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η διερεύνηση της δράσης της φαρμακευτικής ουσίας arkalim στη βλάβη του νωτιαίου μυελού μετά από αποκλεισμό της κοιλιακής αορτής σε ένα πειραματικό μοντέλο κονίκλων με παρακολούθηση των πειραματόζων για 7 ημέρες μετεγχειρητικά. Σε πρώτη φάση διερευνάται η δράση του φαρμάκου στην κλινική νευρολογική εικόνα των πειραματόζων και στην ανάλυση των ιστολογικών δεδομένων με έμφαση στην τόσο στην εμφάνιση φλεγμονής, όσο και στον αριθμό και τη βιωσιμότητα των κινητικών νευρώνων της οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού. Σε δεύτερη φάση μελετάται το φαινόμενο της απόπτωσης, ο ρόλος της στην εμφάνιση

της βλάβης του νωτιαίου μυελού και η επίδραση της φαρμακευτικής ουσίας aprikalim στην απόπτωση του νωτιαίου μυελού. Τέλος, με ανοσοϊστοχημική ιστολογική ανάλυση μελετάται η έκφραση των τριών ισομορφών της συνθάσης του νιτρικού οξέος (nitric oxide synthase – NOS), δηλαδή της ενδοθηλιακής, της νευρογενούς και της επαγόμενης ισομορφής στη βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης του νωτιαίου μυελού καθώς και μετά τη χορήγηση της φαρμακευτικής ουσίας aprikalim.

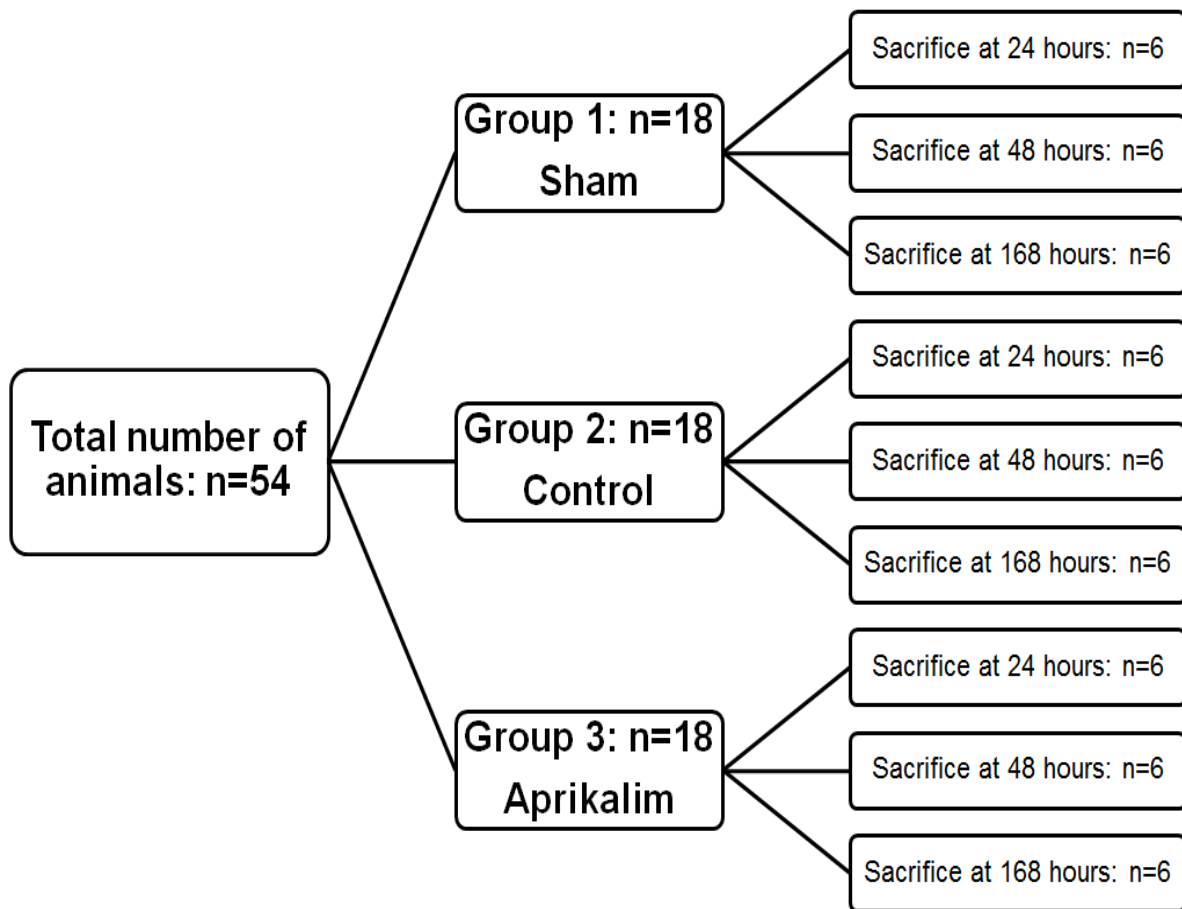
12. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

12.1. Πειραματόζωα

Για την πραγματοποίηση αυτής της διδακτορικής διατριβής χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 54 κόνικλοι ανεξαρτήτως φύλου. Όλα τα πειραματόζωα ζύγιζαν από 3.0 έως 33.5 kg κι έτυχαν φροντίδας σύμφωνα με τις «Οδηγίες για τη φροντίδα και τη χρησιμοποίηση των πειραματόζωων» έτσι όπως έχει δημοσιευτεί από το National Institute of Health 5377-3, (Washington: National Academy Press; 1996) και το πειραματικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Υγειονομική υπηρεσία της Νομαρχίας Αττικής. Τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν στο πειραματικό χειρουργείο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΤΤΙΚΟΝ και οι ιστολογικές και ανοσοϊστοχημικές μελέτες στο εργαστήριο της έδρας της ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ.

Τα 54 πειραματόζωα χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες ως εξής: Στην ομάδα 1 (n=18) τα πειραματόζωα υποβλήθηκαν σε ψευδή επέμβαση. Στην ομάδα 2 (n=18) τα πειραματόζωα υποβλήθηκαν σε αποκλεισμό της κοιλιακής αορτής κάτω από το επίπεδο έκφυσης των νεφρικών αρτηριών για 30 λεπτά σε φυσιολογική θερμοκρασία σώματος. Τέλος στην ομάδα 3 (n=18) χορηγήθηκε ενδοφλέβια η φαρμακευτική ουσία aprikalim σε δόση 100μg/kg 15 λεπτά πριν από τον αποκλεισμό της κοιλιακής αορτής

για 30 λεπτά σε φυσιολογική θερμοκρασία σώματος. Οι ομάδες των πειραματόζωων και τα χαρακτηριστικά τους παρουσιάζονται σχηματικά στην παρακάτω εικόνα:



Εικόνα 35. Το διάγραμμα δείχνει την κατανομή των πειραματόζωων της διδακτορικής διατριβής. Δεκαοκτώ πειραματόζωα χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μία από τις 3 ομάδες και 6 πειραματόζωα από κάθε ομάδα θυσιάστηκαν στις 24, 48 και 168 ώρες μετά την επέμβαση.

12.2. Πειραματικό μοντέλο και πειραματικό πρωτόκολλο

Το πειραματικό πρωτόκολλο είχε ως εξής: όλα τα πειραματόζωα αφέθηκαν νηστικά 12 ώρες πριν από την επέμβαση. Στους κόνικλους χορηγήθηκε αναισθησία με xylazine (4 mg/kg) και ketamine hydrochloride (50 mg/kg), ενώ η αντιβιοτική προφύλαξη έγινε με τη χορήγηση ενδομυϊκά gentamycin sulphate (1 mg/kg). Τα πειραματόζωα αφέθηκαν να αναπνέουν αυτόματα μέσω μιας μάσκας χορηγησης

100% O₂. Η μερική πίεση οξυγόνου διατηρήθηκε >100 mmHg, η μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα μεταξύ 35 και 45 mmHg και το pH εντός φυσιολογικών ορίων, όπως αυτά προέκυπταν από τακτές αναλύσεις αερίων αίματος. Όλα τα πειραματόζωα τοποθετήθηκαν πάνω σε μία θερμαινόμενη κουβέρτα και η θερμοκρασία του ορθού διατηρήθηκε μεταξύ 38.0 και 39.5 °C, η οποία είναι η φυσιολογική θερμοκρασία σώματος των κόνικλων. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα καταγραφόταν συνεχώς μέσω ηλεκτροδίων τύπου βελόνας. Τα πειραματόζωα δεν διασωληνώθηκαν και η αναισθησία διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια του πειράματος με την ενδοφλέβια χορήγηση xylazine (2.5 mg/kg) όταν αυτό χρειάστηκε.

Κάτω από αποστειρωμένες συνθήκες τοποθετήθηκαν φλεβοκαθετήρες στη μέση αρτηρία του ωτός καθώς και στη δεξιά μηριαία αρτηρία μετά από χειρουργική παρασκευή με σκοπό την παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης εγγύς και άπω του αποκλεισμού της κοιλιακής αορτής.

Κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής και 1 ώρα μετά την αποκατάσταση της αιματικής ροής η καρδιακή συχνότητα, η αρτηριακή πίεση (εγγύς, η αρτηριακή πίεση στο απομονωμένο τμήμα της αορτής και άπω του αποκλεισμού) και η θερμοκρασία του ορθού καταγράφονταν κάθε 5 λεπτά. Μετά την άρση του αποκλεισμού της αορτής (σε όλες τις ομάδες εκτός από τις ομάδες της ψευδούς επέμβασης) όλα τα πειραματόζωα ανένηψαν με τη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών (Ringers Lactate) και την χορήγηση αυτόλογου αίματος. Διπτανθρακικό νάτριο (1 mEq/Kg) χορηγήθηκε για την αναπλήρωση του ελλείμματος βάσης και η αρτηριακή πίεση αποκαταστάθηκε με τη χορήγηση phenylephrine hydrochloride (0.1-0.2 mg σε bolus εγχύσεις κατά τη διάρκεια των πρώτων λεπτών μετά την άρση του αποκλεισμού της αορτής). Μετά από 60 λεπτά επαναιμάτωσης όλα τα πειραματόζωα ήταν αιμοδυναμικά σταθερά χωρίς να χρειάζεται να τους χορηγηθούν υγρά ή φάρμακα. Όλοι οι καθετήρες αφαιρέθηκαν από τα αγγεία και τα τραύματα συγκλείστηκαν κατά στρώματα σύμφωνα με την ανατομία της περιοχής. Όταν τα πειραματόζωα ανέπνεαν αυτόματα και ήταν ικανοποιητικός ο κορεσμός και τα αέρια αίματος, σταματούσε η χορήγηση οξυγόνου και αφαιρούνταν η μάσκα και τους χορηγήθηκε ενδοφλέβια άλλη μία δόση gentamicin sulfate (1 mg/Kg). Τελικά τα πειραματόζωα τοποθετήθηκαν στα κλουβιά τους για παρακολούθηση 7 ημερών.

Τα πειραματόζωα που ανήκαν στις ομάδες της ψευδούς επέμβασης υποβλήθηκαν στην παραπάνω διαδικασία αλλά δεν εφαρμόστηκε αποκλεισμός της αορτής με τις ειδικές πλαστικές μικρολαβίδες [bulldogs] όπως συνέβει στις υπόλοιπες ομάδες. Ο αποκλεισμός εφαρμόστηκε κεντρικά στην κοιλιακή αορτή αμέσως κάτωθεν της εκφύσεως των νεφρικών αρτηριών και περιφερικά αμέσως μετά τον διχασμό της, στις κοινές λαγόνιες, ξεχωριστά.

12.3. Μετρήσεις – Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων

Οι μετρήσεις που έγιναν για την αξιολόγηση της ισχαιμίας του νωτιαίου μυελού αφορούσαν στην κλινική νευρολογική εκτίμηση των πειραματόζωων καθώς και στην ιστολογική και ανοσοϊστοχημική εξέταση του νωτιαίου μυελού ως εξής:

Νευρολογική εκτίμηση: Στις 24, 48 και 168 ώρες μετά το τέλος του πειράματος όλα τα πειραματόζωα εκτιμήθηκαν από έναν ανεξάρτητο παρατηρητή σύμφωνα με την τροποποιημένη κλίμακα του Tarlov. (Tarlov IM 147) (0: σπαστική παραπληγία και καθόλου κινητικότητα των κάτω άκρων, 1: σπαστική παραπληγία και μικρή κινητικότητα των κάτω άκρων, 2: εμφανής κινητικότητα των κάτω άκρων, το πειραματόζωο στέκεται όρθιο με βοήθεια, 3: το πειραματόζωο στέκεται όρθιο χωρίς βοήθεια, 4: μπορεί να πηδάει αδύναμα και 5: περπατάει και πηδάει κανονικά).

Ιστολογική μελέτη: Όλα τα πειραματόζωα θυσιάστηκαν στις 120 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος με μία ενδοφλέβια υψηλή δόση sodium pentobarbital και αμέσως ελήφθησαν τμήματα νωτιαίου μυελού για ιστολογική εξέταση στο οπτικό μικροσκόπιο (εικόνα 2-7). Οι κατώτερες θωρακικές μοίρες και ολόκληρες οι οσφυϊκές μοίρες των νωτιαίων μυελών μονιμοποιήθηκαν σε διάλυμα φορμόλης 10% για 120 ώρες πριν τοποθετηθούν σε μπλοκ παραφίνης για κόψιμο. Τρεις αντιπροσωπευτικές τομές πάχους 7 μm πάρθηκαν από κάθε πειραματόζωο στο επίπεδο του Ο1 σπονδύλου και η χρώση τους έγινε με αιματοξυλίνη και ηωσίνη. Ένας παθολογοανατόμος, ο οποίος δεν ήξερε τη νευρολογική εικόνα των πειραματόζωων εξέτασε τις τομές στο οπτικό μικροσκόπιο και μέτρησε το συνολικό αριθμό των κινητικών νευρώνων στο μισό της φαιάς ουσίας της κάθε τομής. Επίσης, ο βαθμός της φλεγμονώδους διήθησης βαθμολογήθηκε από 0-4 (πολύ υψηλός βαθμός φλεγμονής

με πολύ μεγάλη αγγείωση και υπεραιμία: βαθμός 0, υψηλός βαθμός φλεγμονής με μεγάλη αγγείωση και υπεραιμία: βαθμός 1, μέτριος βαθμός φλεγμονής με μέτρια αγγείωση και με ή χωρίς υπεραιμία : βαθμός 2, μικρός βαθμός φλεγμονής με μέτρια αγγείωση και με ή χωρίς υπεραιμία: βαθμός 3 και καθόλου φλεγμονή με κανονική αγγείωση χωρίς υπεραιμία: βαθμός 4).

Στατιστική ανάλυση: Τα δεδομένα απεικονίζονται ως μέσος όρος \pm διακύμανση του μέσου όρου ή μέσος όρος \pm σφάλμα του μέσου όρου, όπως αναφέρεται σε κάθε πίνακα. Η στατιστική εκτίμηση έγινε με τη χρήση του One-Way ANOVA test και post-hoc Tukey HSD test για τη σύγκριση των πειραματικών μεταβλητών μεταξύ των διαφόρων ομάδων. Η σύγκριση των πειραματικών δεδομένων μέσα στην ίδια ομάδα έγινε με το Paired-Samples t test και μεταξύ δύο διαφορετικών ομάδων με το Independent-Samples t test. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων στις τιμές Tarlov, στη βαθμολόγηση των νευρώνων και στο βαθμό φλεγμονής αναλύθηκε με το μη παραμετρικό στατιστικό Kruskal-Wallis test, ενώ η σύγκριση δύο διαφορετικών ομάδων έγινε με το Mann-Whitney U test, και τέλος η σύγκριση μιας παραμέτρου μέσα στην ίδια ομάδα έγινε με το Wilcoxon test. Το επίπεδο σημαντικότητας P θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό όταν είχε τιμή <0.05 . Όλα τα στατιστικά test έγιναν με το πρόγραμμα SPSS 11.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill) και όλες οι τιμές P ήταν two-tailed. Στην παρούσα μελέτη θεωρήθηκε ότι ένας αριθμός 6-8 πειραματόζων σε κάθε ομάδα που έλαβε θεραπευτική αγωγή ή αποκλεισμό της αορτής χωρίς θεραπευτική αγωγή ήταν αρκετός για την εξαγωγή των όποιων συμπερασμάτων δεδομένου ότι οι διαφορές που επρόκειτο να αναλυθούν αναμενόταν να είναι πολύ μεγάλες μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων ($>50\%$). Συνεπώς δεν θεωρήθηκε σκόπιμο να γίνει ανάλυση της στατιστικής ισχύος (power analysis) της μελέτης.

13. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

13.1. Αιμοδυναμικές μετρήσεις

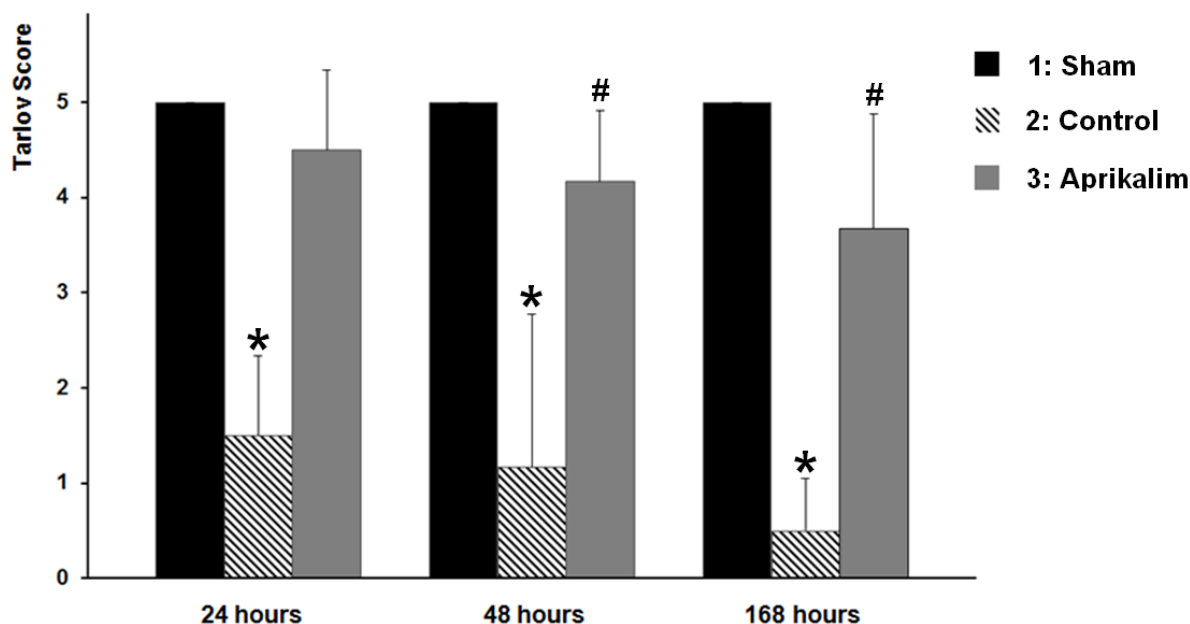
Τα πειραματόζωα και των 3 ομάδων δεν διέφεραν όσον αφορά στις τιμές των αερίων του αρτηριακού αίματος. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 3 ομάδων στις παραμέτρους της μέσης αρτηριακής πίεσης εγγύς και άπω, του καρδιακού ρυθμού και της θερμοκρασίας του ορθού πριν από τον αποκλεισμό της αορτής και κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης μετά την άρση του αποκλεισμού της αορτής. Κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής μόνο η άπω μέση αρτηριακή πίεση ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη στις ομάδες 2 και 3 σε σύγκριση με την ομάδα 1 όπως φαίνεται στον πίνακα 11 που ακολουθεί.

	Baseline				Aortic Cross-Clamping				Reperfusion			
	Prox. MAP	Dist. MAP	Temp. °C	HR	Prox. MAP	Dist. MAP	Temp. °C	HR	Prox. MAP	Dist. MAP	Temp. °C	HR
Group 1 (n=18) (sham operation)	79±4	80±4	39.0±0.2	193±17	79±1	80±2	38.9±0.	192±17	79±2	80±3	39.0±0.2	190±15
Group 2 (n=18) (30 min SCI)	78±4	79±3	39.0±0.2	191±15	80±2	10±1	39.0±0.1	192±16	78±3	78±3	39.0±0.2	191±19
Group 3 (n=18) (30 min SCI + Aprikalim)	78±3	79±3	39.0±0.2	184±13	79±3	10±1	38.9±0.2	189±14	78±3	78±3	39.0±0.2	187±18
P-value	0.651	0.484	0.487	0.198	0.321	<0.001	0.213	0.770	0.352	0.318	0.291	0.754

Πίνακας 11. Μέση αρτηριακή πίεση (MAP) εγγύς και άπω εκφρασμένη σε mmHg, θερμοκρασία ορθού σε °C και καρδιακή συχνότητα σε χτύπους ανά λεπτό πριν τον αποκλεισμό, κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού και κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος ± διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το One-Way ANOVA test. (SCI: spinal cord ischemia).

13.2. Κλινική νευρολογική αξιολόγηση

Τα αποτελέσματα κλινικής νευρολογικής αξιολόγησης των πειραματόζων φαίνονται στην εικόνα 28. Όλα τα πειραματόζωα της ομάδας 1 είχαν φυσιολογική νευρολογική κατάσταση φυσιολογική νευρολογική κατάσταση (Tarlon score 5) στις 24, 48 και 120 ώρες (διάμεσο Tarlon score 5 και IQR=0). Στην ομάδα το 2 μέσο Tarlon score ήταν 1.50 ± 0.84 , 1.17 ± 1.60 και 0.50 ± 0.55 στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα (διάμεσο Tarlon score 2 IQR=2, 0.5 IQR=4 και 0.5 IQR=1 στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα). Στην ομάδα 3 το μέσο Tarlon score ήταν 4.50 ± 0.84 , 4.17 ± 0.75 και 3.67 ± 1.21 στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα (διάμεσο Tarlon score 5 IQR=2, 4 IQR=2 και 3.5 IQR=3 στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα). Οι διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές και στις τρεις χρονικές περιόδους αξιολόγησης ($P < 0.001$, Kruskal-Wallis test). Τα πειραματόζωα της ομάδας 3 (aprikalim) είχαν στατιστικά σημαντικά καλύτερη νευρολογική κατάσταση σε σύγκριση με την ομάδα 2 (30 λεπτά ισχαιμία του νωτιαίου μυελού σε φυσιολογική θερμοκρασία σώματος) και στις τρεις χρονικές περιόδους ($P = 0.003$, $P = 0.011$ και $P = 0.003$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα σύμφωνα με το Mann-Whitney U test το οποίο διορθώθηκε με τη μέθοδο Bonferroni). Τα πειραματόζωα της ομάδας 3 (aprikalim) είχαν στατιστικά σημαντικά χειρότερη νευρολογική κατάσταση σε σύγκριση με την ομάδα 1 (ψευδής επέμβαση) στις 48 και 168 ώρες ($P = 0.140$, $P = 0.021$ και $P = 0.022$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα σύμφωνα με το Mann-Whitney U test το οποίο διορθώθηκε με τη μέθοδο Bonferroni). Παρατηρήθηκε μία επιδείνωση του μέσου και διάμεσου Tarlon score στις ομάδες 2 και 3 όταν συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα στις 24 και 168 ώρες, παρόλα αυτά αυτή η επιδείνωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($P = 0.065$ και $P = 0.240$ αντίστοιχα σύμφωνα με το Mann-Whitney U test το οποίο διορθώθηκε με τη μέθοδο Bonferroni).



Εικόνα 36. Κλινική νευρολογική κατάσταση σύμφωνα με την κλίμακα του Tarlov στις 24, 48 και 168 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος στις ομάδες 1, 2 και 3. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος \pm διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το μη παραμετρικό Kruskal-Wallis test. Η post hoc ανάλυση έγινε με το Mann-Whitney U test το οποίο διορθώθηκε με τη μέθοδο κατά Bonferroni. (* $P < 0.025$ σε σύγκριση με την ομάδα 3 και # $P < 0.025$ σε σύγκριση με την ομάδα 1).

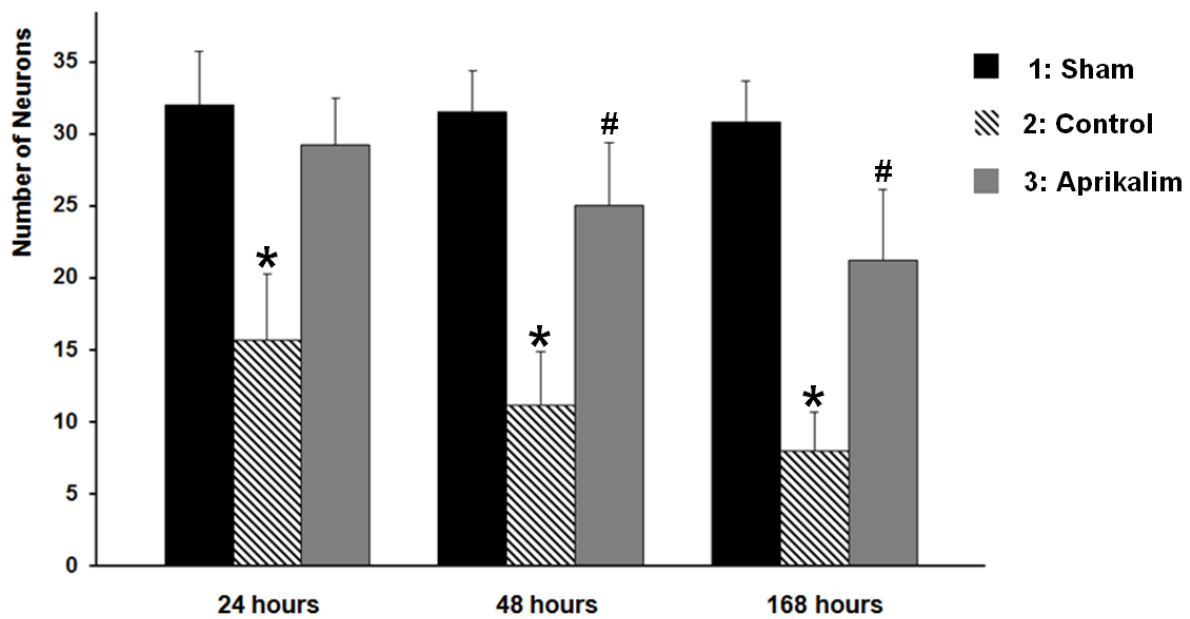
13.2. Ιστολογική αξιολόγηση

Τα αποτελέσματα της μέτρησης των κινητικών νευρώνων και του ιστολογικού score απεικονίζονται στις εικόνες 29 και 30 αντίστοιχα. Τα πειραματόζωα της ομάδας 1 είχαν τους μεγαλύτερους αριθμούς κινητικών νευρώνων και στις τρεις χρονικές περιόδους αξιολόγησης (32 ± 3.7 στις 24 ώρες, 31.5 ± 2.9 στις 48 ώρες και 30.8 ± 2.9 στις 168 ώρες) (διάμεσες τιμές 31 IQR=9 στις 24 ώρες, 31.5 IQR=8 στις 48 ώρες και 30.5 IQR=8 στις 168 ώρες) σε σύγκριση με την ομάδα 2 (15.7 ± 4.6 στις 24 ώρες, 11.2 ± 3.7 στις 48 ώρες και 8.0 ± 2.7 στις 168 ώρες) (διάμεσες τιμές 16 IQR=11 στις 24 ώρες, 11 IQR=10 στις 48 ώρες και 8.5 IQR=8 στις 168 ώρες) και την ομάδα 3 (29.2 ± 3.3 στις 24 ώρες,

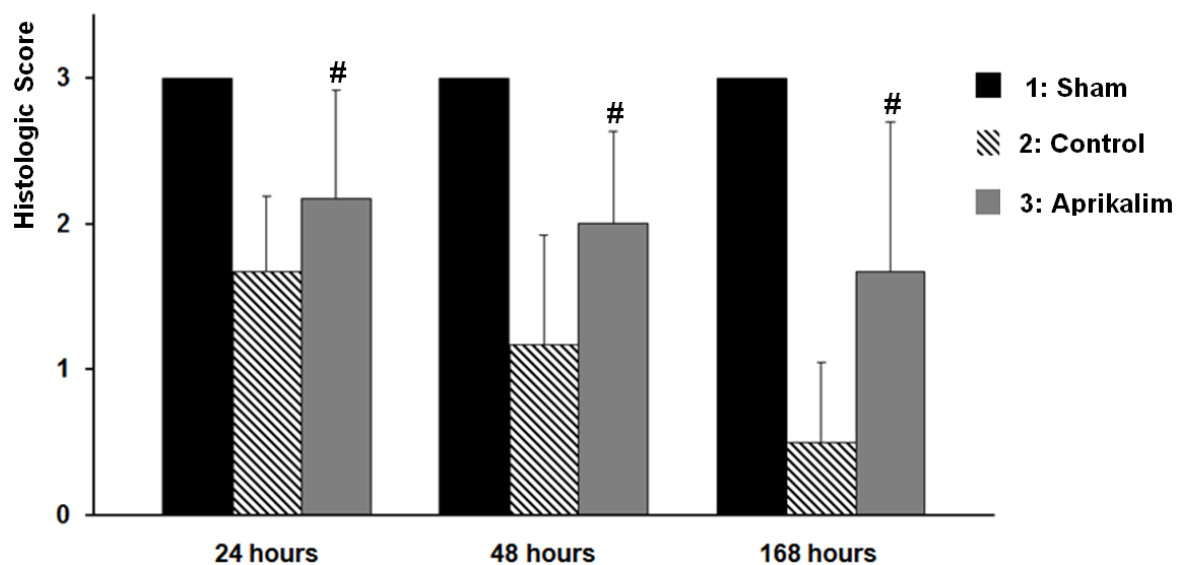
25.0±4.4 στις 48 ώρες και 21.2±4.9 στις 168 ώρες) (διάμεσες τιμές 29.5 IQR=9 στις 24 ώρες, 24 IQR=12 στις 48 ώρες και 19.5 IQR=13 στις 168 ώρες) ($P<0.001$ και στις τρεις χρονικές περιόδους αξιολόγησης σύμφωνα με το One-way analysis of variance test). Τα πειραματόζωα της ομάδας 3 (aprikalim) είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερους αριθμούς κινητικών νευρώνων σε σύγκριση με την ομάδα 2 (30 λεπτά ισχαιμία του νωτιαίου μυελού σε φυσιολογική θερμοκρασία σώματος) και στις τρεις χρονικές περιόδους ($P<0.001$ και για τις τρεις σύμφωνα με το Tukey honestly significant difference test). Τα πειραματόζωα της ομάδας 3 (aprikalim) είχαν στατιστικά σημαντικά μικρότερους αριθμούς κινητικών νευρώνων σε σύγκριση με την ομάδα 1 (ψευδής επέμβαση) στις 48 και 168 ώρες ($P=0.439$, $P=0.021$ και $P=0.001$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα σύμφωνα με το Tukey honestly significant difference test). Παρατηρήθηκε μία μείωση του μέσου αριθμού κινητικών νευρώνων στις ομάδες 2 και 3 όταν συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα στις 24 και 168 ώρες, διαφορές οι οποίες ήταν στατιστικά σημαντικές ($P=0.007$ και $P=0.014$ αντίστοιχα σύμφωνα με το Tukey honestly significant difference test).

Όλα τα πειραματόζωα της ομάδας 1 είχαν φυσιολογικό ιστολογικό score (score 3) στις 24, 48 και 120 ώρες (διάμεσο score 3 και IQR=0). Στην ομάδα 2 το μέσο ιστολογικό score ήταν 1.67 ± 0.52 , 1.17 ± 0.75 και 0.50 ± 0.55 στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα (διάμεσο score 2 IQR=1, 1 IQR=2 και 0.5 IQR=1 στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα). Στην ομάδα 3 μέσο ιστολογικό score ήταν 2.17 ± 0.75 , 2.00 ± 0.63 και 1.67 ± 1.03 στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα (διάμεσο score 2 IQR=2, 2 IQR=2 και 1 IQR=2 στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα). Οι διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές και στις τρεις χρονικές περιόδους αξιολόγησης ($P<0.001$, Kruskal-Wallis test). Τα πειραματόζωα της ομάδας 3 (aprikalim) είχαν καλύτερο ιστολογικό score σε σύγκριση με την ομάδα 2 (30 λεπτά ισχαιμία του νωτιαίου μυελού σε φυσιολογική θερμοκρασία σώματος) και στις τρεις χρονικές περιόδους, παρόλα αυτά αυτές οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($P=0.206$, $P=0.067$ και $P=0.030$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα σύμφωνα με το Mann-Whitney U test το οποίο διορθώθηκε με τη μέθοδο Bonferroni). Τα πειραματόζωα της ομάδας 3 (aprikalim) είχαν στατιστικά σημαντικά χειρότερη νευρολογική κατάσταση σε σύγκριση με την ομάδα 1 (ψευδής επέμβαση) και στις τρεις χρονικές περιόδους ($P=0.021$, $P=0.006$ και $P=0.019$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα σύμφωνα με το Mann-Whitney U test το οποίο διορθώθηκε με τη μέθοδο Bonferroni). Παρατηρήθηκε μία επιδείνωση του μέσου και διάμεσου

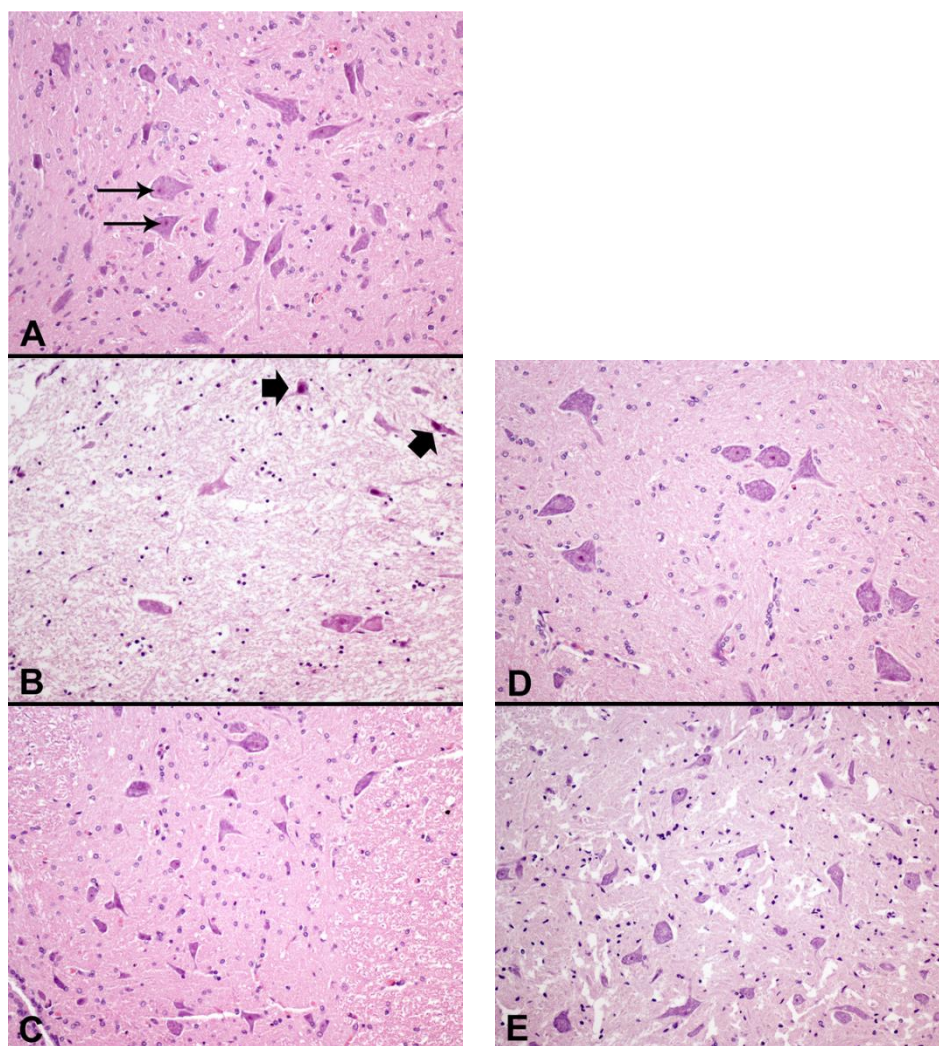
ιστολογικού score στις ομάδες 2 και 3 όταν συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα στις 24 και 168 ώρες, παρόλα αυτά αυτή η επιδείνωση ήταν στατιστικά σημαντική μόνο στην ομάδα 2 ($P=0.011$ σύμφωνα με το Mann-Whitney U test το οποίο διορθώθηκε με τη μέθοδο Bonferroni). Αντιπροσωπευτικές εικόνες από τομές της οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού και από τις τρεις ομάδες φαίνονται στην εικόνα 39.



Εικόνα 37. Απεικονίζεται ο αριθμός των κινητικών νευρώνων στη φαιά ουσία της οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού στις 24, 48 και 168 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος στις ομάδες 1, 2 και 3. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος \pm διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το *One-way analysis of variance test*. Η *post hoc* ανάλυση έγινε με το *Tukey honestly significant difference test*. (* $P<0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα 3 και # $P<0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα 1).



Εικόνα 38. Απεικονίζεται το ιστολογικό score της οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού στις 24, 48 και 168 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος στις ομάδες 1, 2 και 3. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος \pm διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το μη παραμετρικό Kruskal-Wallis test. Η post hoc ανάλυση έγινε με το Mann-Whitney U test το οποίο διορθώθηκε με τη μέθοδο κατά Bonferroni. (# $P < 0.025$ σε σύγκριση με την ομάδα 1).



Εικόνα 39. Αντιπροσωπευτικές φωτογραφίες από τομές οσφυϊκής μοίρας νωτιαίων μυελών με τη χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης. Οι εικόνες έχουν ως εξής: (A): ομάδα 1 στις 168 ώρες, (B): ομάδα 2 στις 168 ώρες, (C): ομάδα 3 στις 24 ώρες, (D): ομάδα 3 στις 48 ώρες και (E): ομάδα 3 στις 168 ώρες. Στην εικόνα (A) πολύ μεγάλη βιωσιμότητα των κινητικών νευρώνων με αξιοσημείωτη απεικόνιση της ουσίας Nissl και των πυρηνίων (λεπτά βέλη). Στην εικόνα (B) απεικονίζονται λιγότερα κύτταρα, μειωμένος αριθμός και χαμηλή βιωσιμότητα των κινητικών νευρώνων, ενώ απεικονίζονται πυκνωτικοί κινητικοί νευρώνες (παχιά βέλη) και διάμεσο οίδημα. Στην ομάδα 3 που χορηγήθηκε η φαρμακευτική ουσία *aprikalim*, 24 (A), 48 (B) και 168 (C) ώρες μετά από 30 λεπτά ισχαιμίας του νωτιαίου μυελού σε φυσιολογική θερμοκρασία σώματος απεικονίζεται διατήρηση του αριθμού των νευρώνων με μικρού βαθμού διάμεσο οίδημα. (Πραγματική μεγέθυνση x200).

13.3. Ανοσοϊστοχημική ανάλυση και ημιποσοτικός προσδιορισμός των Caspase-3, AIF, iNOS, eNOS and nNOS

Στην εικόνα 44 απεικονίζεται ένα παράδειγμα ανοσοϊστοχημικής μελέτης. Τα αποτελέσματα του ημι ποσοτικού προσδιορισμού της έκφρασης των Caspase-3, AIF, iNOS, eNOS και nNOS απεικονίζονται στις εικόνες που ακολουθούν.

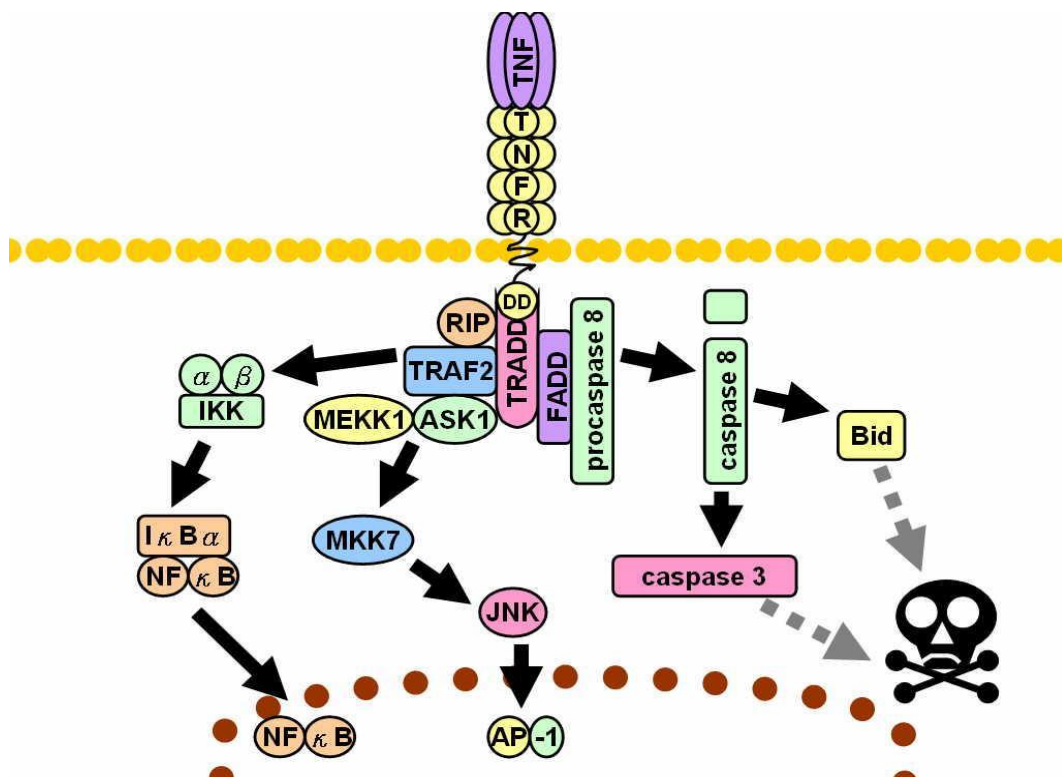
13.3.1. Κασπάση 3

Οι κασπάσες (**Caspases: cysteine-aspartic proteases, cysteine aspartases or cysteine-dependent aspartate-directed proteases**) είναι μια οικογένεια ενζύμων πρωτεάσης που παίζουν βασικούς ρόλους στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Ονομάζονται κασπάσες λόγω της ειδικής τους δράσης πρωτεάσης κυστεΐνης - μια κυστεΐνη στην ενεργή θέση της επιτίθεται νουκλεοφιλικά και διασπά μια πρωτεΐνη στόχο μόνο μετά από ένα υπόλειμμα ασπαρτικού οξέος. Από το 2009, υπάρχουν 12 επιβεβαιωμένες κασπάσες σε ανθρώπους και 10 σε ποντίκια, που εκτελούν μια ποικιλία κυτταρικών λειτουργιών. Ο ρόλος αυτών των ενζύμων στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο προσδιορίστηκε για πρώτη φορά το 1993, με τις λειτουργίες τους στην απόπτωση να χαρακτηρίζονται καλά. Αυτή είναι μια μορφή προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, που συμβαίνει ευρέως κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής για τη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης. Η ενεργοποίηση των κασπασών διασφαλίζει ότι τα κυτταρικά συστατικά αποικοδομούνται με ελεγχόμενο τρόπο, πραγματοποιώντας κυτταρικό θάνατο με ελάχιστη επίδραση στους γύρω ιστούς (296).

Η κασπάση-3 είναι μια πρωτεΐνη κασπάσης που αλληλεπιδρά με την κασπάση-8 και την κασπάση-9. Κωδικοποιείται από το γονίδιο CASP3. Η πρωτεΐνη CASP3 είναι μέλος της οικογένειας πρωτεασών κυστεΐνης-ασπαρτικού οξέος (297). Η διαδοχική ενεργοποίηση των κασπασών παίζει κεντρικό ρόλο στη φάση εκτέλεσης της κυτταρικής απόπτωσης. Οι κασπάσες υπάρχουν ως ανενεργά προένζυμα που υφίστανται πρωτεολυτική επεξεργασία σε συντηρημένα ασπαρτικά κατάλοιπα για να παράγουν δύο υπομονάδες, μεγάλες και μικρές, που διμερίζονται για να σχηματίσουν το ενεργό ένζυμο. Αυτή η πρωτεΐνη διασπά και ενεργοποιεί τις κασπάσες 6 και 7. και η ίδια η

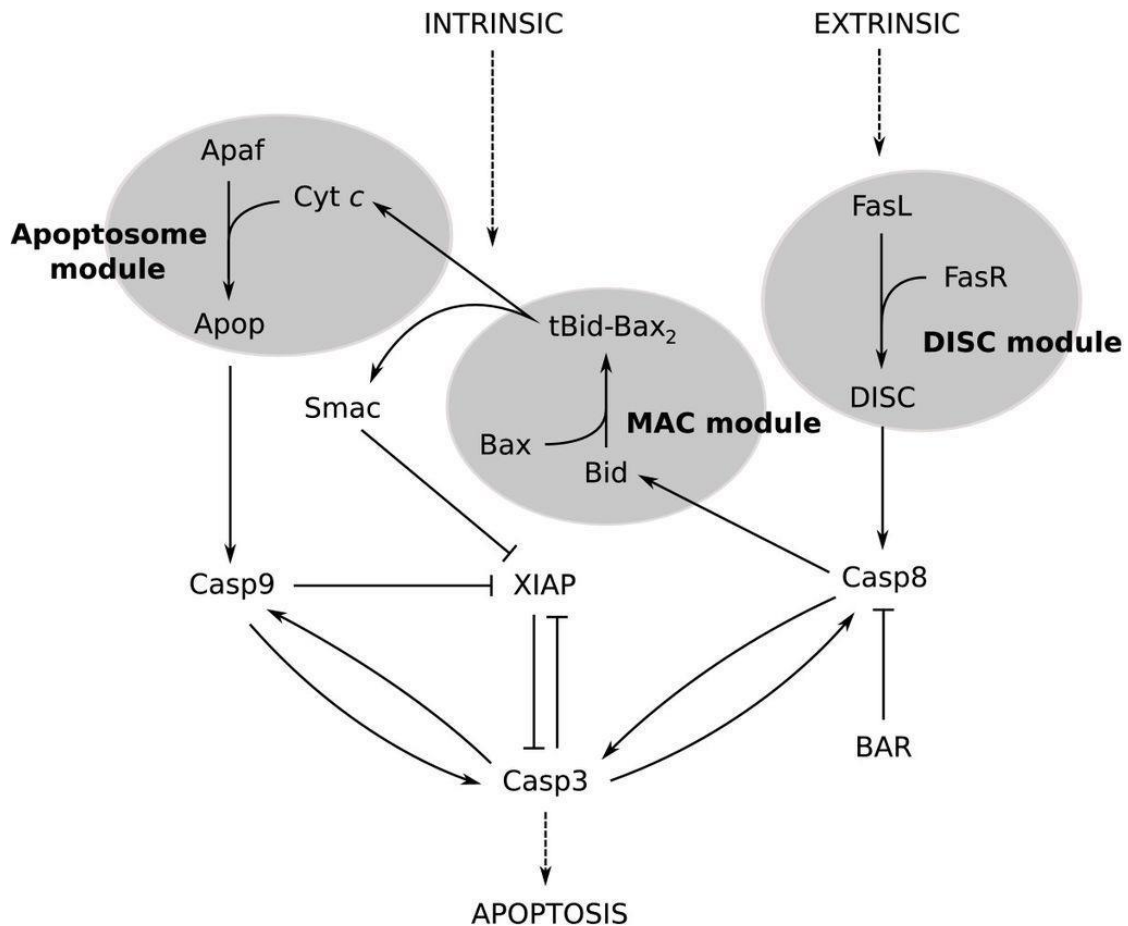
πρωτεΐνη υποβάλλεται σε επεξεργασία και ενεργοποιείται από τις κασπάσες 8, 9 και 10. Είναι η κυρίαρχη κασπάση που εμπλέκεται στη διάσπαση της πρόδρομης πρωτεΐνης αμυλοειδούς-βήτα 4A, η οποία σχετίζεται με νευρωνικό θάνατο στη νόσο του Αλτσχάιμερ (298).

Η καταλυτική θέση της κασπάσης-3 περιλαμβάνει την ομάδα σουλφουδρυλίου του Cys-163 και τον δακτύλιο ιμιδαζολίου του His-121. Το His-121 σταθεροποιεί την καρβονυλομάδα του βασικού υπολείμματος ασπαρτικού, ενώ το Cys-163 επιτίθεται για να διασπάσει τελικά τον πεπτιδικό δεσμό. Τα Cys-163 και Gly-238 λειτουργούν επίσης για τη σταθεροποίηση της τετραεδρικής μεταβατικής κατάστασης του συμπλόκου υποστρώματος-ενζύμου μέσω σύνδεσης υδρογόνου (299). In vitro, η κασπάση-3 έχει βρεθεί ότι προτιμά την αλληλουχία πεπτιδίων DEVDG (Asp-Glu-Val-Asp-Gly) με διάσπαση να εμφανίζεται στην καρβοξυ πλευρά του δεύτερου υπολείμματος ασπαρτικού οξέος (μεταξύ D και G). Το Caspase-3 είναι ενεργό σε ένα ευρύ εύρος pH που είναι ελαφρώς υψηλότερο (πιο βασικό) από ό, τι πολλές από τις άλλες κασπάσες του εκτελεστή. Αυτό το ευρύ φάσμα δείχνει ότι η κασπάση-3 θα είναι πλήρως ενεργή υπό φυσιολογικές και αποπτωτικές κυτταρικές συνθήκες (300, 301).



Εικόνα 40. Η συμμετοχή της κασπάσης 3 στο σηματοδοτικό μονοπάτι του TNF-R1.

(Πηγή: https://en.wikipedia.org/wiki/Caspase_3#/media/File:TNF_signaling.jpg)



Εικόνα 41. Τα μονοπάτια που οδηγούν στην ενεργοποίηση τη κασπάσης 3.

(Πηγή: Harrington HA, Ho KL, Ghosh S et al. Construction and analysis of a modular model of caspase activation in apoptosis. Theor Biol Med Model 2008;5:26.)

Η Κασπάση-3 ενεργοποιείται στο αποπτωτικό κύτταρο τόσο από εξωγενείς (συνδετήρες θανάτου) όσο και από ενδογενείς (μιτοχονδριακές) οδούς (302). Το χαρακτηριστικό ζυμογόνου της κασπάσης-3 είναι απαραίτητο διότι εάν δεν ρυθμιστεί, η δραστηριότητα της κασπάσης θα σκότωνε τα κύτταρα αδιακρίτως (303). Σαν εκτεταμένη κασπάση, το ζυμογόνο κασπάση-3 δεν έχει ουσιαστικά καμία δραστηριότητα έως ότου διασπάται από μια κασπάση έναρξης μετά την εμφάνιση αποπτωτικών συμβάντων σηματοδότησης (304). Ένα τέτοιο συμβάν σηματοδότησης είναι η εισαγωγή του γρανζύμου B, το οποίο μπορεί να ενεργοποιήσει τις αρχικές κασπάσες, σε κύτταρα που στοχεύουν για απόπτωση από τα φονικά T κύτταρα (305, 306). Αυτή η εξωγενής ενεργοποίηση στη συνέχεια ενεργοποιεί το χαρακτηριστικό καταρράκτη κασπάσης χαρακτηριστικό της αποπτωτικής οδού, στην οποία η

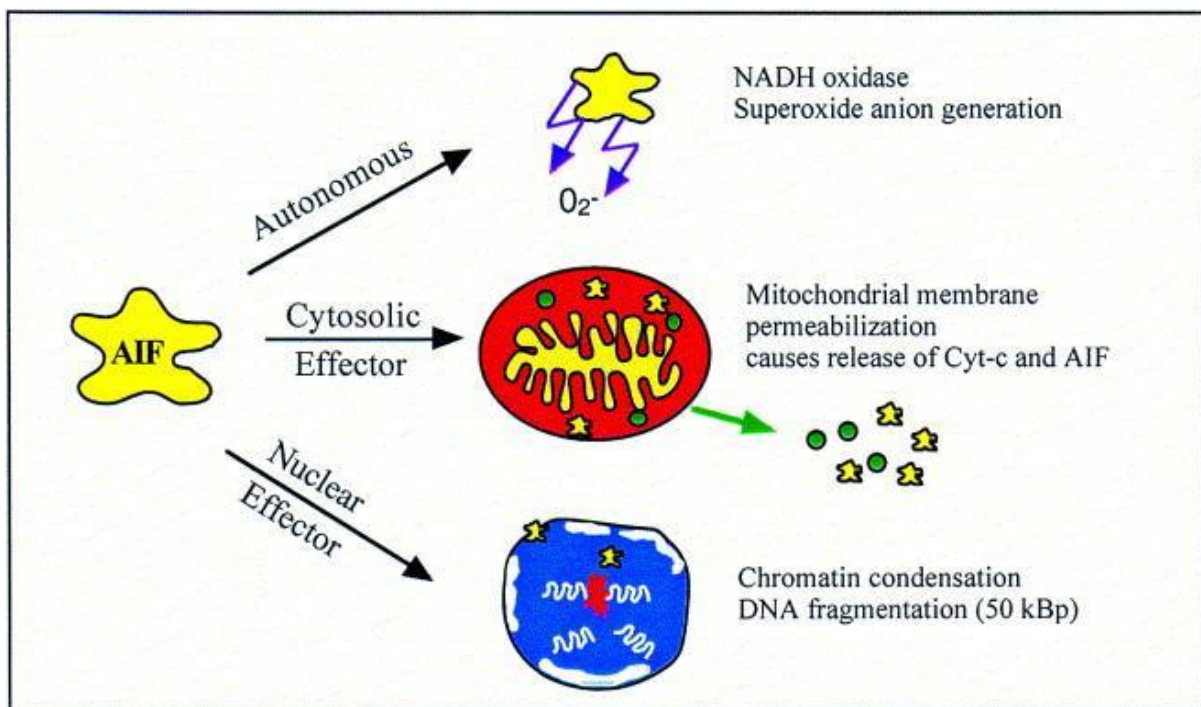
κασπάση-3 παίζει κυρίαρχο ρόλο. Στην εγγενή ενεργοποίηση, το κυτόχρωμα c από τα μιτοχόνδρια λειτουργεί σε συνδυασμό με την κασπάση-9, τον παράγοντα ενεργοποίησης απόπτωσης 1 (Apaf-1) και την ATP για την επεξεργασία της προκασπάσης-3. Αυτά τα μόρια είναι επαρκή για την ενεργοποίηση της κασπάσης-3 in vitro, αλλά άλλες ρυθμιστικές πρωτεΐνες είναι απαραίτητες in vivo. Έχει αποδειχθεί ότι το εκχύλισμα mangosteen (*Garcinia mangostana*) αναστέλλει την ενεργοποίηση της κασπάσης 3 σε ανθρώπινα νευρωνικά κύτταρα που έχουν υποστεί αγωγή με Β-αμυλοειδές (307, 308).

Ένα μέσο αναστολής της κασπάσης είναι μέσω της οικογένειας πρωτεϊνών IAP (αναστολέας της απόπτωσης), η οποία περιλαμβάνει τα c-IAP1, c-IAP2, XIAP και ML-IAP. Το XIAP δεσμεύει και αναστέλλει την αρχική κασπάση-9, η οποία εμπλέκεται άμεσα στην ενεργοποίηση της εκτεταμένης κασπάσης-3. Κατά τη διάρκεια του καταρράκτη της κασπάσης, ωστόσο, η κασπάση-3 λειτουργεί για να αναστέλλει τη δραστηριότητα XIAP με τη διάσπαση της κασπάσης-9 σε μια συγκεκριμένη θέση, εμποδίζοντας το XIAP να μπορεί να δεσμευτεί για να αναστείλει τη δραστηριότητα της κασπάσης-9 (307, 309).

13.3.2. Apoptosis-inducing factor (AIF)

Ο παράγοντας επαγωγής απόπτωσης εμπλέκεται στην έναρξη μιας ανεξάρτητης από κασπάση οδού απόπτωσης (θετικός εγγενής ρυθμιστής απόπτωσης) προκαλώντας τον κατακερματισμό του DNA και τη συμπύκνωση της χρωματίνης. Ο παράγοντας που προκαλεί απόπτωση είναι μια φλαβοπρωτεΐνη (310). Δρα επίσης ως οξειδάση NADH. Μια άλλη λειτουργία του AIF είναι η ρύθμιση της διαπερατότητας της μιτοχονδριακής μεμβράνης κατά την απόπτωση. Κανονικά βρίσκεται πίσω από την εξωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου και επομένως είναι απομονωμένο από τον πυρήνα. Ωστόσο, όταν το μιτοχόνδριο καταστρέφεται, μετακινείται στο κυτταρόπλασμα και στον πυρήνα. Η απενεργοποίηση του AIF οδηγεί σε αντίσταση των εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων στο θάνατο μετά την απόσυρση των αυξητικών παραγόντων που δείχνουν ότι εμπλέκεται στην απόπτωση (310, 311).

Ο AIF είναι μια πρωτεΐνη που ενεργοποιεί τη συμπύκνωση της χρωματίνης και τον κατακερματισμό του DNA σε ένα κύτταρο προκειμένου να προκαλέσει προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Η μιτοχονδριακή πρωτεΐνη AIF βρέθηκε να είναι ανεξάρτητη από την κασπάση τελεστής θανάτου που μπορεί να επιτρέψει σε ανεξάρτητους πυρήνες να υποστούν αποπτωτικές αλλαγές. Η διαδικασία ενεργοποίησης της απόπτωσης ξεκινά όταν το μιτοχόνδριο απελευθερώνει AIF, το οποίο εξέρχεται μέσω της μιτοχονδριακής μεμβράνης, εισέρχεται στο κυττόςόλιο και κινείται στον πυρήνα του κυττάρου, όπου σηματοδοτεί το κύτταρο να συμπυκνώσει τα χρωμοσώματά του και να κατακερματιστεί τα μόρια του DNA για να προετοιμαστεί για κυτταρικός θάνατος. Πρόσφατα, οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι η δραστηριότητα του AIF εξαρτάται από τον τύπο των κυττάρων, την αποπτωτική προσβολή και την ικανότητα δέσμευσης του DNA. Ο AIF παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων και στις μεταβολικές αντιδράσεις (312).

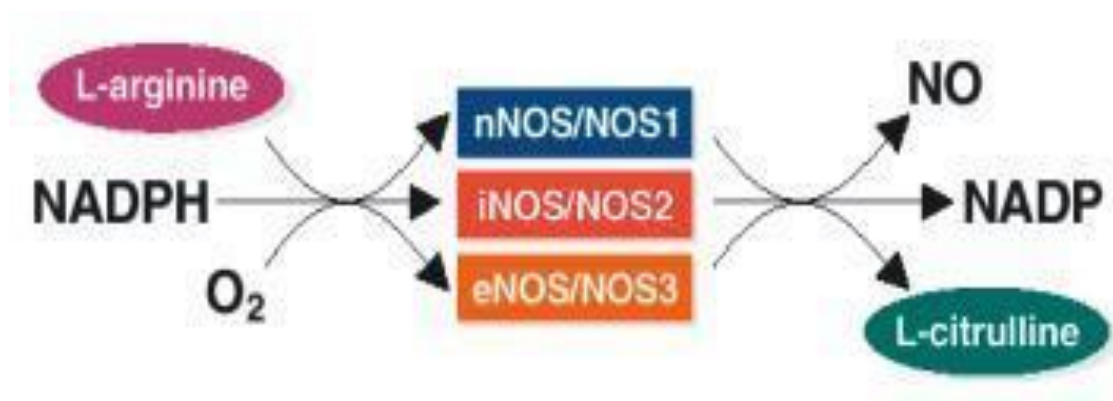


Εικόνα 42. Σχηματική απεικόνιση της δράσης του AIF.

(Πηγή: Cande C. et al. Apoptosis-inducing factor (AIF): a novel caspase-independent death effector released from mitochondria. *Biochimie* 2002; 84:215-222.)

13.3.3. Nitric oxide synthase (NOS)

Οι NOS είναι μια οικογένεια ενζύμων που καταλύουν την παραγωγή νιτρικού οξειδίου (NO) από την L-αργινίνη. Το NO είναι ένα σημαντικό μόριο κυτταρικής σηματοδότησης. Βοηθά στη διαμόρφωση του αγγειακού τόνου, της έκκρισης της ινσουλίνης, του τόνου των αεραγωγών και της περισταλτικότητας και εμπλέκεται στην αγγειογένεση και τη νευρική ανάπτυξη. Μπορεί να λειτουργήσει ως ανάδρομος νευροδιαβιβαστής. Το μονοξείδιο του αζώτου διαμεσολαβείται στα θηλαστικά από τα ελεγχόμενα με ασβέστιο-καλμοδουλίνη ισόενζυμα eNOS (ενδοθηλιακά NOS) και nNOS (νευρωνικά NOS). Το επαγωγίμο ισόμορφο, το iNOS, που εμπλέκεται στην ανοσοαπόκριση, δεσμεύει την καλμοδουλίνη σε φυσιολογικά σχετικές συγκεντρώσεις και παράγει NO ως μηχανισμό ανοσοαμυνασίας, καθώς το NO είναι ελεύθερη ρίζα με ένα ζεύγος ηλεκτρονίων. Είναι η εγγύς αιτία σηπτικού σοκ και μπορεί να λειτουργήσει σε αυτοάνοσες ασθένειες. Οι ισομορφές NOS καταλύουν άλλες διαρροές και παρενέργειες, όπως η παραγωγή υπεροξειδίων εις βάρος του NADPH. Ως τέτοια, αυτή η στοιχειομετρία δεν παρατηρείται γενικά και αντιστακλά τα τρία ηλεκτρόνια που παρέχονται ανά NO από το NADPH (313).



Εικόνα 43. Οι συνθετάσες νιτρικού οξειδίου καταλύουν την παραγωγή NO και L-κιτροουλίνης από ηλεκτρόνια που προέρχονται από L-αργινίνη, O₂ και NADPH.

(Πηγή: <https://www.rndsystems.com/resources/articles/nitric-oxide-synthases-nos>)

13.3.3.1. nNOS

Η νευρωνική NOS (nNOS) παράγει NO στον νευρικό ιστό τόσο στο κεντρικό όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Οι λειτουργίες του περιλαμβάνουν (314):

- Συναπτική πλαστικότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)
- Χαλάρωση των λείων μυών
- Κεντρική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης
- Αγγειοδιαστολή μέσω περιφερικών νεύρων

Το nNOS παίζει επίσης ρόλο στην επικοινωνία των κυττάρων και σχετίζεται με τις μεμβράνες του πλάσματος. Η δράση nNOS μπορεί να ανασταλεί από το NPA (N-προτυλ-L-αργινίνη). Αυτή η μορφή του ενζύμου αναστέλλεται ειδικά από την 7-μετρονιδαζόλη (315). Ο υποκυτταρικός εντοπισμός του nNOS στον σκελετικό μυ προκαλείται από την αγκύρωση του nNOS στη δυστροφίνη. Το nNOS περιέχει έναν επιπλέον τομέα N-terminal, τον τομέα PDZ (316). Το γονίδιο που κωδικοποιεί το nNOS βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12 (317).

13.3.3.2. iNOS

Σε αντίθεση με την κρίσιμη εξαρτώμενη από ασβέστιο ρύθμιση των συστατικών ενζύμων NOS (nNOS και eNOS), το iNOS έχει περιγραφεί ως μη ευαίσθητο στο ασβέστιο, πιθανότατα λόγω της στενής μη ομοιοπολικής αλληλεπίδρασης με την καλμοδουλίνη (CaM) και Ca^{2+} . Το γονίδιο που κωδικοποιεί το iNOS βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17. Ενώ τα στοιχεία για την «βασική» έκφραση iNOS ήταν αόριστα, η εξαρτώμενη από IRF1 και NF-κB ενεργοποίηση του επαγωγίμου προωθητή NOS υποστηρίζει μια διέγερση που προκαλείται από φλεγμονή αυτής της μεταγραφής. Το iNOS παράγει μεγάλες ποσότητες NO κατά τη διέγερση, όπως από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (π.χ. ιντερλευκίνη-1, παράγοντας νέκρωσης όγκου άλφα και ιντερφερόνη γάμμα) (317, 318).

Η επαγωγή του υψηλής απόδοσης iNOS συμβαίνει συνήθως σε ένα οξειδωτικό περιβάλλον, και έτσι υψηλά επίπεδα NO έχουν την ευκαιρία να αντιδράσουν με υπεροξειδίο που οδηγεί σε σχηματισμό υπεροξυνιτρίτη και τοξικότητα στα κύτταρα.

Αυτές οι ιδιότητες μπορεί να καθορίζουν τους ρόλους του iNOS στην ανοσία του ξενιστή, επιτρέποντας τη συμμετοχή του σε αντιμικροβιακές και αντικαρκινικές δραστηριότητες ως μέρος της οξειδωτικής έκρηξης μακροφάγων (319).

13.3.3.3. eNOS

Η ενδοθηλιακή NOS (eNOS), επίσης γνωστό ως συνθετάση νιτρικού οξειδίου 3 (NOS3), παράγει NO στα αιμοφόρα αγγεία και εμπλέκεται με τη ρύθμιση της αγγειακής λειτουργίας. Το γονίδιο που κωδικοποιεί το eNOS βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7. Η εξαρτώμενη από το Ca^{2+} NOS παρέχει μια βασική απελευθέρωση NO. Το eNOS σχετίζεται με ιδιαίτερα συστατικά των κυτταροπλασματικών μεμβρανών και των μεμβρανών των σωματίων Golgi εντός των κυττάρων. Ο εντοπισμός του eNOS στις ενδοθηλιακές μεμβράνες διαμεσολαβείται από διαμεταφραστική N-τερματική μυριστοϋλίωση και μετα-μεταφραστική παλμιτοϋλίωση (320).

Η eNOS έχει προστατευτική λειτουργία στο καρδιαγγειακό σύστημα, το οποίο αποδίδεται στην παραγωγή NO. Η ρύθμιση του αγγειακού τόνου είναι ένας από τους πιο γνωστούς ρόλους του NO στο καρδιαγγειακό σύστημα. Μόλις παραχθεί σε ενδοθηλιακά κύτταρα, το NO διαχέεται στις μεμβράνες των αγγειακών λείων μυών και ενεργοποιεί το ένζυμο διαλυτή γουανυλική κυκλάση (sGC), η οποία καταλύει τη μετατροπή τριφωσφορικής γουανοσίνης σε κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP) (321). Το cGMP, με τη σειρά του, ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση G (PKG), η οποία προάγει πολλαπλή φωσφορυλίωση κυτταρικών στόχων, μειώνοντας τις κυτταρικές συγκεντρώσεις Ca^{2+} και προάγοντας την αγγειακή χαλάρωση. Το NO ασκεί αντι-πολλαπλασιαστικά αποτελέσματα με την εξαρτώμενη από cGMP αναστολή της εισροής Ca^{2+} ή με άμεση αναστολή της δραστηριότητας της αργινάσης και της αποκαρβοξυλάσης ορνιθίνης, μειώνοντας την παραγωγή πολυαμιδίων που απαιτούνται για τη σύνθεση DNA. Το NO έχει επίσης αντιθρομβωτικά αποτελέσματα που προκύπτουν από τη διάχυσή του σε μεμβράνη αιμοπεταλίων και την ενεργοποίηση sGC, με αποτέλεσμα την αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (322). Επιπλέον, το NO επηρεάζει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο αναστέλλοντας τον πυρηνικό παράγοντα κάππα Β (NF-κΒ), ο οποίος προκαλεί αγγειακή ενδοθηλιακή έκφραση χημειοκινών και μορίων

προσκόλλησης (323). Εκτός από αυτές τις λειτουργίες, το NO που παράγεται από το eNOS έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες καθώς μειώνει τον σχηματισμό ανιόντων υπεροξειδίων ως αποτέλεσμα αυξήσεων που προκαλούνται από NO στην έκφραση της υπεροξειδίου δισμουτάσης, ενός αντιοξειδωτικού ενζύμου που καταλύει τη μετατροπή του ανιόντος υπεροξειδίου σε υπεροξείδιο του υδρογόνου (324). Επιπλέον, μέρος των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων του NO αποδίδεται στην αύξηση της έκφρασης της αιμο-οξυγενάσης-I και της φερριτίνης, οι οποίες μειώνουν τις συγκεντρώσεις ανιόντων υπεροξειδίων στα αιμοφόρα αγγεία (325).

13.3.4. Αποτελέσματα μετρήσεων

Τα πειραματόζωα της ομάδας 1 είχαν τις μικρότερες τιμές έκφρασης της Caspase-3 και στις τρεις χρονικές περιόδους αξιολόγησης (1.24 ± 1.90 στις 24 ώρες, 1.94 ± 3.24 στις 48 ώρες και 1.31 ± 2.46 στις 168 ώρες) σε σύγκριση με την ομάδα 2 (104.94 ± 20.16 στις 24 ώρες, 77.96 ± 11.26 στις 48 ώρες και 14.42 ± 8.09 στις 168 ώρες) και την ομάδα 3 (21.23 ± 8.05 στις 24 ώρες, 7.27 ± 5.49 στις 48 ώρες και 5.25 ± 4.02 στις 168 ώρες) ($P < 0.001$, $P < 0.001$ και $P = 0.002$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα, σύμφωνα με το One-way analysis of variance test). Τα πειραματόζωα της ομάδας 2 (30 λεπτά ισχαιμία του νωτιαίου μυελού σε φυσιολογική θερμοκρασία σώματος) είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη έκφραση της Caspase-3 σε σύγκριση με την ομάδα 3 (aprikalim) και στις τρεις χρονικές περιόδους ($P < 0.001$, $P < 0.001$ και $P = 0.026$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα σύμφωνα με το Tukey honestly significant difference test). Τα πειραματόζωα της ομάδας 3 (aprikalim) είχαν μεγαλύτερη έκφραση της Caspase-3 σε σύγκριση με την ομάδα 1 (ψευδής επέμβαση) στις 24 ώρες ($P = 0.037$, $P = 0.451$ και $P = 0.437$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα σύμφωνα με το Tukey honestly significant difference test).

Τα πειραματόζωα της ομάδας 1 είχαν τις μικρότερες τιμές έκφρασης του AIF και στις τρεις χρονικές περιόδους αξιολόγησης (0.75 ± 1.30 στις 24 ώρες, 0.69 ± 1.09 στις 48 ώρες και 0.62 ± 1.24 στις 168 ώρες) σε σύγκριση με την ομάδα 2 (40.00 ± 10.85 στις 24 ώρες, 10.94 ± 1.57 στις 48 ώρες και 3.49 ± 3.19 στις 168 ώρες) και την ομάδα 3 (6.64 ± 3.80 στις 24 ώρες, 0.77 ± 1.03 στις 48 ώρες και 0.75 ± 0.95 στις 168 ώρες)

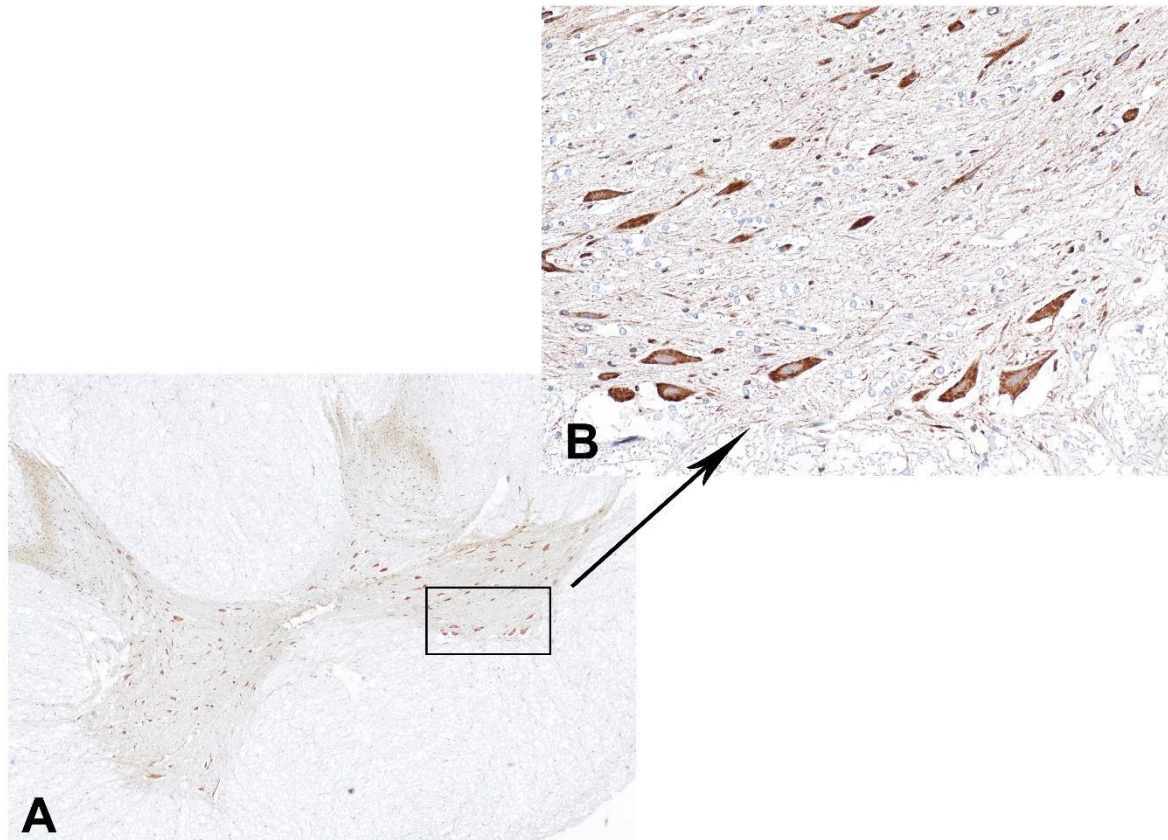
($P < 0.001$, $P < 0.001$ και $P = 0.048$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα, σύμφωνα με το One-way analysis of variance test). Τα πειραματόζωα της ομάδας 2 (30 λεπτά ισχαιμία του νωτιαίου μυελού σε φυσιολογική θερμοκρασία σώματος) είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη έκφραση του AIF σε σύγκριση με την ομάδα 3 (aprikalim) στις 24 και 48 ώρες ($P < 0.001$, $P < 0.001$ και $P = 0.085$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα σύμφωνα με το Tukey honestly significant difference test). Τα πειραματόζωα της ομάδας 3 (aprikalim) δεν είχαν διαφορά στην έκφραση του AIF σε σύγκριση με την ομάδα 1 (ψευδής επέμβαση) σε όλες τις χρονικές περιόδους ($P = 0.307$, $P = 0.992$ και $P = 0.993$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα σύμφωνα με το Tukey honestly significant difference test).

Τα πειραματόζωα της ομάδας 2 είχαν τις μεγαλύτερες τιμές έκφρασης της iNOS και στις τρεις χρονικές περιόδους αξιολόγησης (110.24 ± 17.04 στις 24 ώρες, 98.38 ± 20.28 στις 48 ώρες και 68.21 ± 21.30 στις 168 ώρες) σε σύγκριση με την ομάδα 1 (24.60 ± 8.65 στις 24 ώρες, 24.38 ± 11.82 στις 48 ώρες και 20.97 ± 10.94 στις 168 ώρες) και την ομάδα 3 (58.15 ± 15.58 στις 24 ώρες, 38.47 ± 19.93 στις 48 ώρες και 19.42 ± 4.12 στις 168 ώρες) ($P < 0.001$, $P < 0.001$ και $P < 0.001$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα, σύμφωνα με το One-way analysis of variance test). Τα πειραματόζωα της ομάδας 2 (30 λεπτά ισχαιμία του νωτιαίου μυελού σε φυσιολογική θερμοκρασία σώματος) είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη έκφραση της iNOS σε σύγκριση με την ομάδα 3 (aprikalim) και στις 24 ώρες ($P < 0.001$, $P = 0.791$ και $P = 0.030$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα σύμφωνα με το Tukey honestly significant difference test). Τα πειραματόζωα της ομάδας 3 (aprikalim) είχαν μεγαλύτερη έκφραση της iNOS σε σύγκριση με την ομάδα 1 (ψευδής επέμβαση) στις 24 ώρες ($P = 0.003$, $P = 0.379$ και $P = 0.980$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα σύμφωνα με το Tukey honestly significant difference test).

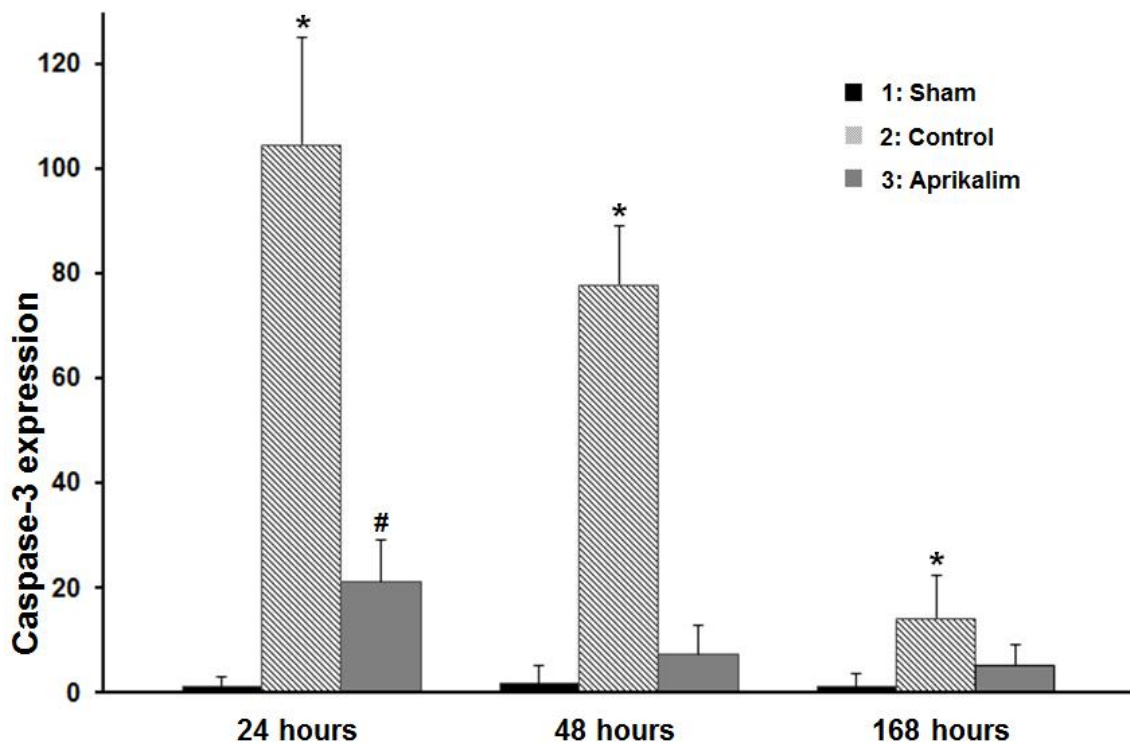
Τα πειραματόζωα της ομάδας 2 είχαν τις μικρότερες τιμές έκφρασης της eNOS και στις τρεις χρονικές περιόδους αξιολόγησης (38.13 ± 16.16 στις 24 ώρες, 65.48 ± 20.01 στις 48 ώρες και 98.41 ± 15.55 στις 168 ώρες) σε σύγκριση με την ομάδα 1 (135.74 ± 5.45 στις 24 ώρες, 137.69 ± 7.22 στις 48 ώρες και 133.22 ± 5.67 στις 168 ώρες) και την ομάδα 3 (133.51 ± 15.08 στις 24 ώρες, 127.19 ± 17.82 στις 48 ώρες και 135.33 ± 11.41 στις 168 ώρες) ($P < 0.001$, $P < 0.001$ και $P < 0.001$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα, σύμφωνα με το One-way analysis of variance test). Τα πειραματόζωα της ομάδας 3 (aprikalim) είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη έκφραση της eNOS σε σύγκριση με την ομάδα 2 (30 λεπτά ισχαιμία του νωτιαίου μυελού σε φυσιολογική

θερμοκρασία σώματος) και στις τρεις χρονικές περιόδους ($P < 0.001$ και στις τρεις χρονικές περιόδους σύμφωνα με το Tukey honestly significant difference test). Τα πειραματόζωα της ομάδας 3 (aprikalim) δεν είχαν διαφορές στην έκφραση της eNOS σε σύγκριση με την ομάδα 1 (ψευδής επέμβαση) ($P = 0.954$, $P = 0.508$ και $P = 0.947$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα σύμφωνα με το Tukey honestly significant difference test).

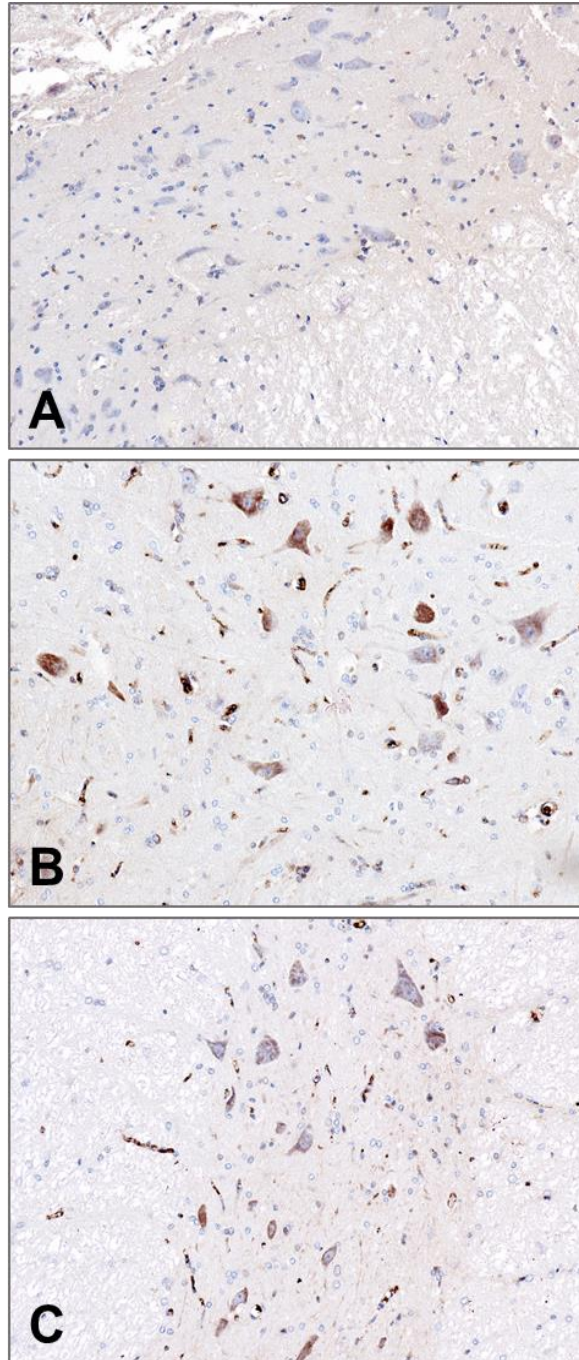
Τα πειραματόζωα της ομάδας 2 είχαν τις μικρότερες τιμές έκφρασης της nNOS στις 24 ώρες (47.93 ± 9.38 στις 24 ώρες, 89.67 ± 29.14 στις 48 ώρες και 87.11 ± 13.69 στις 168 ώρες) σε σύγκριση με την ομάδα 1 (100.53 ± 7.22 στις 24 ώρες, 99.41 ± 7.58 στις 48 ώρες και 89.86 ± 19.21 στις 168 ώρες) και την ομάδα 3 (90.07 ± 20.31 στις 24 ώρες, 90.44 ± 24.44 στις 48 ώρες και 98.38 ± 9.47 στις 168 ώρες) ($P < 0.001$, $P = 0.710$ και $P < 0.404$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα, σύμφωνα με το One-way analysis of variance test). Τα πειραματόζωα της ομάδας 3 (aprikalim) είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη έκφραση της nNOS σε σύγκριση με την ομάδα 2 (30 λεπτά ισχαιμία του νωτιαίου μυελού σε φυσιολογική θερμοκρασία σώματος) στις 24 ώρες ($P < 0.001$, $P = 0.998$ και $P = 0.401$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα σύμφωνα με το Tukey honestly significant difference test). Τα πειραματόζωα της ομάδας 3 (aprikalim) δεν είχαν διαφορές στην έκφραση της nNOS σε σύγκριση με την ομάδα 1 (ψευδής επέμβαση) ($P = 0.398$, $P = 0.770$ και $P = 0.584$ στις 24, 48 και 168 ώρες αντίστοιχα σύμφωνα με το Tukey honestly significant difference test).



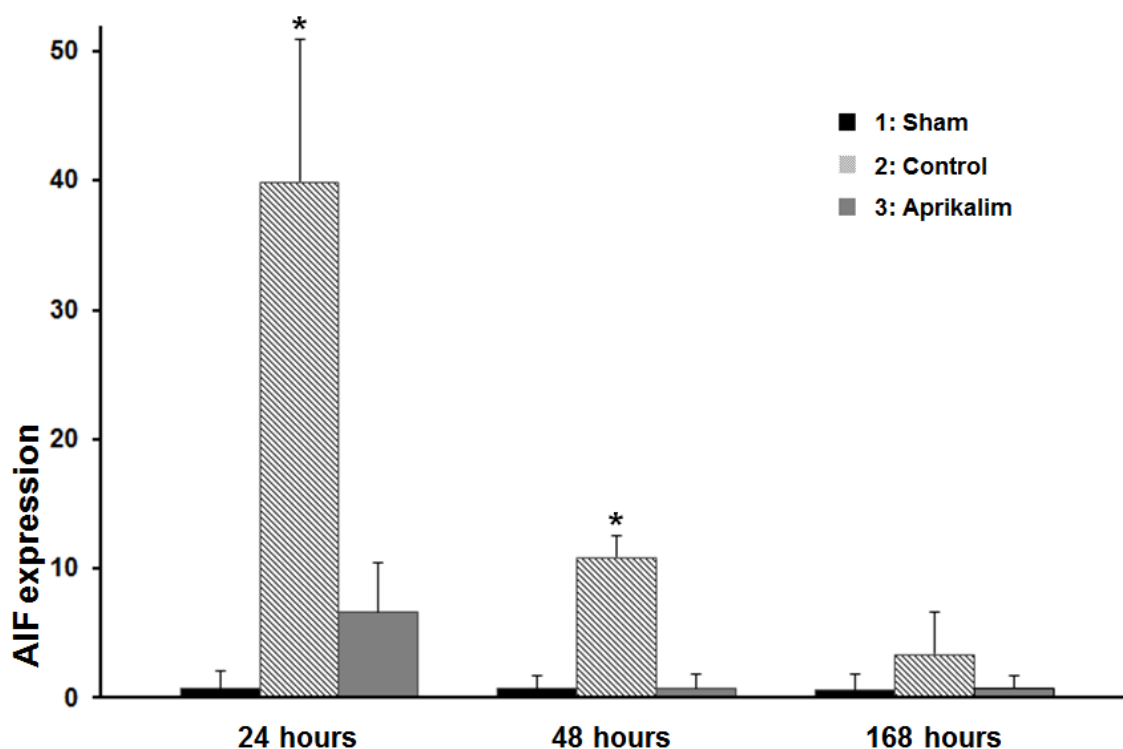
Εικόνα 44. Απεικονίζεται ανοσοϊστοχημική μελέτη, εν προκειμένω για την ανίχνευση της iNOS. Στην εικόνα (A) απεικονίζεται το σύνολο της ιστολογικής τομής του νωτιαίου μυελού (Πραγματική μεγέθυνση x5), ενώ στην εικόνα (B) απεικονίζεται τμήμα του πρόσθιου κέρατος της φαιάς ουσίας του νωτιαίου μυελού στο οποίο έγινε ημιποσοτικός προσδιορισμός της έκφρασης της iNOS (Πραγματική μεγέθυνση x200).



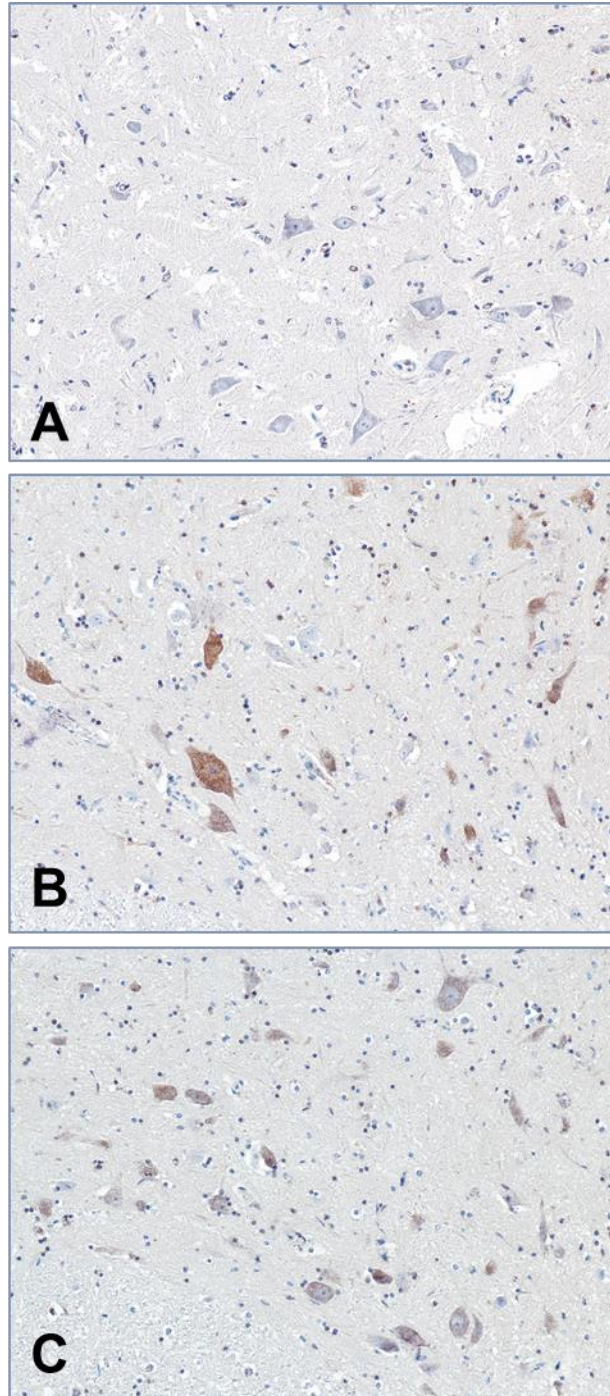
Εικόνα 45. Απεικονίζονται τα επίπεδα έκφρασης της Caspase-3 στη φαιά ουσία της οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού στις 24, 48 και 168 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος στις ομάδες 1, 2 και 3. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος \pm διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το *One-way analysis of variance test*. Η *post hoc* ανάλυση έγινε με το *Tukey honestly significant difference test*. (* $P < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα 3 και # $P < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα 1).



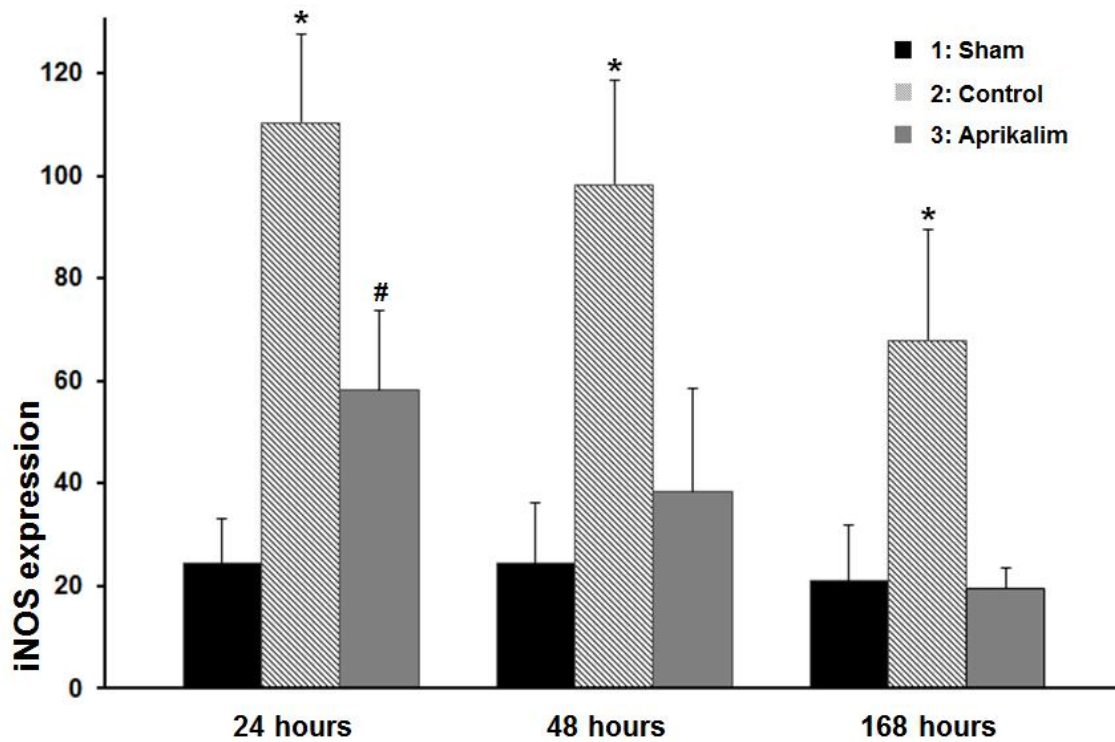
Εικόνα 46. Αντιπροσωπευτικές εικόνες από την ανοσοϊστοχημική μελέτη για την ανίχνευση της έκφρασης της Caspase-3. Η εικόνα (A) εμφανίζει σχεδόν αρνητική χρώση και προέρχεται από την ομάδα 1 στις 24 ώρες. Η εικόνα (B) εμφανίζει την πιο έντονη έκφραση και προέρχεται από την ομάδα 2 στις 24 ώρες. Τέλος, η εικόνα (C) εμφανίζει μικρότερη έκφραση της Caspase-3 και προέρχεται από την ομάδα 3 στις 24 ώρες. (Πραγματική μεγέθυνση x200).



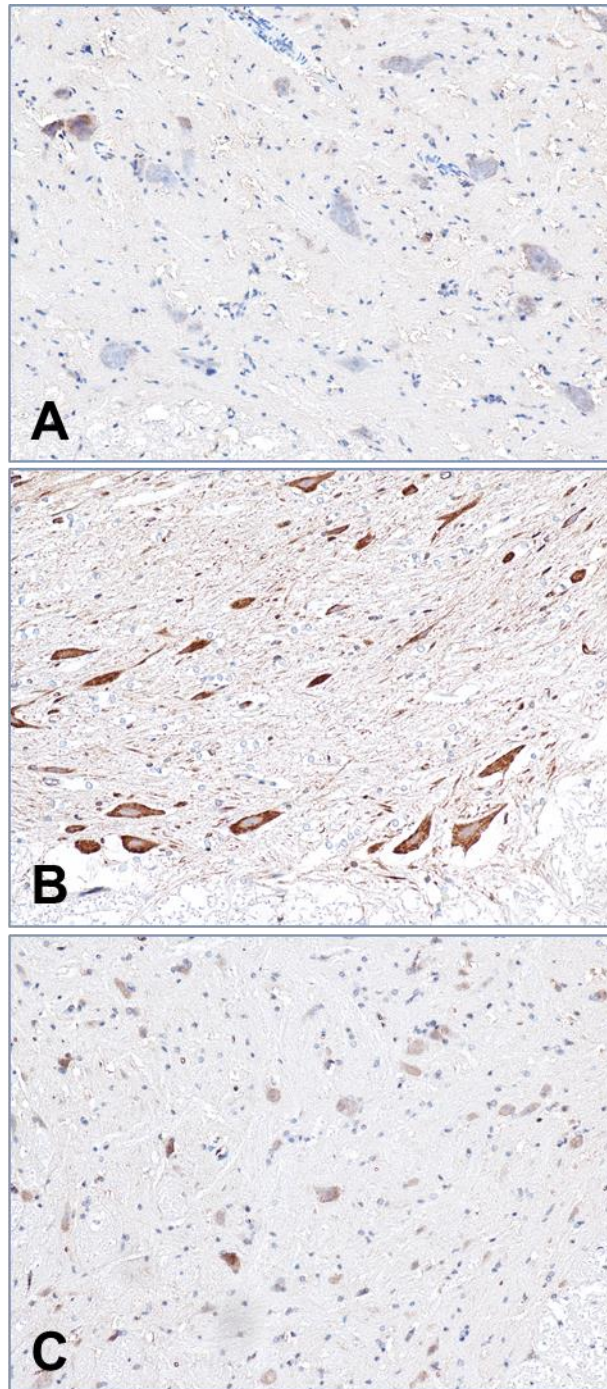
Εικόνα 47. Απεικονίζονται τα επίπεδα έκφρασης του AIF στη φαιά ουσία της οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού στις 24, 48 και 168 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος στις ομάδες 1, 2 και 3. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος \pm διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το *One-way analysis of variance test*. Η *post hoc* ανάλυση έγινε με το *Tukey honestly significant difference test*. (* $P < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα 3).



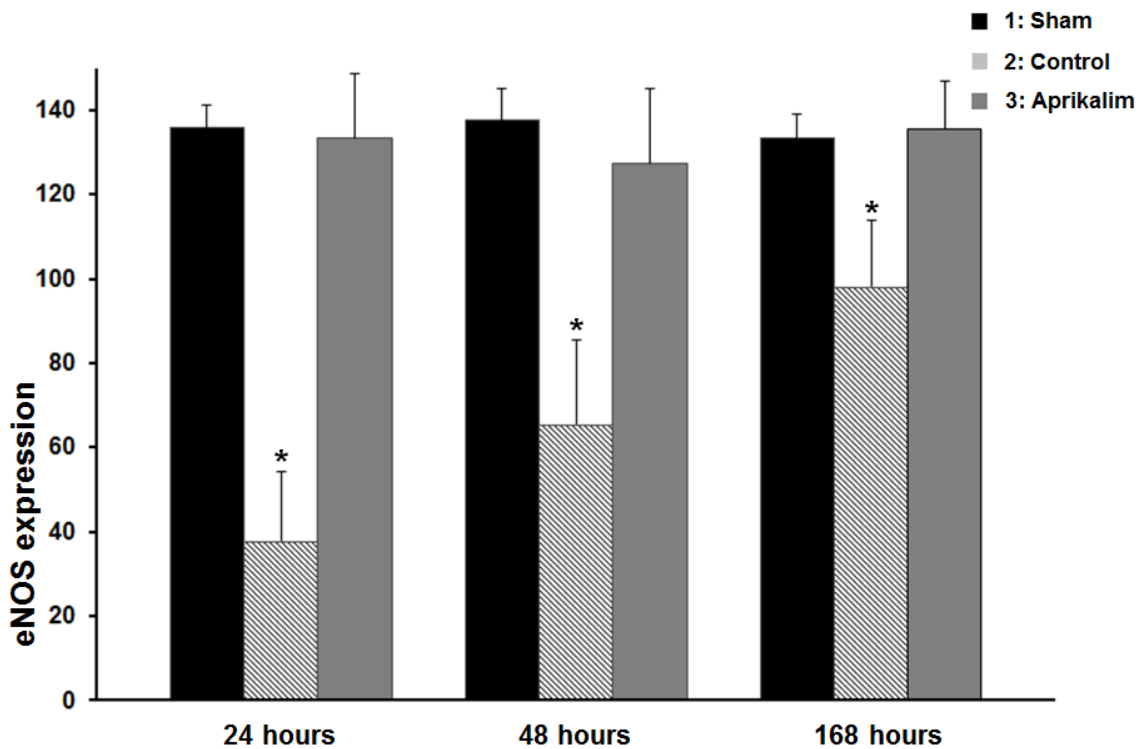
Εικόνα 48. Αντιπροσωπευτικές εικόνες από την ανοσοϊστοχημική μελέτη για την ανίχνευση της έκφρασης του AIF. Η εικόνα (A) εμφανίζει σχεδόν αρνητική χρώση και προέρχεται από την ομάδα 1 στις 24 ώρες. Η εικόνα (B) εμφανίζει την πιο έντονη έκφραση και προέρχεται από την ομάδα 2 στις 24 ώρες. Τέλος, η εικόνα (C) εμφανίζει μικρότερη έκφραση του AIF και προέρχεται από την ομάδα 3 στις 24 ώρες. (Πραγματική μεγέθυνση x200).



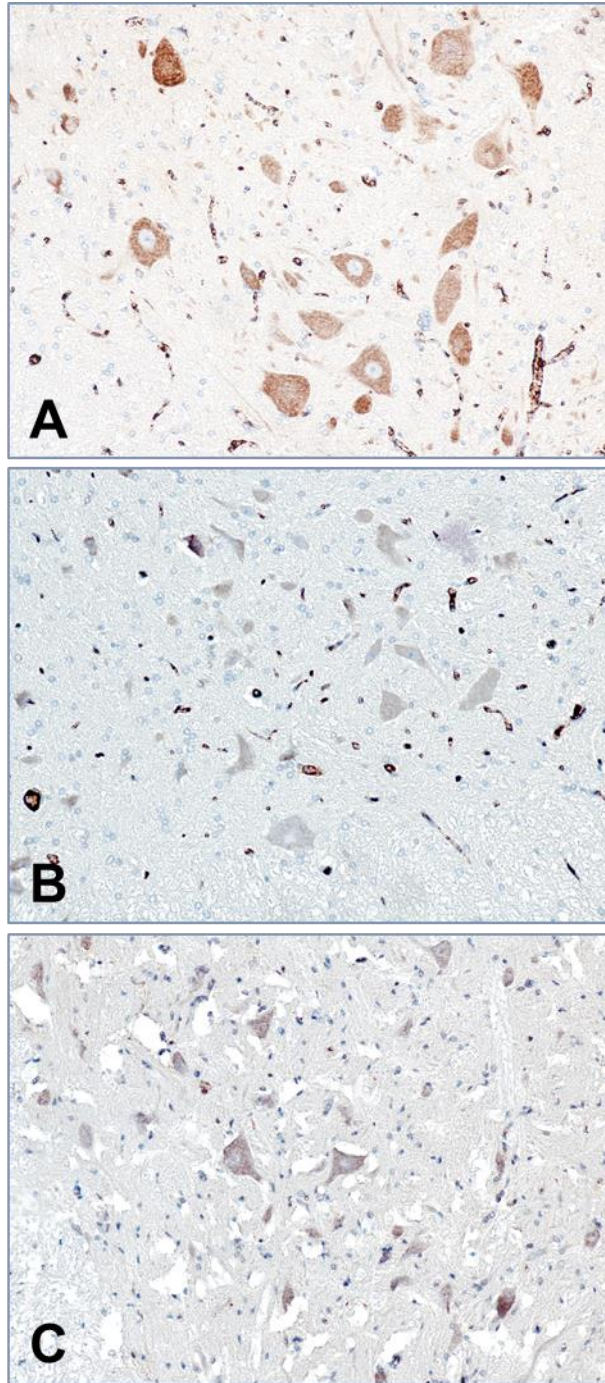
Εικόνα 49. Απεικονίζονται τα επίπεδα έκφρασης της iNOS στη φαιά ουσία της οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού στις 24, 48 και 168 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος στις ομάδες 1, 2 και 3. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος \pm διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το *One-way analysis of variance test*. Η *post hoc* ανάλυση έγινε με το *Tukey honestly significant difference test*. (* $P < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα 3 και # $P < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα 1).



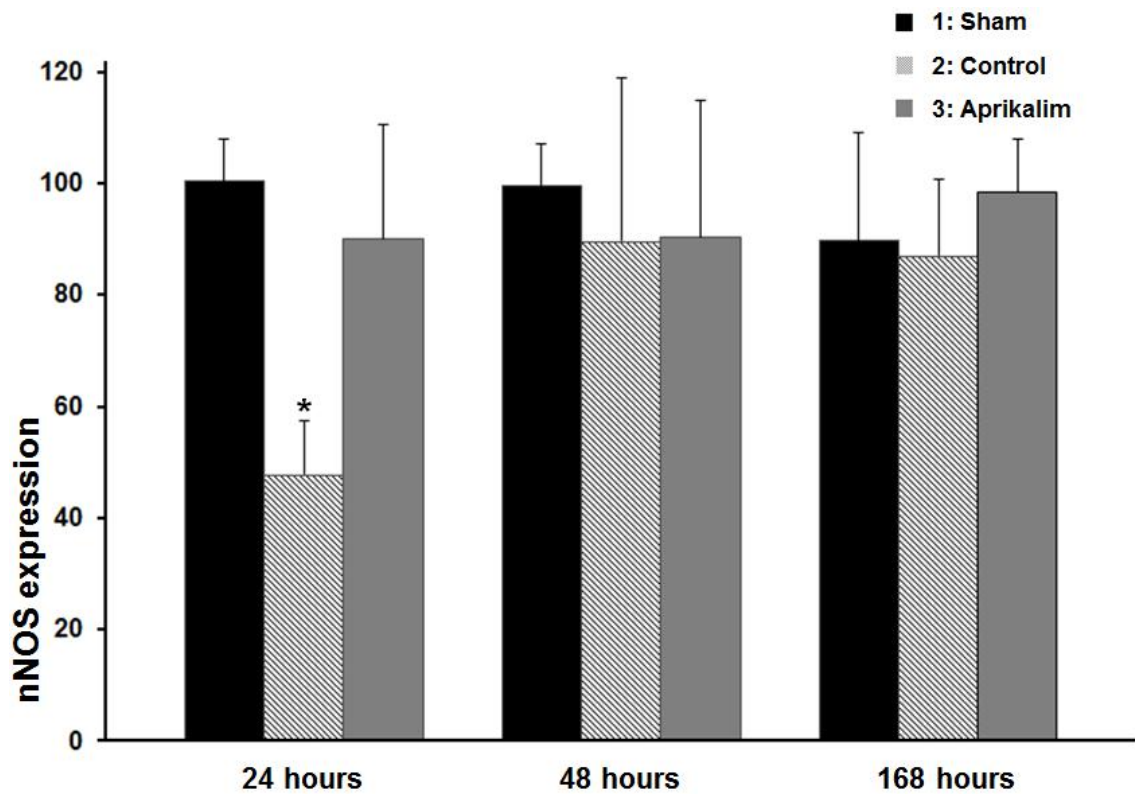
Εικόνα 50. Αντιπροσωπευτικές εικόνες από την ανοσοϊστοχημική μελέτη για την ανίχνευση της έκφρασης της iNOS. Η εικόνα (A) εμφανίζει πολύ χαμηλή έκφραση και προέρχεται από την ομάδα 1 στις 24 ώρες. Η εικόνα (B) εμφανίζει την πιο έντονη έκφραση και προέρχεται από την ομάδα 2 στις 24 ώρες. Τέλος, η εικόνα (C) εμφανίζει μικρότερη έκφραση της iNOS και προέρχεται από την ομάδα 3 στις 24 ώρες. (Πραγματική μεγέθυνση x200).



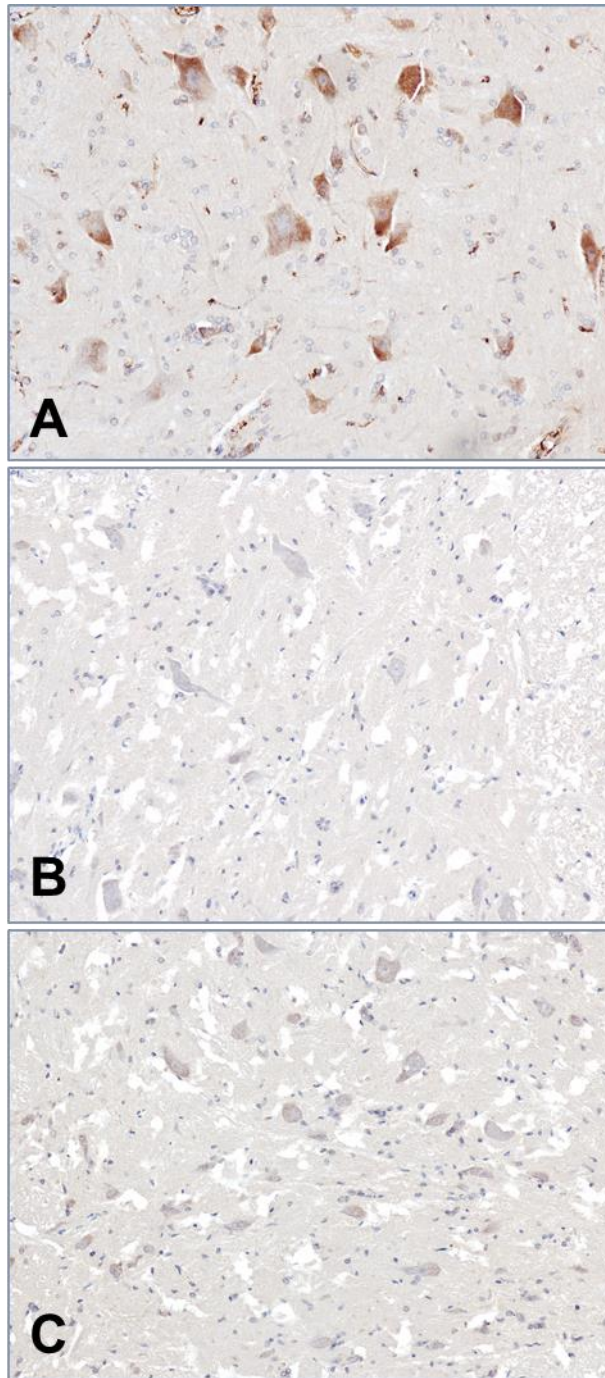
Εικόνα 51. Απεικονίζονται τα επίπεδα έκφρασης της eNOS στη φαιά ουσία της οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού στις 24, 48 και 168 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος στις ομάδες 1, 2 και 3. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος ± διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το *One-way analysis of variance test*. Η *post hoc* ανάλυση έγινε με το *Tukey honestly significant difference test*. (* $P < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα 3).



Εικόνα 52. Αντιπροσωπευτικές εικόνες από την ανοσοϊστοχημική μελέτη για την ανίχνευση της έκφρασης της eNOS. Η εικόνα (A) εμφανίζει πολύ υψηλή έκφραση και προέρχεται από την ομάδα 1 στις 24 ώρες. Η εικόνα (B) εμφανίζει χαμηλότερη έκφραση και προέρχεται από την ομάδα 2 στις 24 ώρες. Τέλος, η εικόνα (C) εμφανίζει υψηλή έκφραση της eNOS και προέρχεται από την ομάδα 3 στις 24 ώρες. (Πραγματική μεγέθυνση x200).



Εικόνα 53. Απεικονίζονται τα επίπεδα έκφρασης της nNOS στη φαιά ουσία της οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού στις 24, 48 και 168 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος στις ομάδες 1, 2 και 3. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος \pm διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το One-way analysis of variance test. Η post hoc ανάλυση έγινε με το Tukey honestly significant difference test. (* $P < 0.05$ σε σύγκριση με την ομάδα 3).



Εικόνα 54. Αντιπροσωπευτικές εικόνες από την ανοσοϊστοχημική μελέτη για την ανίχνευση της έκφρασης της nNOS. Η εικόνα (A) εμφανίζει πολύ υψηλή έκφραση και προέρχεται από την ομάδα 1 στις 24 ώρες. Η εικόνα (B) εμφανίζει χαμηλότερη έκφραση και προέρχεται από την ομάδα 2 στις 24 ώρες. Τέλος, η εικόνα (C) εμφανίζει υψηλή έκφραση της nNOS και προέρχεται από την ομάδα 3 στις 24 ώρες. (Πραγματική μεγέθυνση x200).

14. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ισχαιμική βλάβη του νωτιαίου μυελού μετά από μία επιτυχημένη ανοικτή ή ενδαγγειακή επέμβαση στη θωρακοκοιλιακή αορτή στη σύγχρονη εποχή παραμένει μία δυνητικά δυσβάσταχτη και απρόβλεπτη επιπλοκή με θλιβερές κοινωνικές, οικονομικές και ψυχολογικές επιδράσεις. Αν και διάφορες στρατηγικές προστασίας έχουν δοκιμαστεί κατά καιρούς με απώτερο στόχο είτε τη διατήρηση της αιμάτωσης του νωτιαίου μυελού είτε την αύξηση των ορίων της ισχαιμικής αντοχής του (334, 335, 336), παρόλα αυτά καμία μέθοδος δεν έχει καταφέρει την οριστική πρόληψη της εμφάνισης παραπληγίας ή παραπάρεσης. Υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός πειραματικών μελετών που δείχνει ότι το ισχαιμικό preconditioning προστατεύει από τη βλάβη του νωτιαίου μυελού μετά από αποκλεισμό της αορτής (337, 338, 339). Παρόλα αυτά, στην κλινική πραγματικότητα το ισχαιμικό preconditioning ίσως είναι δύσκολο να εφαρμοστεί για πολλούς πρακτικούς λόγους συμπεριλαμβάνοντας την ανάγκη για επιπλέον αορτικούς αποκλεισμούς σε μία παθολογική ανευρυσματική ή διαχωρισμένη αορτή, την αύξηση του χειρουργικού χρόνου, τις δυσκολίες της επείγουσας επέμβασης κτλ. Συνεπώς, η διαλεύκανση των μοριακών μηχανισμών και μονοπατιών, που ενεργοποιούνται από το ισχαιμικό preconditioning, ίσως αποτελεί το βασικό συστατικό στην προσπάθεια ανακάλυψης ενός αποτελεσματικού φαρμακευτικού preconditioning για μία επιτυχημένη εφαρμογή σε ασθενείς που χειρουργούνται στη θωρακική ή στη θωρακοκοιλιακή αορτή (326 - 328, 334).

Ένας από τους μοριακούς μηχανισμούς της νευροπροστασίας στην ισχαιμία από τη δράση του ισχαιμικού preconditioning είναι η ενεργοποίηση των διαύλων K_{ATP} . Ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν η αξιολόγηση των πιθανών νευροπροστατευτικών δράσεων της φαρμακευτικής ουσίας arikalim, ενός ειδικού ενεργοποιητή των διαύλων K_{ATP} , στην ισχαιμική βλάβη του νωτιαίου μυελού σε ένα πειραματικό μοντέλο κόνικλων μετά από 30 λεπτά αποκλεισμού της κοιλιακής αορτής. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση arikalim σε μία bolus δόση 100μg/kg 15 λεπτά πριν από τον αποκλεισμό της αορτής ασκεί προστατευτική δράση στους κινητικούς νευρώνες του νωτιαίου μυελού στον κόνικλο με αποτέλεσμα την καλύτερη λειτουργική κινητικότητα μειώνοντας την εμφάνιση και τη βαρύτητα της παραπληγίας.

Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα 3 (aprikalim) είχε ένα μέσο Tarlon score 3.67 στις 168 ώρες μετά τον αποκλεισμό της αορτής και παρατηρήθηκε μόνο ένα πειραματόζωο με Tarlon score <3. Ένα Tarlon score 3 σε κλινικό επίπεδο σημαίνει ότι το πειραματόζωο είναι ικανό να σταθεί όρθιο από μόνο του, ενώ ένα Tarlon score 2 σημαίνει ότι το πειραματόζωο χρειάζεται βοήθεια να σταθεί όρθιο και αυτό μεταφράζεται σε μία θεμελιώδη και ουσιαστική κλινική διαφορά, η οποία γίνεται ακόμα πιο έντονη όταν συγκριθεί με την ομάδα 2 (ισχαιμία του νωτιαίου μυελού μετά από αποκλεισμό της αορτής σε φυσιολογική θερμοκρασία σώματος) η οποία είχε ένα μέσο Tarlon score 0.50 στις 168 ώρες. Σε συμφωνία με τα παραπάνω κλινικά ευρήματα, η ιστολογική ανάλυση στο ίδιο πείραμα έδειξε ότι το 74% των κινητικών νευρώνων χάθηκαν στην ομάδα 2 στις 168 ώρες, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα 3 ήταν μόνο 31% ($P < 0.05$). Οπωσδήποτε η χορήγηση aprikalim δεν κατάφερε να επιτύχει ολοκληρωτική προστασία στο συγκεκριμένο πειραματικό μοντέλο. Παρόλα αυτά, αξίζει να σημειωθεί ότι ο χρόνος ισχαιμίας των 30 λεπτών που εφαρμόστηκε στο παρόν πειραματικό μοντέλο αντιπροσωπεύει μία μεγάλης διάρκειας ισχαιμική προσβολή, όπως επιβεβαιώνεται από τα πειραματόζωα της ομάδας 2, στην οποία όλα τα πειραματόζωα εμφάνισαν παραπληγία στις 168 ώρες (Tarlon score 0 ή 1).

Η προστατευτική δράση άλλων ενεργοποιητών διαύλων K_{ATP} στην κινητική λειτουργία μετά από αποκλεισμό της αορτής σε αντίστοιχο πειραματικό μοντέλο κονίκλων έχει επιβεβαιωθεί και από άλλους ερευνητές. Οι Wakamatsu και συνεργάτες ήταν οι πρώτοι οι οποίοι κατέδειξαν την προστατευτική δράση της φαρμακευτικής ουσίας nicorandil, ενός ειδικού ενεργοποιητή των διαύλων K_{ATP} στην κινητική λειτουργία μετά από ισχαιμία του νωτιαίου μυελού σε ένα πειραματικό μοντέλο κονίκλων (329). Αυτοί οι ερευνητές προκάλεσαν αποκλεισμό της κοιλιακής αορτής για 15 λεπτά με ένα καθετήρα-μπαλόνι, και η nicorandil χορηγήθηκε σε δόση 100μg/kg 10 λεπτά πριν από τον αποκλεισμό της αορτής και η παρακολούθηση των πειραματόζωων ήταν 48 ώρες. Ο Cararrelli και συνεργάτες συνέκριναν της επιδράσεις της φαρμακευτικής ουσίας diazoxide, ενός δυνητικού ενεργοποιητή των μιτοχονδριακών διαύλων K_{ATP} , με το ισχαιμικό preconditioning στη βλάβη του νωτιαίου μυελού σε ένα πειραματικό μοντέλο κονίκλων (330). Υπάρχουν επίσης και πειραματικά δεδομένα ότι και ουσίες που δρουν ως scavengers των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (π.χ. amifostine) ασκούν προστατευτική δράση (334). Αυτοί οι ερευνητές εφάρμοσαν αποκλεισμό της αορτής για 20 λεπτά και η diazoxide χορηγήθηκε σε μία δόση 5mg/kg 15 λεπτά πρό του

αποκλεισμού της αορτής και η παρακολούθηση των πειραματόζων κράτησε 48 ώρες. Τέλος, ο Kim και συνεργάτες αξιολόγησαν την καθυστερημένη δράση της φαρμακευτικής ουσίας diazoxide στη βλάβη του νωτιαίου μυελού σε δόση 5mg/kg 48 ώρες πριν από τον αποκλεισμό της κοιλιακής αορτής, ο οποίος πραγματοποιήθηκε με έναν καθετήρα-μπαλόνι για 20 λεπτά σε ένα πειραματικό μοντέλο κονίκλων και η παρακολούθηση των πειραματόζων διήρκησε 72 ώρες (331). Όλες αυτές οι δημοσιευμένες μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική καλύτερη νευρολογική κατάσταση στις ομάδες που χορηγήθηκαν οι ενεργοποιητές των διαύλων K_{ATP} σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου. Το πειραματικό μοντέλο κονίκλων έχει επιλεχθεί σε πολλές μελέτες αυτού του τύπου λόγω της ομοιότητας των μηχανισμών με το ανθρώπινο αγγειακό σύστημα (340, 341). Παρόλα αυτά, σύμφωνα με τις μέχρι τώρα διαθέσιμες γνώσεις φαίνεται ότι η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη στη βιβλιογραφία που καταδεικνύει την προστατευτική δράση της φαρμακευτικής ουσίας arikalim στην κινητική λειτουργικότητα στο πειραματικό μοντέλο κονίκλων ισχαιμίας του νωτιαίου μυελού. Σε αντιδιαστολή με τις τρεις μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω, η διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής ήταν μεγαλύτερη στην παρούσα μελέτη (30 λεπτά έναντι 20 και 15 μόνο λεπτών) καταδεικνύοντας μία κατά πολύ ισχυρότερη ισχαιμική προσβολή. Εκτός αυτού και ο χρόνος παρακολούθησης των πειραματοζών ήταν μεγαλύτερος στην παρούσα μελέτη (168 ώρες ή 7 ημέρες) σε μία προσπάθεια να μην υποτιμηθεί το φαινόμενο της καθυστερημένης εμφάνισης παραπληγίας ώστε να ανακτηθούν όσο το δυνατόν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα. Ο Parakostas και συνεργάτες έδειξε ότι ο θάνατος των νευρώνων στο νωτιαίο μυελό μετά από αποκλεισμό της αορτής απαντάται σε δύο φάσεις: μία κατά τη διάρκεια των πρώτων 10 ωρών της επαναιμάτωσης και μιας δεύτερης μεταξύ 48 και 120 ωρών επαναιμάτωσης μετά από μία πολύ ισχυρή ισχαιμική προσβολή του νωτιαίου μυελού, η οποία οδηγεί κυρίως σε νέκρωση των κινητικών νευρώνων (329,332). Με έμφαση σ' αυτή την παρατήρηση, η παρούσα μελέτη κατέδειξε την επιδείνωση τόσο του Tarlov score, όσο και του αριθμού των κινητικών νευρώνων και του ιστολογικού score από τις 24 στις 168 ώρες στις ομάδες 2 και 3, αναδεικνύοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τον πιθανό ρόλο της καθυστερημένης παραπληγίας. Αποκλείστηκε τέλος η επίδραση της υποθερμίας και της υπότασης (342, 343), επειδή όλες οι ομάδες είχαν παρόμοιες φυσιολογικές θερμοκρασίες ορθού και μέση αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια των πειραμάτων.

Συμπερασματικά λοιπόν μπορούμε να υποθέσουμε ότι η απρκαλίμη μέσω της ενεργοποίησης των διαύλων Ca^{2+} , μέσω κάποιων πιθανών βιοχημικών μονοπατιών που προαναφέρθηκαν και τα οποία χρήζουν περισσότερης διερεύνησης(πχ μέσω των νευρογλοιακών, των νευρωνικών ή των αγγειακών διαύλων Ca^{2+} και με πολλαπλούς βιοχημικούς δρόμους όπως: ρύθμιση της διαπερατότητας της μεμβράνης στο K^+ και επομένως μειώνοντας την υπερσυσώρευση Ca^{2+} στο ισχαιμικό κύτταρο, την μείωση της παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου και του οξειδωτικού stress κατά και μετά την ισχαιμία, την ελάττωση της δραστηριότητας των διεγερτικών αμινοξέων στις συνάψεις και στους νευρώνες, τον δανεισμό μιτοχονδρίων από τα αστροκύτταρα στους ισχαιμικούς νευρώνες και την ενεργοποίηση ή απενεργοποίηση μιας πλειάδας ενδοκυττάρων μορίων όπως της έκφρασης Csp-3, AIF και συνθετασών NOS) οδήγησε τελικά στο πείραμά μας σε:

1)στατιστικά σημαντική μείωση της έκφρασης της Csp-3 στην ομάδα της απρκαλλίμης (προστασία από την απόπτωση/ θάνατο)

2) μείωση της έκφρασης του AIF σε επίπεδα "όμοια" (χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την ψευδή επέμβαση) και στις 3 χρονικές στιγμές και στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα στις 24 και 48 ώρες σε σχέση με τα πειραματόζωα που δεν πήραν απρκαλλίμη, άρα: προστασία από την "ανεξάρτητη από την Csp-3 προκαλούμενη απόπτωση/ θάνατο στα δύο πρώτα 24ωρα.

3) η έκφραση της i-NOS (μη προστατευτική δράση) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στο πρώτο 24ωρο στην ομάδα 2 (χωρίς απρκαλλίμη) άρα η απρκαλλίμη μείωσε σημαντικά την έκφρασή της στην ομάδα 3

4) η έκφραση μεγαλύτερων επιπέδων e-NOS σχετίζεται με προστατευτική δράση και στις 3 χρονικές στιγμές

5) η υψηλότερη έκφραση της n-NOS είχε "προστατευτική δράση" κατά το πρώτο κυρίως 24ωρο

6) όλες οι ανωτέρω ιστοχημικές μεταβολές συσχετίστηκαν ευθέως τόσο με την επίδρασή τους στην κλινική νευρολογική εικόνα των πειραματόζωων (Tarlov score) όσο και με το ιστολογικό Score (ποσοστό επιζώντων νευρώνων).

Περαιτέρω διερεύνηση απαιτείται για την αποσαφήνιση των επιμέρους μοριακών-βιοχημικών μηχανισμών που οδηγούν και εξηγούν τις παραπάνω παρατηρήσεις.

Αυτό καθίσταται ακόμη πιο επιτακτικό εν όψη της σύγχρονης τάσης αντιμετώπισης προβλημάτων στην θωρακοκοιλιακή αορτή με ενδοαυλικά μοσχεύματα, σε όλο και περισσότερες περιπτώσεις, όπου πρακτικά εκτός από την παροχέτευση του ΕΝΥ (που εφαρμόζεται), η φαρμακευτική προστασία του Ν.Μ. θα αποτελούσε δυνητικό πλεονέκτημα (334, 336, 344, 345, 346, 347).

15. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή:

Οι αγωνιστές των διαύλων καλίου τριφωσφορικής αδενοσίνης (K_{ATP}) εμπλέκονται στην ευόδωση της ανοχής της ισχαιμίας σε διάφορους ιστούς. Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η αξιολόγηση των επιδράσεων της απρικαλίνης, ενός εκλεκτικού αγωνιστή των διαύλων K_{ATP}, όσον αφορά στην ισχαιμική βλάβη του νωτιαίου μυελού.

Υλικό και μέθοδοι:

44 κόνικλοι κατανεμήθηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες: ομάδα 1 (n=18, sham χειρουργείο), ομάδα 2 (n=18, 30 min νορμοθερμικού αποκλεισμού της αορτής) και ομάδα 3 (n=18, χορήγηση απρικαλίνης 100 mg/kg 15 min πριν από 30 min νορμοθερμικού αποκλεισμού της αορτής). Η νευρολογική εκτίμηση έγινε με βάση την τροποποιημένη κλίμακα Tarlon. Έξι ζώα από κάθε ομάδα θυσιάστηκαν στις 24, 48 και 168 ώρες μετεγχειρητικά. Η οσφυϊκή μοίρα του νωτιαίου μυελού αφαιρέθηκε και εξετάστηκε ιστολογικά. Μετρήθηκαν οι κινητικοί νευρώνες και οι ιστολογικές βλάβες βαθμολογήθηκαν (0-3, 3: φυσιολογικό).

Αποτελέσματα:

Η ομάδα 3 (ομάδα απρικαλίνης) παρουσιάζει καλύτερη βαθμολογία στην κλίμακα Tarlon σε σύγκριση με την ομάδα 2 σε όλες τις χρονικές στιγμές ($P < 0.025$). Οι ιστολογικές μεταβολές ήταν ανάλογες με τις βαθμολογίες της κλίμακας Tarlon και η ομάδα 3 είχε καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα σε σύγκριση με την ομάδα 2 στις 168 ώρες (αριθμός νευρώνων: 21.2 ± 4.9 vs. 8.0 ± 2.7 , $P < 0.001$ και ιστολογική βαθμολογία: 1.67 ± 1.03 vs. 0.50 ± 0.55 , $P=0.03$). Παρόλο που η απρικαλίμη παρουσίασε θετικές επιδράσεις όσον αφορά στα κλινικά και ιστολογικά αποτελέσματα σε σύγκριση με την νορμοθερμική ισχαιμία του νωτιαίου μυελού η ομάδα 3 παρουσίασε ωστόσο χειρότερη βαθμολογία στην κλίμακα Tarlon και μειωμένο αριθμό νευρώνων και χαμηλότερη ιστολογική βαθμολογία σε σύγκριση με την ομάδα 1 (sham χειρουργείο) στις 168 ώρες ($P=0.003$, $P=0.001$ and $P=0.019$ αντιστοίχως).

Συμπεράσματα:

Η απρικαλίμη μειώνει την έκταση της ισχαιμικής βλάβης του νωτιαίου μυελού σε πειραματικό μοντέλο ισχαιμίας νωτιαίου μυελού σε κόνικλους.

16. ABSTRACT

Introduction:

Potassium adenosine triphosphate (K_{ATP}) channel openers have been involved in the enhancement of ischemic tolerance in various tissues. The purpose of the present study is to evaluate the effects of aprikalim, a specific K_{ATP} channel opener, on spinal cord ischemic injury.

Materials and methods:

Fifty-four rabbits were randomly assigned to three groups: group 1 (n=18, sham operation), group 2 (n=18, 30 min of normothermic aortic cross-clamping) and group 3 (n=18, aprikalim 100 mg/kg was administered 15 min before 30 min of normothermic aortic cross-clamping). Neurologic evaluation was performed according to the modified Tarlov scale. Six animals from each group were sacrificed at 24, 48 and 168 h postoperatively. The lumbar spinal cords were harvested and examined histologically. The motor neurons were counted and the histologic lesions were scored (0-3, 3: normal).

Results:

Group 3 (aprikalim group) had better Tarlov scores compared to group 2 at all-time points ($P < 0.025$). The histologic changes were proportional to the Tarlov scores and group 3 had better functional outcome as compared to group 2 at 168 h (number of neurons: 21.2 ± 4.9 vs. 8.0 ± 2.7 , $P < 0.001$ and histologic score: 1.67 ± 1.03 vs. 0.50 ± 0.55 , $P=0.03$). Although aprikalim exhibited improved effect on clinical and histologic neurologic outcome when compared to normothermic spinal cord ischemia, animals in group 3 had worse Tarlov score, reduced number of motor neurons and worse histologic score when compared to group 1 (sham operation) at 168 h ($P=0.003$, $P=0.001$ and $P=0.019$ respectively).

Conclusions:

Aprikalim reduces the severity of spinal cord ischemic injury in a rabbit model of spinal cord ischemia.

17. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Svensson LG. Paralysis after aortic surgery: in search of lost cord function. *Surgeon* 2005;3: 396-405.
2. Coselli JS, LeMaire, SA, Miller CC, Schmittling ZC, Koksoy C, Pagan J, Curling PE. Mortality and paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: a risk factor analysis. *Ann ThoracSurg* 2000;69:409-14.
3. Huynh T T, Miller CC, Safi H J) Delayed onset of neurologic deficit: significance and management. *Semin Vasc Surg* 2000;13:340-4.
4. Harper, Douglas. "Aorta". Online Etymology Dictionary. Retrieved 5 January 2014.
5. Zampieri F, El Maghawry M, Zanatta A, Thiene G. Andreas Vesalius: Celebrating 500 years of dissecting nature. *Glob CardiolSciPract.* 2015;2015(5):66.
6. Ventura HO. Giovanni Battista Morgagni and the Foundation of Modern Medicine. *Clin. Cardiol* 2000;23,792-794.
7. Thompson JE. Early history of aortic surgery. *J VascSurg* 1998;28:746-52.
8. Klaassen Z, Chen J, Dixit V, Tubbs RS, Shoja MM, Loukas M. Giovanni Maria Lancisi (1654-1720): anatomist and papal physician. *Clin Anat.* 2011 Oct;24(7):802-6. doi: 10.1002/ca.21191. Epub 2011 Jul 7.
9. van Gijn, J; Gijssels Joost P: Antonio Maria Valsalva (1666–1723) and his manoeuvre. *Ned TijdschrGeneesk* 2010;154:A1803.PMID 21176255.
10. Ghosh SK. Giovanni Battista Morgagni (1682-1771): father of pathologic anatomy and pioneer of modern medicine. *AnatSci Int.* 2017 Jun;92(3):305-312.
11. Roguin, Ariel (September 2006). "Rene TheophileHyacintheLaënnec (1781–1826): The Man Behind the Stethoscope". *Clinical Medicine and Research.* 4 (3): 230–235. ISSN 1539-4182. PMC 1570491. PMID 17048358.
12. Cooley DA. A Brief History of Aortic Aneurysm Surgery. *Aorta (Stamford).* 2013 Jun; 1(1): 1–3.
13. Lam, C. R. and Aram HH. Resection of descending thoracic aorta for aneurysm. Report of the use of the homograft in case and experimental study. *Ann.Surg.* 134, 743-52. 1951.

14. Cooley DA, DeBakey ME. Surgical considerations of intrathoracic aneurysms of the aorta and great vessels. *Ann Surg.* 1952;135:660 –680.
15. Cooley DA, DeBakey ME. Ruptured aneurysms of abdominal aorta; excision and homograft replacement. *Postgrad Med.* 1954;16:334 –342.
16. Cooley DA, DeBakey ME. Successful resection of aneurysm of thoracic aorta and replacement by graft. *JAMA.* 1953;152:673–676.
17. Cooley DA, DeBakey ME. Resection of entire ascending aorta in fusiform aneurysm using cardiac bypass. *JAMA.* 1956;162:1158 –1159.
10.1001/jama.1956.72970290003013a
18. DeBakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Morris GC Jr. Successful resection of fusiform aneurysm of aortic arch with replacement by homograft. *SurgGynecol Obstet.* 1957;105:657–664.
19. DE BAKEY, M. E., et al. Clinical application of a new flexible knitted dacron arterial substitute. *AMA Arch.Surg.* 77.5 (1958): 713-24.
20. Crawford ES et al. Thoracoabdominal aortic aneurysms: preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients. *J.Vasc.Surg.* 1986;3:389-404.
21. Crawford ES et al. Total aortic replacement for chronic aortic dissection occurring in patients with and without Marfan's syndrome. *Ann.Surg.* 199.3 (1984): 358-62.
22. Crawford, E. S., et al. "Diffuse aneurysmal disease (chronic aortic dissection, Marfan, and mega aorta syndromes) and multiple aneurysm. Treatment by subtotal and total aortic replacement emphasizing the elephant trunk operation." *Ann.Surg.* 211.5 (1990): 521-37.
23. Svensson, L. G., et al. "Replacement of entire aorta from aortic valve to bifurcation during one operation." *Ann.Thorac.Surg.* 58.4 (1994): 1164-66.
24. Berchthold HP, Peiper H, Bruch HP und Trentz O (2001) *Chirurgie.* Urban Fischer Verlag, München Jena, 4. Aufl.
25. Riede U-N und Schaefer H-E (1993) *Allgemeine und spezielle Pathologie.* Georg ThiemeVerlag, Stuttgart, New York, 3. Aufl.

26. Edmunds LH (1997) *Cardiac Surgery in the Adult*. McGraw-Hill Companies-Health Profession Division, New York, 1. Aufl.
27. Ernst CB und Stanley JC (2001) *Current Therapy in Vascular Surgery*. Mosby Inc., Philadelphia, 4. Aufl.
28. Frederick JR, Woo YJ. Mycotic thoracoabdominal aneurysms. *Ann CardiothoracSurg* 2012;1(3):277-285.
29. Anagnostopoulos CE. *Acute Aortic Dissections*. Baltimore, London, Tokyo: University Park Press; 255 pages, 1975.
30. Youngberg JA, Lake CL, Roizen MF und Wilson RS (2000) *Cardiac, Vascular and Thoracic Anesthesia*. Churchill Livingstone, Philadelphia, 1. Aufl.
31. Anagnostopoulos CE, Prabhaker MJS, Kittle CF. Aortic Dissections and Dissecting Aneurysms. *Am J Cardiol*; 30:263-273, 1972.
32. Nallamothu BK, Mehta RH, Saint S, Llovet A, Bossone E, Cooper JV, Sechtem U, Isselbacher EM, Nienaber CA, Eagle KA, Evangelista A. Syncope in acute aortic dissection: diagnostic, prognostic, and clinical implications. *Am J Med*. 2002;113:468–471.
33. Tsai TT, Nienaber CA, Eagle KA. Acute Aortic Syndromes. *Circulation*. 2005;112:3802–3813.
34. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, Evangelista A, Fattori R, Suzuki T, Oh JK, Moore AG, Malouf JF, Pape LA, Gaca C, Sechtem U, Lenferink S, Deutsch HJ, Diedrichs H, Marcos y Robles J, Llovet A, Gilon D, Das SK, Armstrong WF, Deeb GM, Eagle KA. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000; 283: 897–903.
35. Suzuki T, Mehta RH, Ince H, Nagai R, Sakomura Y, Weber F, Sumiyoshi T, Bossone E, Trimarchi S, Cooper JV, Smith DE, Isselbacher EM, Eagle KA, Nienaber CA. Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era: lessons from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2003;108 (suppl II): II-312–II-317.
36. Eagle KA, Isselbacher EM, DeSanctis RW. Cocaine-related aortic dissection in perspective. *Circulation*. 2002; 105: 1529–1530.

37. Nienaber CA, Sievers HH. Intramural hematoma in acute aortic syndrome: more than one variant of dissection? *Circulation*. 2002; 106: 284–285.
38. Moizumi Y, Komatsu T, Motoyoshi N, Tabayashi K. Clinical features and long-term outcome of type A and type B intramural hematoma of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127: 421–427.
39. Ganaha F, Miller DC, Sugimoto K, Do YS, Minamiguchi H, Saito H, Mitchell RS, Dake MD. Prognosis of aortic intramural hematoma with and without penetrating atherosclerotic ulcer: a clinical and radiological analysis. *Circulation*. 2002; 106: 342–348.
40. Braverman AC. Penetrating atherosclerotic ulcers of the aorta. *Curr Opin Cardiol*. 1994; 9: 591–597.
41. Lilienfeld, D. E., Gunderson, P. D., Sprafka, J. M., Vargas, C. (1987) Epidemiology of aortic aneurysms: I. Mortality trends in the United States, 1951 to 1981. *Arteriosclerosis* 7: 637-43.
42. Fowkes, F. G., Macintyre, C. C., Ruckley, C. V. (1989) Increasing incidence of aortic aneurysms in England and Wales. *Bmj* 298: 33-5.
43. Castleden, W. M., Mercer, J. C. (1985) Abdominal aortic aneurysms in Western Australia: descriptive epidemiology and patterns of rupture. *Br J Surg* 72:109-12.
44. Gillum, R. F. (1995) Epidemiology of aortic aneurysm in the United States. *J Clin Epidemiol* 48: 1289-98.
45. Wolinsky, H., Glagov, S. (1967) A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circ Res* 20: 99-111.
46. Schlatmann, T. J., Becker, A. E. (1977) Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 39: 13-20.
47. Pearce, W. H., Slaughter, M. S., LeMaire, S., Salyapongse, A. N., Feinglass, J., McCarthy, W. J., Yao, J. S. (1993) Aortic diameter as a function of age, gender, and body surface area. *Surgery* 114: 691-7.
48. Olson LJ, Subramanian R, WD:, E. (1984) Surgical pathology of pure aortic insufficiency: A study of 225 cases. *Mayo Clinic Proc* 9: 835.

49. Bickerstaff, L. K., Pairolero, P. C., Hollier, L. H., Melton, L. J., Van Peenen, H. J., Cherry, K. J., Joyce, J. W. , Lie, J. T. (1982) Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery* 92: 1103-8.
50. Pyeritz RE , VA, M. (1979) The Marfan syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med* 300: 772.
51. Lee, B., Godfrey, M., Vitale, E., Hori, H., Mattei, M. G., Sarfarazi, M., Tsipouras, P., Ramirez, F. , Hollister, D. W. (1991) Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature* 352: 330-4.
52. Sakai, L. Y., Keene, D. R. ,Engvall, E. (1986) Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol* 103: 2499-509.
53. Pyeritz RE. (1993) The Marfan syndrome, in Royce PM, Steinman B (eds): *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*. Wiley-Liss 437.
54. Marsalese, D. L., Moodie, D. S., Vacante, M., Lytle, B. W., Gill, C. C., Sterba, R., Cosgrove, D. M., Passalacqua, M., Goormastic, M. , Kovacs, A. (1989) Marfan's syndrome: natural history and long-term follow-up of cardiovascular involvement. *JAm CollCardiol* 14: 422-8; discussion 429-31.
55. Byers, P. H. (1995) Disorders of collagen biosynthesis and structure, in Schriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds):. *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*. New York, McGraw-Hill 4029.
56. Pope, F. M., Narcisi, P., Nicholls, A. C., Liberman, M. ,Oorthuys, J. W. (1988) Clinical presentations of Ehlers Danlos syndrome type IV. *Arch Dis Child* 63: 1016-25.
57. Pope, F. M., Narcisi, P., Nicholls, A. C., Liberman, M. ,Oorthuys, J. W. (1988)Clinical presentations of Ehlers Danlos syndrome type IV. *Arch Dis Child* 63: 1016-25.
58. Loeys BL, Dietz HC. Loeys-Dietz Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.2008 Feb 28 [updated 2018 Mar 1].
59. Feigl, D., Feigl, A. , Edwards, J. E. (1986) Mycotic aneurysms of the aortic root.A pathologic study of 20 cases. *Chest* 90: 553-7.

60. Chan, F. Y., Crawford, E. S., Coselli, J. S., Safi, H. J. , Williams, T. W., Jr.(1989)
In situ prosthetic graft replacement for mycotic aneurysm of the aorta.
AnnThoracSurg 47: 193-203.
61. Heggtveit, H. A. (1964) Syphilitic Aortitis. aClinicopathologic Autopsy Study of100
Cases, 1950 to 1960. *Circulation* 29: 346-55.
62. Breckwoldt WL, Genco CM, Connolly RJ, Cleveland RJ und Diehl JT (1991) Spinal
Cord Protection During Aortic Occlusion: Efficacy of Intrathecal Tetracaine. *Ann
ThoracSurg*, 51:959-963.
63. Chiesa R,CiviliniE,Melissano G, Logaldo D, Calliari FM,Bertoglio I, Carozzo
A,Mennella R.Management of thoracoabdominal aortic aneurysms.HSR Proc
Intensive Care CardiovascAnesth. 2009; 1(1): 45–53.
64. Safi HJ. How I do it: thoracoabdominal aortic aneurysm graft replacement.
Cardiovasc Surg. 1999;7:607–613.
65. Engle J, Safi HJ, Miller CC 3rd. et al. The impact of diaphragm management on
prolonged ventilator support after thoracoabdominal aortic repair. *J VascSurg.*
1999;29:150–156.
66. Schepens M, Dossche k, Morshuis W. et al. Introduction of adjuncts and their
influence on changing results in 402 consecutive thoracoabdominal aortic
aneurysm repairs. *Eur J CardiothoracSurg.* 2004;25:701–707.
67. Griep RB, Griep EB. Spinal cord perfusion and protection during descending
thoracic and thoracoabdominal aortic surgery: the collateral network concept.
Ann Thorac Surg. 2007;83:865–869.
68. Köksoy C, LeMaire SA, Curling PE. et al. Renal perfusion during thoracoabdominal
aortic operations: cold crystalloid is superior to normothermic blood. *Ann Thorac
Surg.* 2007;73:730–730.
69. De la Cruz KI, LeMaire SA, Weldon SA, Coselli JS. Thoracoabdominal aortic
aneurysm repair with a branched graft. *Ann CardiothoracSurg* 2012;1(3):381-
393.
70. De Rango P, Estrera AL, Miller C 3rd, et al. Operative outcomes using a side-
branched thoracoabdominal aortic graft (STAG) for thoraco-abdominal aortic
repair. *Eur J VascEndovascSurg* 2011;41:41-7.

71. Kouchoukos NT, Masetti P, Castner CF. Use of presewn multiple branched graft in thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Am Coll Surg* 2005;201:646-9.
72. Dardik A, Perler BA, Roseborough GS, et al. Aneurysmal expansion of the visceral patch after thoracoabdominal aortic replacement: an argument for limiting patch size? *J Vasc Surg* 2001;34:405-9; discussion 410.
73. LeMaire SA, Carter SA, Volguina IV, et al. Spectrum of aortic operations in 300 patients with confirmed or suspected Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg* 2006;81:2063-78; discussion 2078.
74. Schwill S, LeMaire SA, Green SY, et al. Endovascular repair of thoracic aortic pseudoaneurysms and patch aneurysms. *J Vasc Surg* 2010;52:1034-7.
75. Quiñones-Baldrich WJ, Panetta TF, Vescera CL, Kashyap VS. Repair of type IV thoracoabdominal aneurysm with a combined endovascular and surgical approach. *J Vasc Surg*. 1999 Sep; 30(3):555-60.
76. Quinones-Baldrich W, Jimenez JC, DeRubertis B, Moore WS. Combined endovascular and surgical approach (CESA) to thoracoabdominal aortic pathology: A 10-year experience. *J Vasc Surg*. 2009 May; 49(5):1125-34.
77. Fulton JJ, Farber MA, Marston WA, Mendes R, Mauro MA, Keagy BA. Endovascular stent-graft repair of pararenal and type IV thoracoabdominal aortic aneurysms with adjunctive visceral reconstruction. *J Vasc Surg*. 2005 Feb; 41(2):191-8.
78. Hughes GC, Nienaber JJ, Bush EL, Daneshmand MA, McCann RL. Use of custom Dacron branch grafts for "hybrid" aortic debranching during endovascular repair of thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Jul; 136(1):21-8, 28.e1-6.
79. Hughes GC, Barfield ME, Shah AA, Williams JB, Kuchibhatla M, Hanna JM, Andersen ND, McCann RL. Staged total abdominal debranching and thoracic endovascular aortic repair for thoracoabdominal aneurysm. *J Vasc Surg*. 2012 Sep; 56(3):621-9.
80. Kansal N, LoGerfo FW, Belfield AK, Pomposelli FB, Hamdan AD, Angle N, Campbell DR, Sridhar A, Freischlag JA, Quiñones-Baldrich W. A comparison of

- antegrade and retrograde mesenteric bypass. *Ann Vasc Surg.* 2002 Sep; 16(5):591-6.
81. Drinkwater SL, Böckler D, Eckstein H, Cheshire NJ, Kotelis D, Wolf O, Hamady MS, Geisbüsch P, Clark M, Allenberg JR, Wolfe JH, Gibbs RG, Jenkins MP. The visceral hybrid repair of thoraco-abdominal aortic aneurysms-a collaborative approach. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Nov; 38(5):578-85.
 82. Patel R, Conrad MF, Paruchuri V, Kwolek CJ, Chung TK, Cambria RP. Thoracoabdominal aneurysm repair: hybrid versus open repair. *J Vasc Surg.* 2009 Jul; 50(1):15-22.
 83. Buth J, Harris PL, Hobo R, van Eps R, Cuypers P, Duijm L, Tielbeek X. Neurologic complications associated with endovascular repair of thoracic aortic pathology: Incidence and risk factors. a study from the European Collaborators on Stent/Graft Techniques for Aortic Aneurysm Repair (EUROSTAR) registry. *J Vasc Surg.* 2007 Dec; 46(6):1103-1110; discussion 1110-1.
 84. Black SA, Wolfe JH, Clark M, Hamady M, Cheshire NJ, Jenkins MP. Complex thoracoabdominal aortic aneurysms: endovascular exclusion with visceral revascularization. *J Vasc Surg.* 2006 Jun; 43(6):1081-9; discussion 1089.
 85. Patel HJ, Upchurch GR Jr, Eliason JL, Criado E, Rectenwald J, Williams DM, Deeb GM. Hybrid debranching with endovascular repair for thoracoabdominal aneurysms: a comparison with open repair. *Ann Thorac Surg.* 2010 May; 89(5):1475-81.
 86. Lin TC, Shih CC. Review of Treatment for Thoracoabdominal Aortic Aneurysm, and the Modern Experience of Multi-Branched Endograft in Taiwan. *Acta Cardiol Sin* 2017;33:1-9.
 87. Greenberg RK, Clair D, Srivastava S, et al. Should patients with challenging anatomy be offered endovascular aneurysm repair? *J Vasc Surg* 2003;38:990-6.
 88. Rancic Z, Pfammatter T, LachatM, et al. Periscope graft to extend distal landing zone in ruptured thoracoabdominal aneurysms with short distal necks. *J Vasc Surg* 2010;51:1293-6.

89. Mestres G, Uribe JP, Garcia-Madrid C, et al. The best conditions for parallel stenting during EVAR: an in vitro study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:468-73.
90. Lindblad B, Bin Jabr A, Holst J, Malina M. Chimney grafts in aortic stent grafting: hazardous or useful technique? Systematic review of current data. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50:722-31.
91. Moulakakis KG, Mylonas SN, Avgerinos E, et al. The chimney graft technique for preserving visceral vessels during endovascular treatment of aortic pathologies. *J Vasc Surg* 2012;55:1497-503.
92. Yoshida RA, Kolvenbach R, Yoshida WB, et al. Total endovascular debranching of the aortic arch. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42:627-30.
93. Lobato AC. Sandwich technique for aortoiliac aneurysms extending to the internal iliac artery or isolated common/internal iliac artery aneurysms: a new endovascular approach to preserve pelvic circulation. *J Endovasc Ther* 2011;18:106-11.
94. Lobato AC, Camacho-Lobato L. A new technique to enhance endovascular thoracoabdominal aortic aneurysm therapy—the sandwich procedure. *Semin Vasc Surg* 2012;25:153-60.
95. Ricco JB. Fenestrated stent grafting for aortic aneurysm in Europe. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:545-6.
96. Schwierz E, Kolvenbach RR, Yoshida R, et al. Experience with the sandwich technique in endovascular thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2014;59:1562-9.
97. Ricotta JJ 2nd, Oderich GS. Fenestrated and branched stent grafts. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2008 Jun;20(2):174-87; discussion 188-9. doi: 10.1177/1531003508320491.
98. Ricco JB. Fenestrated stent grafting for aortic aneurysm in Europe. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:545-6.
99. Greenberg R, Eagleton M, Mastracci T. Branched endografts for thoracoabdominal aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:S171-8.

100. Browne TF, Hartley D, Purchas S, et al. A fenestrated covered suprarenal aortic stent. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;18:445-9.
101. Anderson JL, Adam DJ, Berce M, Hartley DE. Repair of thoracoabdominal aortic aneurysms with fenestrated and branched endovascular stent grafts. *J Vasc Surg* 2005;42:600-7.
102. Roselli EE, Greenberg RK, Pfaff K, et al. Endovascular treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1474-82.
103. Melissano G, Civilini E, Bertoglio L, Calliari F, Campos Moraes Amato A, Chiesa R. Angio-CT imaging of the spinal cord vascularisation: a pictorial essay. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39(4):436-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.11.026>. PMID:20034815.
104. Adamkiewicz A. Die blutgefäße des menschlichen rückenmarkes. I theil. *Sitzungsber. Kaiserl. Akad. Wiss., Wien, Math.-Naturwiss. Cl.* 1881;84(3):469-502.
105. Adamkiewicz A. Die blutgefäße des menschlichen rückenmarkes. II theil. *Sitzungsber. Kaiserl. Akad. Wiss., Wien, Math.-Naturwiss. Cl.* 1882;85(2):101-35.
106. Skalski JH, Zembala M. Albert Wojciech Adamkiewicz: the discoverer of the variable vascularity of the spinal cord. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(5):1971-5.
107. Kadyi H. 1889. Über die Blutgefäße des menschlichen Rückenmarkes. Schmidt, Lemberg.
108. Bosmia AN, Hogan E, Loukas M, Tubbs RS, Cohen-Gadol AA. Blood supply to the human spinal cord: part I. Anatomy and hemodynamics. *Clin Anat.* 2015 Jan;28(1):52-64. doi: 10.1002/ca.22281. Epub 2013 Jun 27. Review.
109. Thron AK. 1988. *Vascular Anatomy of the Spinal Cord.* New York:Springer-Verlag.
110. Martirosyan NL, Feuerstein JS, Theodore N, Cavalcanti DD, Spetzler RF, Peul MC. 2011. Blood supply and vascular reactivity of the spinal cord under normal and pathological conditions. *J Neurosurg Spine* 15:238-251.

111. Dommissse, G. F. "The blood supply of the spinal cord. A critical vascular zone in spinal surgery." *J.Bone Joint Surg.Br.* 56.2 (1974): 225-35.
112. Gharagozloo, F., R. F. Neville, Jr., and J. L. Cox. "Spinal cord protection during surgical procedures on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta: a critical overview." *Semin.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 10.1 (1998): 73-86.
113. Connolly, J. E. "Hume Memorial lecture. Prevention of spinal cord complications in aortic surgery." *Am.J.Surg.* 176.2 (1998): 92-101.
114. N'da HA, Chenin L, Capel C, Havet E, Le Gars D, Peltier J. Microsurgical anatomy of the Adamkiewicz artery-anterior spinal artery junction. *Surg Radiol Anat.* 2016 Jul;38(5):563-7.
115. Guziński M, Bryl M, Ziemińska K, Wolny K, Szaśiadek M, Garcarek JS. Detection of the Adamkiewicz artery in computed tomography of the thorax and abdomen. *Adv Clin Exp Med.* 2017 Jan-Feb;26(1):31-37.
116. Murthy NS, Maus TP, Behrns CL. Intraforaminal location of the great anterior radiculomedullary artery (artery of Adamkiewicz): a retrospective review. *Pain Med.* 2010 Dec;11(12):1756-64.
117. Yoshioka K, Niinuma H, Ehara S, Nakajima T, Nakamura M, Kawazoe K. MR angiography and CT angiography of the artery of Adamkiewicz: state of the art. *Radiographics.* 2006 Oct;26 Suppl 1:S63-73.
118. Charles YP, Barbe B, Beaujeux R, Boujan F, Steib JP. Relevance of the anatomical location of the Adamkiewicz artery in spine surgery. *Surg Radiol Anat.* 2011 Jan;33(1):3-9.
119. Fanous AA, Lipinski LJ, Krishna C, Roger EP, Siddiqui AH, Levy EI, Leonardo J, Pollina J. The impact of preoperative angiographic identification of the artery of Adamkiewicz on surgical decision making in patients undergoing thoracolumbar corpectomy. *Spine (Phila Pa 1976)* 2015;40:1194–1199.
120. Nijenhuis RJ, Leiner T, Cornips EMJ, Wilmink JT, Jacobs MJ, van Engelshoven JMA, BackesWH. Spinal cord feeding arteries at MR angiography for thoracoscopic spinal surgery: feasibility study and implications for surgical approach. *Radiology* 2004;233:541–547.

121. Tattera D, Skinningsrud B, Pękala PA, Hsieh WC, Cirocchi R, Walocha JA, Tubbs RS, Tomaszewski KA, Henry BM. Artery of Adamkiewicz: a meta-analysis of anatomical characteristics. *Neuroradiology*. 2019 Aug;61(8):869-880.
122. Biglioli P, Roberto M, Cannata A, Parolari A, Fumero A, Grillo F, Maggioni M, Coggi G, Spirito R. Upper and lower spinal cord blood supply: the continuity of the anterior spinal artery and the relevance of the lumbar arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1188–1192.
123. Taira Y, Marsala M. Effect of proximal arterial perfusion pressure on function, spinal cord blood flow, and histopathologic changes after increasing intervals of aortic occlusion in the rat. *Stroke* 1996;27:1850–1858.
124. Williams GM, Perler BA, Burdick JF, Osterman FA Jr, Mitchell S, Merine D, et al. Angiographic localization of spinal cord blood supply and its relationship to postoperative paraplegia. *J Vasc Surg*. 1991;13:23-33; discussion 35.
125. Kawaharada N, Morishita K, Fukada J, Yamada A, Muraki S, Hyodoh H, et al. Thoracoabdominal or descending aortic aneurysm repair after preoperative demonstration of the Adamkiewicz artery by magnetic resonance angiography. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21:970-4.
126. Adams HD, Van Geertruyden HH. Neurologic complications of aortic surgery. *Ann Surg*. 1956;144:574-610.
127. Svensson LG, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Influence of segmental arteries, extent, and atriofemoral bypass on postoperative paraplegia after thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg*. 1994;20:255-62.
128. Acher CW, Wynn MM, Mell MW, Tefera G, Hoch JR. A quantitative assessment of the impact of intercostal artery reimplantation on paralysis risk in thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Surg*. 2008;248:529-40.
129. Safi HJ, Miller CC 3rd, Carr C, Iliopoulos DC, Dorsay DA, Baldwin JC. Importance of intercostal artery reattachment during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 1998;27:58-66; discussion -8.
130. Cambria RP, Davison JK, Carter C, Brewster DC, Chang Y, Clark KA, et al. Epidural cooling for spinal cord protection during thoracoabdominal aneurysm repair: A five-year experience. *J Vasc Surg*. 2000;31:1093-102.

131. Griep RB, Ergin MA, Galla JD, Lansman S, Khan N, Quintana C, et al. Looking for the artery of Adamkiewicz: a quest to minimize paraplegia after operations for aneurysms of the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:1202-15.
132. Etz CD, Halstead JC, Spielvogel D, Shahani R, Lazala R, Homann TM, et al. Thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair: is reimplantation of spinal cord arteries a waste of time? *Ann Thorac Surg.* 2006;82:1670-7.
133. Griep RB, Griep EB. Spinal cord perfusion and protection during descending thoracic and thoracoabdominal aortic surgery: the collateral network concept. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:S865-9; discussion S90-2.
134. Etz CD, Homann TM, Plestis KA, Zhang N, Luehr M, Weisz DJ, et al. Spinal cord perfusion after extensive segmental artery sacrifice: can paraplegia be prevented? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:643-8.
135. Etz CD, Kari FA, Mueller CS, Silovitz D, Brenner RM, Lin HM, Griep RB. The collateral network concept: a reassessment of the anatomy of spinal cord perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Apr;141(4):1020-8.
136. Etz CD, Homann TM, Luehr M, Kari FA, Weisz DJ, Kleinman G, et al. Spinal cord blood flow and ischemic injury after experimental sacrifice of thoracic and abdominal segmental arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33: 1030-8.
137. Strauch JT, Lauten A, Zhang N, Wahlers T, Griep RB. Anatomy of spinal cord blood supply in the pig. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:2130-4.
138. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, et al. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg* 1993;17:357-68; discussion 368-70.
139. Etz CD, Zoli S, Mueller CS, et al. Staged repair significantly reduces paraplegia rate after extensive thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1464-72.
140. Coselli JS, LeMaire CC, Miller ZC, et al. Mortality and paraplegia after thoracoabdominal aneurysm repair: a risk factor analysis. *Ann Thorac Surg* 2000;69:409-14.

141. Griep EB, Di Luozzo G, Schray D, Stefanovic A, Geisbüsch S, Griep RB. The anatomy of the spinal cord collateral circulation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012 Sep;1(3):350-7.
142. Strauch JT, Spielvogel D, Lauten A, et al. Importance of extrasegmental vessels for spinal cord blood supply in a chronic porcine model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:817-24.
143. Zoli S, Roder F, Etz CD, et al. Predicting the risk of paraplegia after thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1237-44; discussion 1245.
144. Etz CD, Zoli S, Bischoff MS, et al. Measuring the collateral network pressure to minimize paraplegia risk in thoracoabdominal aneurysm resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:S125-30; discussion S142-S146.
145. Etz CD, Di Luozzo G, Zoli S, et al. Direct spinal cord perfusion pressure monitoring in extensive distal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1764-4.
146. Etz CD, Kari FA, Mueller CS, et al. The collateral network concept: a reassessment of the anatomy of spinal cord perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1020-8.
147. Etz CD, Kari FA, Mueller CS, et al. The collateral network concept: remodeling of the arterial collateral network after experimental segmental artery sacrifice. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1029-36.
148. Gelman S. The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology* 1995;82.4: 1026-60.
149. Gregoretti S et al. Hemodynamics and oxygen uptake below and above aortic occlusion during crossclamping of the thoracic aorta and sodium nitroprusside infusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:830-36.
150. Anrep G. On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body. *J Physiol (Lond)* 1912;45:307-17.
151. Mansberger AR Jr et al. "Washout" acidosis following resection of aortic aneurysms: clinical metabolic study of reactive hyperemia and effect of dextran on excess lactate and pH. *Ann.Surg* 1966;163.5:778-87.

152. Levin A. The cardiovascular effects of aortic clamping and unclamping. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia* 2010;16:2,62-71.
153. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol* 1902;28:220-31.
154. Folkow B. Intravascular pressure as a factor regulating the tone of the small vessels. *Acta Physiol Scand* 1949;17:289-310.
155. Guyton AC, Carrier O, Walker JR. Evidence for tissue oxygen demand as the major factor causing autoregulation. *Circ.Res.* 1964;15 SUPPL-9.
156. Lewis T and Grant R. Observations upon reactive hyperemia in man. *Heart* 1925;12:73-120.
157. Barcroft, H. The mechanism of vasodilatation in the limbs during and after arrest of the circulation. *Angiology* 1972;23.10:595-99.
158. Fry WJ et al. Prevention of hypotension due to aortic release. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;116:301-06.
159. Vetto RM, Brant B. Control of declamping shock. *Am J Surg* 1968;116.2:273-79.
160. Fry WJ et al. Prevention of hypotension due to aortic release. *Surg.Gynecol.Obstet.* 1963;116:301-06.
161. Thomas TV. Aortic declamping shock. *Am.Heart J* 1971;81.6:845-47.
162. Brant B, Armstrong RP, Vetto RM. Vasodepressor factor in declamp shock production. *Surgery* 1970;67.4: 650-53.
163. Lefer AM, Martin J. Origin of myocardial depressant factor in shock. *Am.J Physiol* 1970;218.5:1423-27.
164. Coselli JS, LeMaire SA, de Figueiredo LP et al. Paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: is dissection a risk factor? *Ann Thorac Surg* 1997;63:28–35.
165. Livesay JJ et al. Surgical experience in descending thoracic aneurysmectomy with and without adjuncts to avoid ischemia. *Ann.Thorac.Surg* 1985;39.1:37-46.
166. Yao F-SF, Fontes ML, Malhotra V. Yao & Artusio's anesthesiology: problem-oriented patient management. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008.

167. Svensson LG. An approach to spinal cord protection during descending or thoracoabdominal aortic repairs. *Ann.Thorac.Surg* 1999;67.6:1935-36.
168. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical anesthesia*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006.
169. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000;190.3: 255-66.
170. Kvietys PR, Granger DN. Endothelial cell monolayers as a tool for studying microvascular pathophysiology. *Am J Physiol* 1997;273:1189-1199.
171. Granger DN. Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. *Microcirculation* 1999;6(3): 167-78.
172. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997;100(9):2153-57.
173. Banda MA, Lefer DJ, Granger DN. Postischemic endothelium-dependent vascular reactivity is preserved in adhesion molecule-deficient mice. *Am J Physiol* 1997;273(6):H2721-H2725.
174. Harris NR, Granger DN. Neutrophil enhancement of reperfusion-induced capillary fluid filtration associated with hypercholesterolemia. *Am J Physiol* 1996;271(5):H1755-H1761.
175. Harris NR. Opposing effects of L-NAME on capillary filtration rate in the presence or absence of neutrophils. *Am.J.Physiol* 1997;273(6):G1320-G1325.
176. Jerome SN, Akimitsu T, Korthuis RJ. Leukocyte adhesion, edema, and development of postischemic capillary no-reflow. *Am J Physiol* 1994;267.4:H1329-H1336.
177. Granger DN, Korthuis RJ. Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. *Annu Rev Physiol* 1995;57:311-32.
178. Granger DN. Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. *Microcirculation*. 1999;6.3:167-78.

179. Kubes, P, Granger DN. Leukocyte-endothelial cell interactions evoked by mast cells. *Cardiovasc Res* 1996;32.4:699-708.
180. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 1988;255.6:H1269-H1275.
181. Kubes P, Kurose I, Granger DN. NO donors prevent integrin-induced leukocyte adhesion but not P-selectin-dependent rolling in postischemic venules. *Am J Physiol* 1994;267.3:931-937.
182. Grisham MB, Granger DN, Lefer DJ. Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease. *Free Radic Biol Med* 1998;25.4-5:404-33.
183. Martin JL, Gruszczuk AV, Beach TE et al. Mitochondrial mechanisms and therapeutics in ischaemia reperfusion injury. *Pediatr Nephrol* 2019;34:1167–1174.
184. Chouchani ET, Pell VR, James AM, Work LM, Saeb-Parsy K, Frezza C, Krieg T, Murphy MP. A unifying mechanism for mitochondrial superoxide production during ischemia-reperfusion injury. *Cell Metab* 2016;23:254–263.
185. Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, Aksentijevic D, Sundier SY, Robb EL, Logan A, Nadtochiy SM, Ord EN, Smith AC, Eyassu F, Shirley R, Hu CH, Dare AJ, James AM, Rogatti S, Hartley RC, Eaton S, Costa ASH, Brookes PS, Davidson SM, Duchon MR, Saeb-Parsy K, Shattock MJ, Robinson AJ, Work LM, Frezza C, Krieg T, Murphy MP. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature* 2014;515:431–435.
186. Braza F, Brouard S, Chadban S, Goldstein DR. Role of TLRs and DAMPs in allograft inflammation and transplant outcomes. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:281–290.
187. Mills EL, Kelly B, O'Neill LAJ. Mitochondria are the powerhouses of immunity. *Nat Immunol* 2017;18:488–498.
188. Zhang Q, Raouf M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, Brohi K, Itagaki K, Hauser CJ. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010;464:104–107.

189. Krysko DV, Agostinis P, Krysko O, Garg AD, Bachert C, Lambrecht BN, Vandenabeele P. Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation. *Trends Immunol* 2011;32:157–164.
190. Cambria RP et al. Thoracoabdominal aneurysm repair: results with 337 operations performed over a 15-year interval. *Ann.Surg.* 2001;236:471-79.
191. Kouchoukos NT, Dougenis D. Surgery of the thoracic aorta. *N Engl J Med* 1997;336:1876-88.
192. Webb TH, Williams GM. Thoracoabdominal aneurysm repair. *Cardiovasc Surg* 1999;7:573-85.
193. Zvara DA. Thoracoabdominal aneurysm surgery and the risk of paraplegia: contemporary practice and future directions. *J Extra Corpor Technol.* 2002;34:11-17.
194. Mauney MC, Tribble CG, Cope JT, Tribble RW, Luctong A, Spotnitz W D, Kron I L. Is clamp and sew still viable for thoracic aortic resection? *Ann Surg* 1996;223(5):534–543.
195. Blaisdalle FW, Cooley DA. The mechanism of paraplegia after temporary thoracic aortic occlusion and its relationship to spinal fluid pressure. *Surgery* 1962;51:351-5.
196. Coselli JS, Lemaire SA, Koksoy C, Schmittling ZC, Curling PE. Cerebrospinal fluid drainage reduces paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: results of a randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 2002;35:631-9.
197. Safi HJ, Bartoli S, Hess KR, Shenaq SS, Viets JR, Butt GR, Sheinbaum R, Doerr HK, Maulsby R, Rivera VM. Neurologic deficit in patients at high risk with thoracoabdominal aortic aneurysms: the role of cerebral spinal fluid drainage and distal aortic perfusion. *J Vasc Surg* 1994;20:434-444.
198. Hellberg A, Christiansson L, Tulga Ulus A, Bergqvist D, Wiklund L und Karacagil S. A Prolonged Spinal Cord Ischaemia Model in Pigs. Passive Shunting Offers Stable Central Haemodynamics During Aortic Occlusion. *Eur J Vasc and Endovasc Surg* 2000;19:318-323.

199. Kaplan DK, Atsumi N, D'Ambra MN und Vlahakes GJ. Distal Circulatory Support for Thoracic Aortic Operations: Effects on Intracranial Pressure. *Ann Thorac Surg* 1995;59:448-452.
200. Laschinger JC, Cunningham JN Jr, Baumann FG, Isom OW und Spencer FC. Monitoring of somatosensory evoked potentials during surgical procedures on the thoracoabdominal aorta - II. Use of somatosensory evoked potentials to assess adequacy of distal aortic bypass and perfusion after thoracic aortic cross-clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94(2):266-270
201. Borst HG, Jurmann M, Buhner B, Laas J. Risk of replacement of descending aorta with a standardized left heart bypass technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:126-32.
202. Schepens MA, Defauw JJ, Hamerlijck RP, Vermeulen FE. Use of left heart bypass in the surgical repair of thoracoabdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1995;9:327-38.
203. Coselli, JS. The use of left heart bypass in the repair of thoracoabdominal aortic aneurysms: current techniques and results. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003;15:326-32.
204. Coselli JS, LeMaire SA. Left heart bypass reduces paraplegia rates after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg* 199;67:1931-4.
205. Coselli JS., LeMaire SA, Conklin LD, Adams GJ. Left heart bypass during descending thoracic aortic aneurysm repair does not reduce the incidence of paraplegia. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1298-303.
206. Kieffer E, Fukui S, Chiras J, Koskas F, Bahnini A und Cormier E. Spinal cord arteriography: A safe adjunct before descending thoracic or thoracoabdominal aortic aneurysmectomy. *J Vasc Surg* 2002;35(2):262-268.
207. Atkins, P. W. , De Paula, J. Book. *Physikalische Chemie*. (2006).
208. Ehrlich MP, McCullough JN, Zhang N, Weisz DJ, Juvonen T, Bodian CA, Griep RB. Effect of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in the pig. *Ann Thorac Surg* 2002;73:191-197.

209. Strauch JT, Lauten A, Spielvogel D, Rinke S, Zhang N, Weisz D, Bodian CA, Griep RB. Mild hypothermia protects the spinal cord from schemic injury in a chronic porcine model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:708-715.
210. Gubler KD, Gentilello LM, Hassantash SA, Maier RV. The impact of hypothermia on dilutional coagulopathy. *J Trauma* 1994;36:847-851.
211. Berguer R, Porto J, Fedoronko B, Dragovic L. Selective deep hypothermia of the spinal cord prevents paraplegia after aortic cross-clamping in the dog model. *J Vasc Surg* 1992;15:62-71.
212. Martelli E, Cho JS, Mozes G, Gloviczki P. Epidural cooling for the prevention of ischemic injury to the spinal cord during aortic occlusion in a rabbit model: determination of the optimal temperature. *J Vasc Surg* 2002;35:547-553.
213. Wang LM, Yan Y, Zou, LJ, Jing NH, Xu ZY. Moderate hypothermia prevents neural cell apoptosis following spinal cord ischemia in rabbits. *Cell Res* 2005;15:387-393.
214. Rokkas CK, Kouchoukos NT. Profound Hypothermia for Spinal Cord Protection in Operations on the Descending Thoracic and Thoracoabdominal Aorta. *Sem Thorac Cardiovasc Surg* 1998;10(1):57-60.
215. Kouchoukos NT, Masetti P, Rokkas CK, Murphy SF und Blackstone EH. Safety and efficacy of hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Ann Thorac Surg* 2001;72(3):699-708.
216. Rokkas CK, Cronin CS, Nitta T, Helfrich LR Jr, Lobner DC, Choi DW und Kouchoukos NT. Profound systemic hypothermia inhibits the release of neurotransmitter amino acids in spinal cord ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110(1):27-35.
217. Carrel TP, Berdat PA, Robe J, Gysi J, Nguyen T, Kipfer B und Althaus U. Outcome of thoracoabdominal aortic operations using deep hypothermia and distal exsanguination. *Ann Thorac Surg* 2000;69(3):692-695.
218. Safi HJ, Miller CC III, Subramaniam MH, Campbell MP, Iliopoulos DC, O'Donnell JJ, Reardon MJ, Letsou GV und Espada R. Thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair using cardiopulmonary bypass, profound hypothermie,

- and circulatory arrest via left side of the chest incision. *J Vasc Surg* 1998;28(4):591-598.
219. Griep RB, Ergin MA, Galla JD, Lansman S, Kahn N, Quintana C, McCollough J und Bodian C. Looking for the artery of adamkiewicz: A quest to minimize paraplegia after operations for aneurysms of the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1202-1215.
220. Juvonen T, Biancari F, Rimpiläinen J, Satta J, Rainio P und Kiviluoma K. Strategies for Spinal Cord Protection during Descending Thoracic and Thoracoabdominal Aortic Surgery: Up-to-date Experimental and Clinical Results - A review. *Scand Cardiovasc J* 2002;36:136-160.
221. Cambria RP et al. Thoracoabdominal aneurysm repair: results with 337 operations performed over a 15-year interval. *Ann Surg* 2002;236(4):471-479.
222. Meylaerts SA, Kalkman CJ, de Haan P, Porsius M und Jacobs MJHM. Epidural Versus Subdural Spinal Cord Cooling: Cerebrospinal Fluid Temperature and Pressure Changes. *Ann Thorac Surg* 2000;70:222-228.
223. Tabayashi K und Motoyoshi N. Protection From Postischemic Spinal Cord Injury by Perfusion Cooling of the Epidural Space. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1063-1064.
224. Wisselink W, Becker MO, Nguyen JH, Money SR und Hollier LH. Protecting the ischemic spinal cord during aortic clamping: The influence of selective hypothermia and spinal cord perfusion pressure. *J Vasc Surg* 1994;19(5):788-796.
225. Meylaerts SA, de Haan P, Kalkman CJ, Lips J, de Mol BA und Jacobs MJ. The Influence of Regional Spinal Cord Hypothermia on Transcranial Myogenic Motor-Evoked Potential Monitoring and the Efficacy of Spinal Cord Ischemia Detection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118(6):1038-1045.
226. Jacobs MJ, Mess W, Mochtar B, Nijenhuis RJ, Stadius van Eps RG, Schurink GW. The value of motor evoked potentials in reducing paraplegia during thoracoabdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2006;43:239-246.

227. Jacobs MJHM, Meylaerts SA, de Haan P, de Mol BA und Kalkman CJ. Strategies to prevent neurologic deficit based on motor-evoked potentials in type I and II thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1999;29:48-59.
228. Lips J, de Haan P, Bouma GJ, Jacobs MJ und Kalkman CJ. Delayed detection of motor pathway dysfunction after selective reduction of thoracic spinal cord blood flow in pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123(3):531-538.
229. Meylaerts SA, Jacobs MJ, van Iterson V, de Haan P und Kalkman CJ. Comparison of Transcranial Motor Evoked Potentials and Somatosensory Evoked Potentials During Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Repair. *Ann Surg* 1999;230(6):742-749.
230. Kakinohana M, Nakamura S, Fuchigami T und Sugahara K. Transcranial motor-evoked potentials monitoring can detect spinal cord ischemia more rapidly than spinal cord-evoked potentials monitoring during aortic occlusion in rats. *Eur Spine J* 2006;16:787-793.
231. Lyon R, Feiner J und Liebermann JA. Progressive suppression of motor evoked potentials during general anesthesia: the phenomenon of “anesthetic fade”. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17:13-19.
232. Meylaerts SA, Kalkman CJ, de Haan P, Porsius M und Jacobs MJHM. Epidural Versus Subdural Spinal Cord Cooling: Cerebrospinal Fluid Temperature and Pressure Changes. *Ann Thorac Surg* 2000;70:222-228.
233. Svensson LG, Crawford ES, Patel V, McLean TR, Jones JW und DeBakey ME. Spinal Oxygenation, Blood Supply Localisation, Cooling, and Function With Aortic Clamping. *Ann Thorac Surg* 192;54:74-79.
234. Lee J.Y., Kim H.S., Choi H.Y., Oh T.H., Yune T.Y. Fluoxetine inhibits matrix metalloprotease activation and prevents disruption of blood-spinal cord barrier after spinal cord injury. *Brain* 2012;135:2375–2389.
235. Sharma H.S. Pathophysiology of blood-spinal cord barrier in traumatic injury and repair. *Curr. Pharm. Des.* 2005;11:1353–1389.
236. Liang CL, Lu K, Liliang PC, Chen TB, Chan SH, Chen HJ. Ischemic preconditioning ameliorates spinal cord ischemia-reperfusion injury by triggering autoregulation. *J Vasc Surg.* 2012 Apr;55(4):1116-23.

237. Fang B, Li XM, Sun XJ, Bao NR, Ren XY, Lv HW, Ma H. Ischemic Preconditioning Protects against Spinal Cord Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbits by Attenuating Blood Spinal Cord Barrier Disruption. *Int J Mol Sci* 2013;14(5):10343–10354.
238. Lee JM, et al. Brain tissue responses to ischemia. *J Clin Invest* 2000;106(6):723-31.
239. Jing N, Fang B, Wang ZL, Ma H. Remote Ischemia Preconditioning Attenuates Blood-Spinal Cord Barrier Breakdown in Rats Undergoing Spinal Cord Ischemia Reperfusion Injury: Associated with Activation and Upregulation of CB1 and CB2 Receptors. *Cell Physiol Biochem*. 2017;43(6):2516-2524.
240. Kuzuya T et al. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 1993;72(6):1293-99.
241. Marber MS et al. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993;88(3):1264-72.
242. Bolli R. The late phase of preconditioning. *Circ Res* 2000;87(11):972-83.
243. Friedlander RM. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. *N Engl J Med* 2003;348(14):1365-75.
244. Leist M, Nicotera P. Apoptosis, excitotoxicity, and neuropathology. *Exp Cell Res* 1998;239(2):183-201.
245. White BC et al. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *J Neurol Sci* 2000;179:1-33.
246. de Haan P. Pharmacologic adjuncts to protect the spinal cord during transient ischemia. *Semin Vasc Surg* 2000;13(4):264-71.
247. de Haan P, Kalkman CJ, Jacobs MJ. Pharmacologic neuroprotection in experimental spinal cord ischemia: a systematic review. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001;13(1):3-12.
248. MacArthur RG, Carter SA, Coselli JS, LeMaire SA. Organ protection during thoracoabdominal aortic surgery: rationale for a multimodality approach. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;9:143-149.

249. Garcia ML, Hanner M, Knaus HG, Koch R, Schmalhofer W, Slaughter RS, et al. Pharmacology of potassium channels. *Adv Pharmacol* 1997;39:425-71.
250. Pignac J, Lacaille C, Dumont L. Protective effects of the K⁺ ATP channel opener, aprikalim, against free radicals in isolated rabbit hearts. *Free Radic Biol Med*. 1996;20(3):383-9.
251. He GW, Yang CQ. Inhibition of vasoconstriction by potassium channel opener aprikalim in human conduit arteries used as bypass grafts. *Br J Clin Pharmacol*. 1997 Oct;44(4):353-9.
252. Liu MH, Floten HS, Furnary AP, Yim AP, He GW. Effects of potassium channel opener aprikalim on the receptor-mediated vasoconstriction in the human internal mammary artery. *Ann Thorac Surg*. 2001 Feb;71(2):636-41.
253. Domoki F, Perciaccante JV, Veltkamp R, Bari F, Busija DW. Mitochondrial potassium channel opener diazoxide preserves neuronal-vascular function after cerebral ischemia in newborn pigs. *Stroke* 1999;30:2713-8.
254. Teshima Y, Akao M, Baumgartner WA, Marban E. Nicorandil prevents oxidative stress-induced apoptosis in neurons by activating mitochondrial ATP-sensitive potassium channels. *Brain Res* 2003;990:45-50.
255. Teshima Y, Akao M, Li RA, Chong TH, Baumgartner WA, Johnston MV, et al. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channel activation protects cerebellar granule neurons from apoptosis induced by oxidative stress. *Stroke* 2003;34:1796-802.
256. Veltkamp R, Domoki F, Bari F, Busija DW. Potassium channel activators protect the N-methyl-D-aspartate-induced cerebral vascular dilation after combined hypoxia and ischemia in piglets. *Stroke* 1998;29:837-42.
257. Correia SC, Cardoso S, Santos RX, Carvalho C, Santos MS, Perry G, et al. New insights into the mechanisms of mitochondrial preconditioning-triggered neuroprotection. *Curr Pharm Des* 2011;17:3381-9.
258. Stephan D, Winkler M, Kühner P, Russ U, Quast U. Selectivity of repaglinide and glibenclamide for the pancreatic over the cardiovascular K(ATP) channels. *Diabetologia* 2006;49(9):2039–48.

259. Aguilar-Bryan L, Clement JP, Gonzalez G, Kunjilwar K, Babenko A, Bryan J. Toward understanding the assembly and structure of KATP channels. *Physiol. Rev.* 1998;78(1):227–45.
260. Moritz W, Leech CA, Ferrer J, Habener JF. Regulated expression of adenosine triphosphate-sensitive potassium channel subunits in pancreatic beta-cells. *Endocrinology* 2001;142(1):129–38.
261. Akao M, Ohler A, O'Rourke B, Marbán E. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels inhibit apoptosis induced by oxidative stress in cardiac cells. *Circ. Res.* 2001;88(12):1267–75.
262. Crawford RM, Jovanović S, Budas GR, Davies AM, Lad H, Wenger RH, Robertson KA, Roy DJ, Ranki HJ, Jovanović A. Chronic mild hypoxia protects heart-derived H9c2 cells against acute hypoxia/reoxygenation by regulating expression of the SUR2A subunit of the ATP-sensitive K⁺ channel. *J. Biol. Chem.* 2003;278(33):31444–55.
263. Ren Y, Xu X, Wang X. Altered mRNA expression of ATP-sensitive and inward rectifier potassium channel subunits in streptozotocin-induced diabetic rat heart and aorta. *J. Pharmacol. Sci.* 2003;93(4):478–83.
264. Busija DW, Lacza Z, Rajapakse N, Shimizu K, Kis B, Bari F, et al. Targeting mitochondrial ATP-sensitive potassium channels—a novel approach to neuroprotection. *Brain Res Rev* 2004;46:282–94.
265. Sun, Feng Z. Neuroprotective role of ATP-sensitive potassium channels in cerebral ischemia. *Acta Pharmacol Sin* 2013;34:24–32.
266. Grover GJ, Garlid KD . ATP-sensitive potassium channels: a review of their cardioprotective pharmacology. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 677–95.
267. Busija DW, Lacza Z, Rajapakse N, Shimizu K, Kis B, Bari F, et al. Targeting mitochondrial ATP-sensitive potassium channels—a novel approach to neuroprotection. *Brain Res Rev* 2004; 46: 282–94.
268. Neuroprotective role of ATP-sensitive potassium channels in cerebral ischemia. *Acta Pharmacol Sin* 2013; 34: 24–32.

269. Badalzadeh R, Yousefi B, Tajaddini A, Ahmadian N . Diosgenin-induced protection against myocardial ischaemia-reperfusion injury is mediated by mitochondrial KATP channels in a rat model. *Perfusion* 2015; 30: 565–71.
270. Hao J, Li WW, Du H, Zhao ZF, Liu F, Lu JC, et al. Role of vitamin c in cardioprotection of ischemia/reperfusion injury by activation of mitochondrial KATP channel. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2016; 64: 548–57.
271. Kristiansen SB, Henning O, Kharbanda RK, Nielsen-Kudsk JE, Schmidt MR, Redington AN, et al. Remote preconditioning reduces ischemic injury in the explanted heart by a KATP channel-dependent mechanism. *AJP Hear Circ Physiol* 2004; 288: H1252–6.
272. O'Rourke B. Myocardial KATP channels in preconditioning. *Circ Res* 2000; 87: 845–55.
273. Acosta-Martinez M, Levine JE. Regulation of KATP channel subunit gene expression by hyperglycemia in the mediobasal hypothalamus of female rats. *AJP Endocrinol Metab* 2007; 292: E1801–7.
274. Sun HS, Feng ZP, Barber PA, Buchan AM, French RJ. Kir6.2-containing ATP-sensitive potassium channels protect cortical neurons from ischemic/anoxic injury in vitro and in vivo. *Neuroscience* 2007; 144: 1509–15.
275. Lemak MS, Voloshanenko O, Draguhn A, Egorov A V . KATP channels modulate intrinsic firing activity of immature entorhinal cortex layer III neurons. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 255.
276. Kasten MR, Anderson MP . Self-regulation of adult thalamocortical neurons. *J Neurophysiol* 2015; 114: 323–31.
277. Taborsky GJ, Ahrén B, Havel PJ . Autonomic mediation of glucagon secretion during hypoglycemia: implications for impaired alpha-cell responses in type 1 diabetes. *Diabetes* 1998; 47: 995–1005.
278. Kis B, Rajapakse NC, Snipes JA, Nagy K, Horiguchi T, Busija DW . Diazoxide induces delayed pre-conditioning in cultured rat cortical neurons. *J Neurochem* 2004; 87: 969–80.
279. Liu, Lu C, Wan R, Auyeung WW, Mattson MP . Activation of mitochondrial ATP-dependent potassium channels protects neurons against ischemia-induced

- death by a mechanism involving suppression of bax translocation and cytochrome c release. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 431–43.
280. Liu R, Wang H, Xu B, Chen W, Turlova E, Dong N, et al. Cerebrovascular safety of sulfonylureas: the role of KATP channels in neuroprotection and the risk of stroke in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2016; 65: 2795–809.
281. Heurteaux C, Bertaina V, Widmann C, Lazdunski M. K⁺ channel openers prevent global ischemia-induced expression of c-fos, c-jun, heat shock protein, and amyloid beta-protein precursor genes and neuronal death in rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 9431–5.
282. Hayakawa K, Esposito E, Wang X, Terasaki Y, Liu Y, Xing C, et al. Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. *Nature* 2016; 535: 551–5.
283. Sun XL, Zeng XN, Zhou F, Dai CP, Ding JH, Hu G. KATP channel openers facilitate glutamate uptake by gluts in rat primary cultured astrocytes. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1336–42.
284. Rajapakse N, Kis B, Horiguchi T, Snipes J, Busija D. Diazoxide pretreatment induces delayed preconditioning in astrocytes against oxygen glucose deprivation and hydrogen peroxide-induced toxicity. *J Neurosci Res* 2003; 73: 206–14.
285. Zhou F, Yao HH, Wu JY, Ding JH, Sun T, Hu G. Opening of microglial K(ATP) channels inhibits rotenone-induced neuroinflammation. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 1559–70.
286. Ortega FJ, Gimeno-Bayon J, Espinosa-Parrilla JF, Carrasco JL, Batlle M, Pugliese M, et al. ATP-dependent potassium channel blockade strengthens microglial neuroprotection after hypoxia–ischemia in rats. *Exp Neurol* 2012; 235: 282–96.
287. Thomzig A, Wenzel M, Karschin C, Eaton MJ, Skatchkov SN, Karschin A, et al. Kir6.1 is the principal pore-forming subunit of astrocyte but not neuronal plasma membrane KATP channels. *Mol Cell Neurosci* 2001; 18: 671–90.
288. Zhou M, Tanaka O, Suzuki M, Sekiguchi M, Takata K, Kawahara K, et al. Localization of pore-forming subunit of the ATP-sensitive K⁺-channel, Kir6.2, in rat brain neurons and glial cells. *Mol Brain Res* 2002; 101: 23–32.

289. Teramoto N. Physiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels in smooth muscle. *J Physiol* 2006; 572: 617–24.
290. Russ U, Hambrock A, Artunc F, Löffler-Walz C, Horio Y, Kurachi Y, et al. Coexpression with the inward rectifier K⁺ channel Kir6.1 increases the affinity of the vascular sulfonylurea receptor SUR2B for glibenclamide. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 955–61.
291. Kleppisch T, Nelson MT. Adenosine activates ATP-sensitive potassium channels in arterial myocytes via A₂ receptors and cAMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 12441–5.
292. Miyoshi H, Nakaya Y. Activation of ATP-Sensitive K⁺ channels by cyclic AMP-dependent protein kinase in cultured smooth muscle cells of porcine coronary artery. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 193: 240–7.
293. Miyoshi H, Nakaya Y. Activation of ATP-Sensitive K⁺ channels by cyclic AMP-dependent protein kinase in cultured smooth muscle cells of porcine coronary artery. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 193: 240–7.
293. Cole WC, Clément-Chomienne O. ATP-sensitive K⁺ channels of vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 94–103.
294. Broadhead MW, Kharbanda RK, Peters MJ, MacAllister RJ. KATP channel activation induces ischemic preconditioning of the endothelium in humans in vivo. *Circulation* 2004; 110: 2077–82.
295. Szeto V, Nai-hong Chen N, Sun H, Feng Z. The role of KATP channels in cerebral ischemic stroke and diabetes. *Acta Pharmacologica Sinica* 2018;39:683–69.
296. Rathore S, Datta G, Kaur I, Malhotra P, Mohmmed A.. Disruption of cellular homeostasis induces organelle stress and triggers apoptosis like cell-death pathways in malaria parasite. *Cell Death & Disease* 201; 6(7): e1803.
297. Alnemri ES, Livingston DJ, Nicholson DW, Salvesen G, Thornberry NA, Wong WW, Yuan J. Human ICE/CED-3 protease nomenclature. *Cell* 1996;87(2):171.
298. Gervais FG, Xu D, Robertson GS, Vaillancourt JP, Zhu Y, Huang J, LeBlanc A, Smith D, Rigby M, Shearman MS, Clarke EE, Zheng H, Van Der Ploeg LH, Ruffolo SC, Thornberry NA, Xanthoudakis S, Zamboni RJ, Roy S, Nicholson DW. Involvement of caspases in proteolytic cleavage of Alzheimer's amyloid-beta

- precursor protein and amyloidogenic A beta peptide formation. *Cell*. 1999;97(3): 395–406.
299. Harrington HA, Ho KL, Ghosh S, Tung KC. Construction and analysis of a modular model of caspase activation in apoptosis. *Theoretical Biology & Medical Modelling* 2008;5(1): 26.
300. Porter AG, Jänicke RU. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis". *Cell Death and Differentiation* 1999;6(2): 99–104.
301. Stennicke HR, Salvesen GS (October 1997). "Biochemical characteristics of caspases-3, -6, -7, and -8". *The Journal of Biological Chemistry*. 272 (41): 25719–23.
302. Ghavami S, Hashemi M, Ande SR, Yeganeh B, Xiao W, Eshraghi M, Bus CJ, Kadkhoda K, Wiechec E, Halayko AJ, Los M. Apoptosis and cancer: mutations within caspase genes". *Journal of Medical Genetics*. 2009;46 (8): 497–510.
303. Boatright KM, Salvesen GS. Mechanisms of caspase activation. *Current Opinion in Cell Biology*. 2003;15 (6): 725–31.
304. Walters J, Pop C, Scott FL, Drag M, Swartz P, Mattos C, Salvesen GS, Clark AC. A constitutively active and uninhibitable caspase-3 zymogen efficiently induces apoptosis. *The Biochemical Journal*. 2009;424 (3): 335–45.
305. Gallaher BW, Hille R, Raile K, Kiess W. Apoptosis: live or die--hard work either way!. *Hormone and Metabolic Research* 2001; 33 (9): 511–9.
306. Katunuma N, Matsui A, Le QT, Utsumi K, Salvesen G, Ohashi A. Novel procaspase-3 activating cascade mediated by lysoapoptases and its biological significances in apoptosis. *Advances in Enzyme Regulation*. 2001;41 (1): 237–50.
307. Li P, Nijhawan D, Wang X. Mitochondrial activation of apoptosis. *Cell* 2004;116 (2 Suppl): S57–9, 2 p following S59.
308. Moongkarndi P, Srisawat C, Saetun P, Jantaravinid J, Peerapittayamongkol C, Soi-ampornkul R, Junnu S, Sinchaikul S, Chen ST, Charoensilp P, Thongboonkerd V, Neungton N. Protective effect of mangosteen extract against beta-amyloid-induced cytotoxicity, oxidative stress and altered proteome in SK-N-SH cells. *Journal of Proteome Research* 2010;9(5):2076–86.

309. Lavrik IN, Golks A, Krammer PH. Caspases: pharmacological manipulation of cell death. *The Journal of Clinical Investigation* 2005;115(10): 2665–72.
310. Joza N, Pospisilik JA, Hangen E, Hanada T, Modjtahedi N, Penninger JM, Kroemer G. AIF: not just an apoptosis-inducing factor. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009; 1171: 2–11.
311. Candé C, Cohen I, Daugas E, Ravagnan L, Larochette N, Zamzami N, Kroemer G. Apoptosis-inducing factor (AIF): a novel caspase-independent death effector released from mitochondria. *Biochimie*. 2002; 84 (2–3): 215–22.
312. Hangen E, Blomgren K, Bénit P, Kroemer G, Modjtahedi N. Life with or without AIF. *Trends in Biochemical Sciences*. 2010; 35 (5): 278–87.
313. Förstermann U, Sessa W. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal* 2012; 33 (7): 829–837.
314. Southan GJ, Szabó C. Selective pharmacological inhibition of distinct nitric oxide synthase isoforms. *Biochem Pharmacol* 1996; 51 (4): 383–94.
315. Ponting CP, Phillips C. DHR domains in syntrophins, neuronal NO synthases and other intracellular proteins. *Trends Biochem. Sci.* 1995;20 (3): 102–3.
316. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem. J.* 1994; 298 (2): 249–58.
317. Green SJ, Scheller LF, Marletta MA, Seguin MC, Klotz FW, Slayter M, Nelson BJ, Nacy CA. Nitric oxide: cytokine-regulation of nitric oxide in host resistance to intracellular pathogens. *Immunol. Lett.* 1994;43 (1–2): 87–94.
318. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem. J.* 1994; 298 (2): 249–58.
319. Mungro IN, Husain M, Stewart DJ. The role of NOS in heart failure: lessons from murine genetic models. *Heart Fail Rev.* 2002;7 (4): 407–22.
320. Liu J, Hughes TE, Sessa WC. The First 35 Amino Acids and Fatty Acylation Sites Determine the Molecular Targeting of Endothelial Nitric Oxide Synthase into the Golgi Region of Cells: A Green Fluorescent Protein Study. *J. Cell Biol.* 1997; 137 (7): 1525–35.

321. Denninger JW, Marletta MA. Guanylate cyclase and the .NO/cGMP signaling pathway". *Biochimica et Biophysica Acta*. 1999;1411 (2–3): 334–50.
322. Walford G, Loscalzo J. Nitric oxide in vascular biology. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003; 1(10): 2112–8.
323. Chen F, Castranova V, Shi X, Demers LM. New insights into the role of nuclear factor-kappaB, a ubiquitous transcription factor in the initiation of diseases. *Clinical Chemistry*. 1999;45 (1): 7–17.
324. Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *The Journal of Clinical Investigation* 2000; 105 (11): 1631–9.
325. Balla G, Jacob HS, Balla J, Rosenberg M, Nath K, Apple F, Eaton JW, Vercellotti GM. Ferritin: a cytoprotective antioxidant strategem of endothelium". *The Journal of Biological Chemistry*. 1992;267 (25): 18148–53.
326. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE*, Drossos GE, Malamou-Mitsi VD, Pappa LS, Katriasis DG. Does Ischemic Preconditioning Reduce Spinal Cord Injury Because of Descending Aortic Occlusion? *J Vasc Surg* February 2003; 37(2):426-432.
327. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Drossos GE, Malamou-Mitsi VD, Pappa LS, Katriasis DG. Early Ischemic Preconditioning Without Hypotension Prevents Spinal Cord Injury Caused by Descending Thoracic Aortic Occlusion. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, May 2003; 125(5):1030-1036
328. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE. Rapid ischemic preconditioning for spinal cord protection after transient aortic occlusion. *Anesthesiology*, 2004;101:261-262.
329. Toumpoulis IK, Papakostas JC, Matsagas MI, Malamou-Mitsi VD, Pappa LS, Drossos GE, DeRose JJ, Anagnostopoulos CE. Superiority of early relative to late ischemic preconditioning in spinal cord protection after descending thoracic aortic occlusion. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2004;128:724-730.

330. Wakamatsu Y, Shiiya N, Kunihara T, Watanabe S, Yasuda K. The adenosine triphosphate-sensitive potassium channel opener nicorandil protects the ischemic rabbit spinal cord. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Oct;122(4):728-33.
331. Caparrelli DJ, Cattaneo SM, Bethea BT, Shake JG, Eberhart C, Blue ME, Marbán E, Johnston MV, Baumgartner WA, Gott VL. Pharmacological preconditioning ameliorates neurological injury in a model of spinal cord ischemia. *Ann Thorac Surg.* 2002 Sep;74(3):838-44; discussion 844-5.
332. Kim KO, Choe G, Chung SH, Kim CS. Delayed pharmacological pre-conditioning effect of mitochondrial ATP-sensitive potassium channel opener on neurologic injury in a rabbit model of spinal cord ischemia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008 Feb;52(2):236-42.
333. Papakostas JC, Matsagas MI, Toumpoulis IK, Malamou-Mitsi VD, Pappa LS, Gkrepi C, Anagnostopoulos CE, Kappas AM. Evolution of spinal cord injury in a porcine model of prolonged aortic occlusion. *J Surg Res.* 2006 Jun 15;133(2):159-66.
334. Chronidou F, Apostolakis E, Papapostolou I, Grintzalis K, Georgiou CD, Koletsis EN, Karanikolas M, Papathanasopoulos P, Dougenis D. Beneficial effect of the oxygen free radical scavenger amifostine (WR-2721) on spinal cord ischemia / reperfusion injury in rabbits. *J Cardiothorac Surg.* 2009 Sep 17;4:50, doi: 10.1186/1749-8090-4-50. PMID: 19758462; PMCID: PMC2751753.
335. Apostolakis E, Koletsis EN, Dedeilias P, Kokotsakis NJ, Sakellaropoulos G, Psevdi A, Bolos K, Dougenis D. Antegrade versus retrograde cerebral perfusion in relation to postoperative complications following aortic arch surgery for acute aortic dissection type A. *J Card Surg.* 2008 Sep-Oct; 23(5): 480-7. doi: 10.1111/j.1540-8191.2008.00587.x.Epub 2008 May 7. PMID: 18462340.
336. D. Dougenis, N. Baikousis. Current Diagnosis and treatment of Diseases of the thoracic and thoracoabdominal aorta. *Regent Advances and Research Updates* ISSN-0971-4699. 2012; 12:67-76. *J Cardiothorac Surg.* 2009 Sep 17; 4:50. doi: 10.1184/1749-8090-4-50. PMID: 19758462 PMCID: PMC2751753, DOI: 10.1186/1749-8090-4-50.
337. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Drossos GE, Malamou-Mitsi VD, Pappa LS, Katriasis DG. Early Ischemic Preconditioning Without Hypotension Prevents

- Spinal Cord Injury Caused by Descending Thoracic Aortic Occlusion. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, May 2003; 125(5): 1030-1036 (26 citations)
338. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE. Rapid ischemic preconditioning for spinal cord protection after transient aortic occlusion. *Anesthesiology*, 2004; 101: 261-262 (3 citations)
339. Papakostas JC, Matsagas MI, Toumpoulis IK, Malamou-Mitsi VD, Pappa LS, Gkrepi C, Anagnostopoulos CE, Kappas AM. Evolution of spinal cord injury in a porcine model of prolonged aortic occlusion. *Journal of Surgical Research*, 2006; 133: 159-166.
340. Koniari I, Mavrilas D, Papadaki H, Karanikolas M, Mandellou M, Papalois A, Koletsis E, Dougenis D, Apostolakis E. Structural and biomechanical alterations in rabbit thoracic aortas are associated with the progression of atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2011 Jul 26; 10:125. doi: 10.1186/1476/511X-10-125. PMID: 21791107; PMCID: PMC3160371.
341. Sifert FC, Banker M, Lane B, Bagge U, Anagnostopoulos CE. An Evaluation of Resting Arterial Ischemic Models in the Rat Hind Limb. *J Cardiovasc Surg*; 26: 502-508, 1985 (36 citations)
342. Effect of profound hypothermia during circulatory arrest on neurologic injury and apoptotic repressor protein Bcl-2 expression in an acute porcine model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Apr; 133 (4): 919-26. Epub 2007 Fe 22 (9 citations)
343. Chamogeorgakis TP, Anagnostopoulos CE, Kostopanagiotou G, Angouras DC, Toumpoulis IK, Matiatou S, Georgiannakis MC, Mallios D, Rokkas CK. Does hypothermic circulatory arrest or prolonged cardiopulmonary bypass time affect early outcome in reoperative aortic surgery? *Journal of Cardiovascular Surgery*, Volume: 51, Issue: 3, Pages: 423-428, Jun 2010 (1 citation)
344. Prokakis C, Koletsis E, Apostolakis E, Dedeilias P, Dougenis D. Aorto-esophageal fistulas due to thoracic aorta aneurysm: surgical versus endovascular repair. Is there a role for combined aortic management? *Med Sci Monit*. 2008 Apr; 14(4): RA48-54. PMID: 18376359.

345. Baikousis NG, Apostolakis EE, Kalogeropoulou C, Dougenis D. Endovascular stent: grafting in penetrating atherosclerotic ulcer of the thoracic aorta. *J Card Surg.* 2009 Nov-Dec; 24(6): 725-6. doi: 10.1111/j.1540-8191.2009.00929.x. Epub 2009 Sep 14. PMID: 19754675.
346. Apostolakis E, Koniari I, Dougenis D. Endovascular treatment of acute traumatic aortic rupture: radical solution or postponement of the problem? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Sep; 34(3): 701; author reply 701-2. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.06.035. Epub 2008 Jul 26. PMID: 18657984.
347. Matsagas MI, Anagnostopoulos CE, Papakostas JC, DeRose JJ, Siminelakis S, Katsouras CS, Toumpoulis IK, Drossos GE, Michalis LK. Endovascular stent-graft repair as a late secondary procedure after previous aortic grafts. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 2006; 29:655-658.

18. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Βασίλειος Α. Λόζος MD, MS, F.E.C.T.S

18.1. Προσωπικές Πληροφορίες

Όνομα: Βασίλειος

Επώνυμο: Λόζος

Ημ.Γέννησης: 30 Ιουλίου 1965

Επάγγελμα: Χειρουργός Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων, Εξειδ.:Καρδιοχειρουργός

Email: lozosvasilis@yahoo.com

Οικογενειακή Κατάσταση: Έγγαμος, 3 τέκνα (Ελένη, Παναγιώτης, Αθανάσιος)

18.2. Εκπαίδευση

1971-1977: 6ο Δημοτικό Σχολείο Τρικάλων

1977-1980: 2ο Γυμνάσιο Αρρένων και 3ο Μικτό Γυμνάσιο Τρικάλων

1980-1983: 3ο Λύκειο Τρικάλων

1983-1989: Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Ιανουάριος 1990: Άδεια ασκήσεως Ιατρικού επαγγέλματος

1984-1987: Υποβοηθός στην Έδρα Περιγραφικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, διδάσκων το μάθημα της Ανατομίας και Παρασκευής Οργάνων και Ιστών στο αντίστοιχο εργαστήριο (καθ. κ Πολυζώνης)

Ιούνιος-Ιούλιος 1988: Εκπαίδευση στην γενική Χειρουργική στο νοσοκομείο "BELVIDGE PRINCEPS HOSPITAL D'ESPANYA", Barcelona (ERASMUS Πρόγραμμα)

1988-1989: Πτυχιακή Εργασία στην Γενική Χειρουργική: "Ανευρύσματα Κοιλιακής Αορτής" (καθ. Χαρ. Συμπαρούνης, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης).

1991-1992: Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης της Ελληνικής Αγγειοχειρουργικής Εταιρείας (Π.Γ.Ν ΑΧΕΠΑ, ΑΠΘ.)

1992-1993: Εξειδίκευση στη Γενική Χειρουργική, Α' Χειρουργικό τμήμα Γ.Ν Καβάλας (διευ. Δ. Καρακάντζας)

1992-1993: Διδάσκων σε Ιδιωτική Νοσηλευτική Σχολή Καβάλας

1993-1995: Εξειδίκευση στη Γενική Χειρουργική, Γ' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ (Καθ. Αν. Αηδονόπουλος)

Μάιος 1994: Σεμινάρια Ελληνικής Μικροχειρουργικής Εταιρείας: Εκπαίδευση στην Μικροχειρουργική Αποκατάσταση Αγγείων και Νεύρων (πειραματικό χειρουργείο Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Καθ. Π.Σουκάκος)

1994-1995: Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Γενικής Χειρουργικής, Χειρουργική Εταιρεία Ελλάδος, Θεσσαλονίκη.

1995-1997: Εξειδίκευση στην Καρδιοχειρουργική , Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (ΩΚΚ), διευθ. καθ. Γ.Παλατιανός)

1997-1999: Εξειδίκευση στην Χειρουργική Θώρακος- Αγγείων και Καρδιάς , Π.Γ.Ν “Ευαγγελισμός”, διευθ: Ν. Έξαρχος, Ι.Μπελένης, Δ. Κάκαβος, Χρ. Λόλας

Δεκέμβριος 1995: Σεμινάριο, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο ” Surgery of Mitral Valve diseases, Latest Data and techniques” Trainers: Dr HVASS and Dr Edmounts.

Μάρτιος 1996: Σεμινάριο, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο “Implantation of ringless biological aortic valve O’BRIEN, Hands-on Lab”

Μάιος 1998: Seminar orientation on Toronto SPV Valve, Hands-on Lab, St.Jude

Οκτώβριος 1998: Εκπαίδευση και Δίπλωμα : Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση (Υπουργείο Υγείας)

Απρίλιος 1999: Εκπαίδευση στην Στεφανιαία Χειρουργική Παλλόμενης Καρδιάς χωρίς Εξωσωματική Κυκλοφορία (prof. Antonio M. Calafiore, Cardiac Clinic of University CHIETI-ITALIA)

Δεκέμβριος 2003: Εκπαίδευση στην χειρουργική θεραπεία Καρδιακής Ανεπάρκειας στο Πρόγραμμα :“TRISVR procedure reshaping of the L.V”, San Donato Hospital, University of Florence Milano, prof. L.Menicanti, prof M.Di Donato.

Δεκέμβριος 2005: Διάλεξη “Mitral Valve diseases: Latest Data in Surgical Treatment”(251 G.H.A)

Ιανουάριος 2006: Μετεκπαίδευση “Postgraduate Hands-on Wed Lab Valve Repair Academy (Geneva)” prof. A.Kalangos

Απρίλιος 2006: Διάλεξη “Surgical treatment of atrial fibrillation (IASO General Hospital”

Μάρτιος 2006: Διάλεξη “Latest Data for aneurismatogenesis and treatment of thoracic aorta aneurysms (251 G.H.A)”

2005-2006: Λέκτορας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ :Διδάσκων του μαθήματος της Καρδιοχειρουργικής

Ιούνιος 2006 Aachen and Köln : Εκπαίδευση στις συσκευές υποβοήθησης Αριστεράς και Δεξιάς Καρδιάς - Τεχνητή Καρδιά “Impella and Abioment AB5000(Institute for experimental medicine of Cologne”

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα “Master of Science”: “Διακαθετηριακές Τεχνικές στην Αγγειακή Χειρουργική”, Διακρατικό Πρόγραμμα : ΕΚΠΑ Athens, University of Bocaca Italy.

2016 Γερμανία: Training in endovascular TEVAR and frozen elephant trunk (Jotec Germany 2016)

2017 Γενεύη ,Ελβετία: Εκπαίδευση στην Διακαθετηριακή Διαμηριαία και Διακορυφαία Εμφύτευση Αορτικών Βαλβίδων.

2017-18: Διδάσκων στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα “Επεμβατική Καρδιολογία ” της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ.

2018 Eindhoven Ολλανδία : Εκπαίδευση στην Διακορυφαία Εμφύτευση Τεχνητών Τενοντίων Χορδών χωρίς Εξωσωματική Κυκλοφορία, Neochord, simulation

2018 Torino, Hospital of Medical School: Εκπαίδευση στην Διακορυφαία Εμφύτευση Τεχνητών Τενοντίων Χορδών χωρίς Εξωσωματική Κυκλοφορία, Neochord, σε ασθενείς.(prof. Rinaldi)

Ιούνιος 2018 Tel Aviv-Israel: Εκπαίδευση στην επιδιόρθωση-πλαστική Μιτροειδούς με Εμφύτευση Τεχνητών Τενοντίων Χορδών και Δακτυλιοπλαστική (3D Memo),prof. Perrier

18.3. Εργασιακή Εμπειρία

20/6/1990-20/5/1992: Ιατρός στην Ελληνική Πολεμική Αεροπορία (251 Γ.Ν.Α, 1η Χειρουργική Κλινική, Εκπαίδευση στην Επείγουσα Ιατρική και Αεροδιαστημική Ιατρική , 110 πτέρυγα μάχης ως Ιατρός Μονάδας)

22/5/1992-20/7/1993: Ειδικευόμενος Ιατρός στη Γενική Χειρουργική , 1η Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν. Καβάλας, Μέλος της Επιστημονικής Επιτροπής του Νοσοκομείου

21/8/1993-20/7/1995: Ειδικευόμενος Ιατρός στην Γενική Χειρουργική , 3 Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ

20/7/1995-31/11/1995: Επιστημονικός Συνεργάτης στη Γενική Χειρουργική, 3η Παν. Χειρ. Κλινική ΑΠΘ

21/9/1993-31/11/1995: Βοηθός Χειρουργού στο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης “Άγιος Λουκάς” με τους καθηγητές Τ. Αηδονόπουλος, Ο. Γαμβρός ,Σ. Παπαβραμίδης, συμμετέχοντας σε επεμβάσεις : κακοήθους παχυσαρκίας, ενδοκρινών αδένων και Γενικής Χειρουργικής.

4/12/1995-27/2/1997: Ειδικευόμενος Καρδιοχειρουργός στο Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (3ο Καρδιοχειρουργικό τμήμα , Καθ.: Κ. Αναγνωστόπουλος , Γ.Παλατιανός)

28/2/1997-5/12/1999: Ειδικευόμενος στην Χειρουργική Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων ,Γ.Ν.Α “Ευαγγελισμός” (Καθ.: Ν.Έξαρχος, Ι.Μπελένης, Δ.Κάκαβος, Χ.Λόλας)

1/12/1997-1/6/1998:2ο Ορθοπαιδικό τμήμα. 20/1/1999-1/9/1999: Νευροχειρουργικό τμήμα 1997-1998: Συνεργάτης Καρδιοχειρουργός Ιατρικού Κέντρου Αθηνών , Καρδιοχειρουργικό τμήμα Καθ.: κ Γ.Τόλη

Ιούνιος 1998-Απρίλιος 2001: Επιμελητής Καρδιοχειρουργός Καρδιοχειρουργικής Κλινικής “Ευρωκλινική Αθηνών” (Διευθ.: Κ. Αναγνωστόπουλος, Μ. Μπονώρης, Χ. Ρόκκας, Ι. Χλωρογιάννης)

Απρίλιος 2001-Φεβρουάριος 2005: Ανεξάρτητος Καρδιοχειρουργός και υποδιευθυντής Καρδιοχειρουργικού τμήματος Καθ. Δ.Νίκα, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Μάρτιος 2005-Σεπτέμβριος 2008: Διευθυντής Καρδιοχειρουργικού τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών “ΙΑΣΩ General”

Οκτώβριος 2005-Μάιος 2006: Κλινικός Συνεργάτης Καρδιοθωρακοχειρουργικής Πανεπιστημιακής Κλινικής, “ΑΤΤΙΚΟΝ” Π.Γ.Ν.Α και Λέκτορας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ στο μάθημα της Καρδιοχειρουργικής.

Οκτώβριος 2008- Μάιος 2016:Επιμελητής Α' Πανεπιστημιακής Καρδιοθωρακοχειρουργικής Κλινικής "ΑΤΤΙΚΟΝ" Π.Γ.Ν.Α

Μάιος 2016-Σήμερα: Επιμελητής Α' (προσφάτως Διευθυντής Ε.Σ.Υ) Καρδιοχειρουργικής Κλινικής Π.Γ.Ν.Α "ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΝ"

18.4. Ερευνητικά Προγράμματα

1996: Department of experimental Surgery of Medical School of Athens:

- 1) "Effects of NO to porcine myocardium"(experiment on pigs, supervisor:MD G.Palatianos)
- 2) 1998:Department of experimental Surgery of Medical School of Athens : "Retrograde Perfusion of porcine heart, via graft from ascending aorta to coronary sinus and closure of right and left coronary ostia" (Supervisor: MD G.Tolis)
- 3) 1994: Department of Experimental Surgery of AHEPA, Medical School of Aristotelian University of Thessaloniki.
- 4) 2006: Department of Experimental Surgery of "Attikon" University Hospital of Athens:" Experimental Model of Ischemic Injury and Delayed Neurologic Injury on rabbits" (Phd, Supervisor: prof. C.Anagnostopoulos).
- 5) 2016: Biomarkers and Tissue changes in heart and lung cells during different models of protection: off-pump surgery, on-pump beating heart surgery and cardioplegic arrest and cardiopulmonary by-pass surgery (Supervisor: **V.A.Lozos**)

18.5. Ανακοινώσεις-Δημοσιεύσεις σε Διεθνή Περιοδικά

JACC: Cardiovascular Interventions Volume 11, Issue 3, February 2018. Reduction of Para-Ring Regurgitation After Transcatheter Mitral Valve Replacement Into a Failed Mitral Annuloplasty Ring. Konstantinos Toutouzas, **Vasilis Lozos**, George Oikonomou, Constantina Aggeli, George Latsios, Maria Drakopoulou, Andreas Synetos, George Trantalis, Konstantinos Stathogiannis, Konstantinos Triantafyllou and Dimitris Tousoulis

Journal of the American College of Surgeons Volume 219, Issue 3, Supplement, Page S30, September 2014 K-ATP Channel Opener Aprikalim Prevents Ischemic Spinal Cord Injury through Inhibition of Apoptosis and Modulation of Nitric Oxide Synthase Isoforms. Ioannis K. Toumpoulis, MD, **Vasileios A. Lozos**, MD, Georgios Agrogiannis, MD, Themistokles P. Chamogeorgakis, MD, Ioannis K. Rizos, MD, Efstratios S. Patsouris, MD, Constantine E. Anagnostopoulos, MD, Chris K. Rokkas, MD.

Hellenic J Cardiol 2015; 56: 260-261 Real-Time 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography: Its Incremental Value over 2-Dimensional Echocardiography in Assessing Acute Mitral Regurgitation. Loukianos S. Rallidis , Georgios Makavos , **Vasileios Lozos** , Aias Antoniadis , Ioannis Paraskevaïdis , John Lekakis Second Department of Cardiology, Department of Cardiothoracic Surgery Attikon Hospital, School of Medicine, University of Athens, Greece

Aprikalim a potassium adenosine triphosphate channel opener reduces neurologic injury in a rabbit model of spinal cord ischemia. International Journal of Surgery (London, England) · March 2013. **Vasileios A Lozos** et.al

Reoperative repair of the aortic root and the aortic arch following previous surgery for acute type A aortic dissection August 2009

Themistokles Chamogeorgakis, Ioannis Toumpoulis, **V. Lozos**, Constantine E Anagnostopoulos, Dimitrios C Angouras, N. Niki, T. Xenikakis, Chris K Rokkas
PCR London 2018: "What happened with these chords?" **Lozos V**, Vavouranakis E, Angeli K, Moldovan K

66th International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery, 11-14 May 2017, Thessaloniki

1) Commando operation as surgical treatment of a rare complication. Despoina Panagiotoglou, **Vasilios Lozos**, Andreas Katsaros, Dimitrios Limperiadis, Dimitrios Apostolou, Ioannis Diamantis, Themistoklis Psarros, Harilaos Kantsos, Kostas Triantafyllou A' Cardiac Surgery Department of Ippokratio General Hospital of Athens, Greece

2) A retrospective study of the evolution from the off-pump to the beating heart coronary artery bypass grafting. Despoina Panagiotoglou, Harilaos Kantsos, **Vasilios Lozos**, Dimitrios Limperiadis, Dimitrios Apostolou, Ioannis Diamantis, Themistoklis Psarros, Andreas Katsaros, Kostas Triantafyllou
A' Cardiac Surgery Department of Ippokratio General Hospital of Athens Greece

3) Sutureless percutaneous aortic valve replacement in high risk patients. Single center experience in eight months Ioannis Diamantis, Dimitris Limperiadis, Harilaos Kantsos, Dimitris Apostolou, Despoina Panagiotoglou, **Vasileios Lozos**, Andreas Katsaros, Themistoklis Psarros, Konstantinos Triantafyllou Clinic A, Cardiac Surgery Department, General Hospital of Athens Ippokrateio, Athens, Greece

4) Coronary vessel endarterectomy during beating heart reperfusion. Dimitris Apostolou, Harilaos Kantsos, Ioannis Diamantis, Despoina Panagiotoglou, **Vasileios Lozos**, Andreas Katsaros, Themistoklis Psarros, Dimitris Limperiadis, Konstantinos Triantafyllou
General Hospital of Athens Ippokrateio, Athens, Greece

5) Successful surgical treatment of a patient with acute coronary syndrome using the beating heart technique Despoina Panagiotoglou, Harilaos Kantsos, **Vasilios Lozos**, Dimitrios Limperiadis, Dimitrios Apostolou, Ioannis Diamantis, Themistoklis Psarros, Andreas Katsaros, Kostas Triantafyllou
A' Cardiac Surgery Department of Ippokratio General Hospital of Athens, Greece

6) Dextrocardia, coronary artery bypass grafting, aortic valve replacement and 100% Euroscore I. **Vasilios Lozos** et al

A' Cardiac Surgery Department of Ippokratio General Hospital of Athens, Greece
Radiology Department of Ippokratio General Hospital of Athens, Greece

7) Patient with primary mitral valve regurgitation, right atrial myxoma and constrictive pericarditis revealed during the operation

Despoina Panagiotoglou, Andreas Katsaros, **Vasilios Lozos**,
Dimitrios Limperiadis, Dimitrios Apostolou, Ioannis Diamantis,
Themistoklis Psarros, Harilaos Kantsos, Kostas Triantafyllou

A' Cardiac Surgery Department of Ippokratio General Hospital of Athens Greece

8) Right atrium myxoma in a 32 years old patient with pulmonary embolism incidences. Case report

Dimitris Apostolou, Harilaos Kantsos, Ioannis Diamantis,
Despoina Panagiotoglou, **Vasileios Lozos**, Andreas Katsaros, Themistoklis Psarros, Dimitris
Limperiadis, Konstantinos Triantafyllou

Clinic A, Cardiac Surgery Department, General Hospital of Athens Ippokrateio,
Athens, Greece

Reduction of Para-Ring Regurgitation After Transcatheter Mitral Valve Replacement Into a Failed Mitral Annuloplasty Ring. Toutouzas K, **Lozos V**, Oikonomou G, Aggeli C, Latsios G, Drakopoulou M, Synetos A, Trantalis G, Stathogiannis K, Triantafyllou K, Tousoulis D.

JACC Cardiovasc Interv. 2018 Feb 12;11(3):e17-e20. doi: 10.1016/j.jcin.2017.09.026.

Transapical closure of multiple mitral paravalvular leaks with dual device deployment through a single sheath: a Heart Team job.

Vavuranakis M, Kalogeras K, **Lozos V**, Aznaouridis K, Aggeli K, Moldovan C, Kalantzis C, Siasos G, Koufakis N, Tousoulis D. Hellenic J Cardiol. 2018 Jan 31. pii: S1109-9666(17)30508-0. doi: 10.1016/j.hjc.2018.01.007.

Single-stage, off-pump hybrid repair of extensive aneurysms of the aortic arch and the descending thoracic aorta.

Kollias VD, **Lozos V**, Angouras D, Toumpoulis I, Rokkas CK.

Hellenic J Cardiol. 2014 Sep-Oct;55(5):355-60.

A safe technique of exposing of a "hidden" left anterior descending artery.

Apostolakis E, Koletsis E, Leivaditis V, **Lozos V**, Dougenis D.

J Card Surg. 2007 Nov-Dec;22(6):505-6; discussion 507

Prapas SN, Azariadeis MA, Papadakis EG, **Lozos VA**, Palatianos GM, Anagnostopoulos CE. Indications, Techniques and Results of Extranatomic Thoracic Aortic Bypass Grafts. International Congress of Thorax Surgery, Athens Greece, July 1997.

“Is there any difference in risk factor stratification and length of stay during the initial phase of an open heart surgery program in a public University Hospital compared to a Private Institution?”

C.E.Anagnostopoulos, H.V.Ioannou, **V.Lozos** 2June2000

“Indications, techniques and results of Extranatomic Thoracic Aortic Bypass Grafts”

SN Prapas, MA Azariadis, E.G.Papadakis, **V.A,Lozos**, G.M.Palatianos,C.E.Anagnostopoulos
“Emergency Sternal reopening for resuscitation in Intensive Care Unit Early after open-heart operations”

SN Prapas, MA Panagiotou,A.I Anthi, E.G Papadakis, **V.A. Lozos**, G.M Palatianos
International Congress of Thorax surgery. ATHENS 1-8 July 1997

And many more participations in national and international congresses such as:

Lectures

Round Tables

Presentations

Commentaries

18.6. Δημοσιεύσεις Άρθρων σε Διεθνή Ιατρικά Περιοδικά:

(Προς δημοσίευση)

Calcified amorfous tumor of the heart: a case report (ECP 2019).

Georgia Kafiri,C.Gkogkou,**V.Lozos**,E.Koniaris,
E. Nikolopoulos, K. Tsiardis

(Προς δημοσίευση, εν αναμονή κυκλοφορίας).

Transapical implantation of neochords in patients with severe degenerative mitral regurgitation: the first Greek experience.

V.Lozos, C.Aggeli, P.Halkidis,Y.Dimitroglou,L.Kalampalikis,M.Varouranakis, D.Tousoulis, K.Triantafillou, Hellenic Journal of Cardiology.

(Εν αναμονή κυκλοφορίας)

Does Minimal Invasive Cardiac Surgery Reduce the Incidence of Post-operative Atrial Fibrillation? Annals of cardiac anesthesia. (Impact Factor:0,66)

M. Maimari, N.G.Baikoussis, S. Gaitanakis, A. Dlipi-Triantafillou, A. Katsaros, C. Kantsos, **V. Lozos**, K. Triantafillou.

(Εν αναμονή κυκλοφορίας)

Innominate versus axillary artery cannulation for aortic surgery. Clinics of Surgery. N.G. Baikoussis, S.Gaitanakis, Anna Dalipi-Triantafillou, Ch. Kantsos, **V. Lozos**, K. Triantafillou.

"Tumor extending through inferior vena cava into the right atrium. A late recurrence of renal cell carcinoma".

J. Vassiliadis, P. Strembelas, A. Spanos, A. Antoniou, M. Glinos, M. Bonoris, A. Triantaphylou, D. Floras, Th. Filipidis, **Vasilios Lozos**.

Affiliations: Athianai Navy Hospital, Euroclinic, Athens, Greece.

Percutaneous lead extraction and repositioning: An effective and safe therapeutic strategy for early ventricular lead perforation with dislocation both inside and outside the pericardial sac following a cardiac device implantation.

Archontakis S, Sideris K, Aggeli K, Gatzoulis K, Demosthenous M, Tolios P, **Lozos V**, Koumallos N, Limperiadis D, Tousoulis D, Kallikazaros I, Sideris
J Cardiovasc Electrophysiol. 2019 Mar, 30(3):299-307.
doi: 10.1111/jce. 13804. Epub 2018 Dec 26. (1 CITATION)

"Mitral valve repair with the transapical neochoord implantation in a patient with mixed connective tissue disease".

C.M. Moldovan, **V. Lozos**, C. Aggeli, K. Triantafillou, E. Vavouranakis.
Hippokraton Hospital, Athens, Greece.
JACC, March 12, 2019, Volume 73, Issue 9.

Reduction of Para-Ring Regurgitation After Transcatheter Mitral Valve Replacement Into a Failed Mitral Annuloplasty Ring.

Toutouzas K, **Lozos V**, Oikonomou G, Aggeli C, Latsios G, Drakopoulou M, Synetos A, Trantalis G, Stathogiannis K, Triantafillou K, Tousoulis D.
JACC Cardiovasc Interv. 2018 Feb 12;11(3): e17-e20.
doi: 10.1016/j.jcin.2017.09.026. (3 CITATIONS)

Transapical closure of multiple mitral paravalvular leaks with dual device deployment through a single sheath: a Heart Team job.

Vavuranakis M, Kalogeras K, **Lozos V**, Aznaouridis K, Aggeli K, Moldovan C, Kalantzis C, Siasos G, Koufakis N, Tousoulis D. Hellenic J Cardiol. 2018 Nov - Dec;59(6):367-369. doi: 10.1016/j.hjc.2018.01.007. (1 CITATION)

Our single-center initial experience with the Perceval valve: clinical and hemodynamic data.

N. G. Baikoussis, S. Gaitanakis, M. Maimari, **V. Lozos**, M. Demosthenous, C. Kantsos, A. Katsaros, K. Triantafillou. The Journal of CardioVascular Surgery. vol. 59: supplement 2 No3 June.2018, p79

Sutureless Surgical Aortic Valve Replacement(SU-AVR) in the era of TAVRS.

Gaitanakis, N. Baikoussis, M. Maimari, **V. Lozos**, C. Kantsos, A. Katsaros, D. Limperiadis, K. Triantafillou. The Journal of CardioVascular Surgery. vol. 59: supplement 2 No3 June.2018, p104

Commando operation as surgical treatment of a rare complication.

Vasilios Lozos, Despoina Panagiotoglou, Andreas Katsaros, Dimitrios Limperiadis, Dimitrios Apostolou, Ioannis Diamantis, Themistoklis Psarros, Harilaos Kantsos, Kostas Triantafyllou. The Journal of CardioVascular Surgery. vol. 58: supplement 2 No3 June.2017, p74.

A retrospective study of the evolution from the off-pump to the beating heart coronary artery bypass grafting.

Despoina Panagiotoglou, Harilaos Kantsos, **Vasilios Lozos**, Dimitrios Limperiadis, Dimitrios Apostolou, Ioannis Diamantis, Themistoklis Psarros, Andreas Katsaros, Kostas Triantafyllou. The Journal of CardioVascular Surgery. vol. 58: supplement 2 No3 June.2017, p75.

Sutureless percutaneous aortic valve replacement in high risk patients. Single center experience in eight months.

Ioannis Diamantis, Dimitris Limperiadis, Harilaos Kantsos, Dimitris Apostolou, Despoina Panagiotoglou, **Vasileios Lozos**, Andreas Katsaros, Themistoklis Psarros, Konstantinos Triantafyllou. The Journal of CardioVascular Surgery. vol. 58: supplement 2 No3 June.2017, p109

Coronary vessel endarterectomy during beating heart reperfusion.

Dimitris Apostolou, Harilaos Kantsos, Ioannis Diamantis, Despoina Panagiotoglou, **Vasileios Lozos**, Andreas Katsaros, Themistoklis Psarros, Dimitris Limperiadis, Konstantinos Triantafyllou. The Journal of CardioVascular Surgery. vol. 58: supplement 2 No3 June.2017, p110-111.

Successful surgical treatment of a patient with acute coronary syndrome using the beating heart technique.

Despoina Panagiotoglou, Harilaos Kantsos, **Vasilios Lozos**, Dimitrios Limperiadis, Dimitrios Apostolou, Ioannis Diamantis, Themistoklis Psarros, Andreas Katsaros, Kostas Triantafyllou. The Journal of CardioVascular Surgery. vol. 58: supplement 2 No3 June.2017, p112-113.

Dextrocardia, coronary artery bypass grafting, aortic valve replacement and 100% Euroscore I.

Vasilios Lozos, Despoina Panagiotoglou, Andreas Katsaros, Evangelia Stroumpouli, Dimitrios Limperiadis, Dimitrios Apostolou, Ioannis Diamantis, Themistoklis Psarros, Harilaos Kantsos, Kostas Triantafyllou. The Journal of CardioVascular Surgery. vol. 58: supplement 2 No3 June.2017, p114

Patient with primary mitral valve regurgitation, right atrial myxoma and constrictive pericarditis revealed during the operation

Despoina Panagiotoglou, Andreas Katsaros, **Vasilios Lozos**, Dimitrios Limperiadis, Dimitrios Apostolou, Ioannis Diamantis, Themistoklis Psarros, Harilaos Kantsos, Kostas Triantafyllou. The Journal of CardioVascular Surgery. vol. 58: supplement 2 No3 June.2017, p115

Right atrium myxoma in a 32 years old patient with pulmonary embolism incidences. Case report

Dimitris Apostolou, Harilaos Kantsos, Ioannis Diamantis, Despoina Panagiotoglou, **Vasileios Lozos**, Andreas Katsaros, Themistoklis Psarros, Dimitris Limperiadis, Konstantinos Triantafyllou The Journal of CardioVascular Surgery. vol. 58: supplement 2 No3 June.2017, p119

Real-Time 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography: Its Incremental Value over 2-Dimensional Echocardiography in Assessing Acute Mitral Regurgitation.

Rallidis LS, Makavos G, **Lozos V**, Antoniadis A, Paraskevaidis I, Lekakis J. Hellenic J Cardiol. 2015 May-Jun;56(3):260-1.

(1 CITATION)

Single-stage, off-pump hybrid repair of extensive aneurysms of the aortic arch and the descending thoracic aorta.

Kollias VD, **Lozos V**, Angouras D, Toumpoulis I, Rokkas CK. Hellenic J Cardiol. 2014 Sep-Oct;55(5):355-60. (5 CITATIONS)

Aprikalim a potassium adenosine triphosphate channel opener reduces neurologic injury in a rabbit model of spinal cord ischemia.

Lozos VA, Toumpoulis IK, Agrogiannis G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Chamogeorgakis TP, Rizos IK, Patsouris ES, Anagnostopoulos CE, Rokkas CK. Int J Surg. 2013;11(4):354-9. doi: 10.1016/j.ijssu. 2013.02.025. Epub 2013 Mar

(3 CITATIONS)

Είδος δημοσίευσης: Πρωτότυπη πειραματική μελέτη Γνωστικό αντικείμενο: Καρδιοχειρουργική Σκοπός της μελέτης: Διερεύνηση του ρόλου της αππρικαλίνης στην προστασία της ισχαιμικής βλάβης του νωτιαίου μυελού. Συμπέρασμα: Η αππρικαλίμη μειώνει τη βαρύτητα της ισχαιμικής βλάβης του νωτιαίου μυελού σε ένα πειραματικό μοντέλο κονίκλων. Συντελεστής Απήχησης: 1.293

Reoperative repair of the aortic root and the aortic arch following previous surgery for acute type A aortic dissection. Chirurgia, 2009; 22.

Chamogeorgakis T, Angouras D, Toumpoulis I, Niki N, **Lozos V**, Xenikakis T, Anagnostopoulos C, Rokkas CK.

Είδος δημοσίευσης: Πρωτότυπη κλινική μελέτη Γνωστικό αντικείμενο: Καρδιοχειρουργική
Σκοπός της μελέτης: Η αξιολόγηση της στρατηγικής και της εγχειρητικής έκβασης ασθενών με επανεπέμβαση στην αορτική ρίζα και στο αορτικό τόξο και η διερεύνηση στρατηγικών αποτυχίας που οδηγούν σε ανάγκη επανεπέμβασης μετά από επεμβάσεις για αορτικό διαχωρισμό τύπου Α. Συμπέρασμα: Η χειρουργική θεραπεία του αορτικού διαχωρισμού τύπου Α που αποφεύγει την αντικατάσταση της αορτικής ρίζας ή της ανιούσας αορτής ενέχει υψηλό κίνδυνο για επανεπέμβαση. Θα πρέπει να καταβάλλεται κάθε δυνατή προσπάθεια να αντιμετωπίζεται κάθε πιθανή παθολογία της ανιούσας αορτής, της αορτικής ρίζας και του εγγύς αορτικού τόξου στην αρχική επέμβαση ώστε να μειωθεί η πιθανότητα για μελλοντική επανεπέμβαση

A safe technique of exposing of a "hidden" left anterior descending Artery.

Apostolakis E, Koletsis E, Leivaditis V, **Lozos V**, Dougenis D. J Card Surg. 2007 Nov-Dec;22(6):505-6; discussion 507. (6 CITATIONS)

18.7. Ερευνητικό Έργο

Υποψήφιος διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής Αθηνών (2007): Του ανατέθηκε η εκπόνηση διδακτορικής διατριβής στο πειραματικό τμήμα της έδρας της Καρδιοχειρουργικής με τίτλο «ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΚΑΙ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ» πείραμα σε κουνέλια: υπό την επίβλεψη του καθηγητού κ. Κ. Αναγνωστόπουλου.

Πειραματικό Χειρουργείο: Προσπάθεια ανάστροφης αιμάτωσης του μυοκαρδίου σε χοίρους με μόσχευμα από αορτή στο στεφανιαίο κόλπο (τροποπ. Πείραμα Beck)

1998: Έδρα Πειραματικής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Αθηνών υπό την επίβλεψη κ. Τόλη Γεώργιου.

Πειραματικό Χειρουργείο: Επίδραση του Ν.Ο. στο μυοκάρδιο χοίρων.

1996: Έδρα Πειραματικής Χειρουργικής Παν. Αθηνών υπό την επίβλεψη

κ. Γεώργιου Παλατιανού.

Πειραματικό Χειρουργείο ΑΧΕΠΑ Θεσ/νίκης: Δημιουργία αυλού από αιματούμενο κρημνό στομάχου προς αντικατάσταση του εκταμένου λεπτού εντέρου λόγω ισχαιμικής νέκρωσης σε χοίρους.

1994: υπό κ. Παπαβραμίδη Σπύρου.

18.8. Εκπαιδευτικό Έργο

Ως εκπαιδευτής:

Διαλέξεις στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα του Καρδιοχειρουργικού τμήματος (ενοποιημένη κλινική) του ΠΓΝ Ιπποκράτειον σε ειδικούς και ειδικευόμενους ιατρούς και το νοσηλευτικό προσωπικό της κλινικής (2018 και 2019).

Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα φοιτητών των ΗΠΑ, Atlantis Project Pre-Med Fellowship Abroad (in cooperation with AHEPA Athens chapter HIJ). Θεωρητική και πρακτική εκπαίδευση στο χειρουργείο, την μονάδα και τους θαλάμους (2018).

Διαλέξεις στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα του Α' Καρδιοχειρουργικού τμήματος του ΠΓΝ Ιπποκράτειον σε ειδικούς και ειδικευόμενους ιατρούς και το νοσηλευτικό προσωπικό της κλινικής (2016 και 2017).

Διδάσκων στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών(ΕΚΠΑ),Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, με θέμα "ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ" κατά τα ακαδημαϊκά έτη 2016-17, 2017-18 και 2018-19. Αντικείμενο των μαθημάτων: νεότερες απόψεις για τις παθήσεις της παθήσεις της αορτικής βαλβίδας, της θωρακικής αορτής, της μιτροειδούς βαλβίδας και της αντιμετώπισης αυτών. (τίτλος διαλέξεων: «Χειρουργικές επιλογές στην αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας(AV)», διαλέξεις : Μάρτιος 2016,Μάρτιος 2017,Μάρτιος 2018).

Εκπαίδευση ειδικευόμενων καρδιοχειρουργικού τμήματος ΠΓΝ Ιπποκράτειον και επιβλέπων στις καθημερινές επισκέψεις στους θαλάμους νοσηλείας, στην προεγχειρητική προετοιμασία και συζήτηση των ασθενών, στην αντιμετώπιση των προβλημάτων ασθενών στην μονάδα εντατικής θεραπείας και την επιτήρηση και εκμάθηση διαφόρων χειρουργικών χρόνων και τεχνικών σε ποικιλία και αριθμό επεμβάσεων (2016-2019).

Βασικό μέλος στις συναντήσεις της ομάδας Καρδιάς (Heart-Team) για την αξιολόγηση, λήψη αποφάσεων και σχεδιασμό της θεραπείας για τους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με διακαθετηριακές - υβριδικές μεθόδους. (ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΝ 2016-2019).

Συμμετοχή στις συναντήσεις της Α Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του ΠΓΝ Ιπποκράτειον για συζήτηση περιστατικών και λήψη θεραπευτικών αποφάσεων (2016-2019).

2009-2016 (Μάιος): Εκπαίδευση φοιτητών στα πλαίσια του προγράμματος σπουδών του ΕΚΠΑ κατά την παρακολούθηση των δραστηριοτήτων της Πανεπιστημιακής Καρδιο-Θωρακοχειρουργικής Κλινικής του ΠΓΝ «Αττικών».

2009-2016 (Μάιος): Εκπαίδευση ειδικευόμενων ιατρών στα πλαίσια του προγράμματος της απόκτησης της ειδικότητας "Θωρακοχειρουργική" στην Πανεπιστημιακή Καρδιο-Θωρακοχειρουργική Κλινική του ΠΓΝ "Αττικών" (επιβλέπων στις καθημερινές επισκέψεις στους θαλάμους νοσηλείας, στην προεγχειρητική προετοιμασία και συζήτηση των ασθενών, στην αντιμετώπιση των προβλημάτων ασθενών στην μονάδα εντατικής θεραπείας και την επιτήρηση και εκμάθηση διαφόρων χειρουργικών χρόνων και τεχνικών σε ποικιλία και αριθμό επεμβάσεων).

Συμμετοχή στα διακλινικά μαθήματα μεταξύ Καρδιοχειρουργικής Πανεπιστημιακής Κλινικής, της Β Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, της Αναισθιολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής και της Παθολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του ΠΓΝ 'Αττικών' (2009-2016).

Βασικό μέλος στις συναντήσεις (εβδομαδιαίως) της ομάδας Καρδιάς (Heart-Team) για την αξιολόγηση, λήψη αποφάσεων και σχεδιασμό της θεραπείας για τους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με διακαθετηριακές-υβριδικές μεθόδους από την αρχή της δημιουργίας της (Αιμοδυναμικό εργαστήριο, ΠΓΝ “Αττικών”) (2009-2016).

6-3-2006: «Νεότερα δεδομένα στην ανευρυσματογένεση και αντιμετώπιση ανευρυσμάτων θωρακικής αορτής» Διάλεξη. Μετεκπαιδευτικά μαθήματα 251 Γ.Ν.Α.

7-4-2006: «Χειρουργική αντιμετώπιση κολπικής μαρμαρυγής» Διάλεξη. Μετεκπαιδευτικά μαθήματα ΙΑΣΩ GENERAL.

Οκτώβριος 2005 έως Αύγουστο 2006: Πρόσληψη από το Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, με σύμβαση εργασίας Ι.Δ. ορισμένου χρόνου για την διδασκαλία του μαθήματος «καρδιοχειρουργική», σε θέση Λέκτορα του Π.Δ. 407/80, μερικής απασχόλησης (1-10-2005 έως 31-8-2006 με σύμβαση Ι.Δ. ορισμένου χρόνου σύμφωνα με τις διατάξεις του Π.Δ. 407/80 (αρ. πρωτοκόλλου 14723, ΠΡΑΞΗ 8847). Επισυνάπτεται η αντίστοιχη απόφαση στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.

5-12-2005: «Παθήσεις μιτροειδούς – νεότερα δεδομένα στην χειρουργική αντιμετώπιση». Διάλεξη, Μετεκπαιδευτικά μαθήματα ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΕΡΟΠΟΡΙΑΣ, 251 Γ.Ν.Α.

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών, ΙΑΣΩ General (2001-2009): Εκπαίδευση νεαρότερων ειδικών καρδιοχειρουργών σε ποικιλία επεμβάσεων και την παρακολούθηση ασθενών.

Ακαδ. έτος 1992-1993: Δίδαξε το πρόγραμμα Νοσηλευτικών Ειδικοτήτων στην ιδιωτική «Νοσηλευτική Σχολή Παναγιώτου» στην Καβάλα.

Ακ. Έτη 1984-85, 1985-86, 1986-87: Υποβοηθός στην έδρα Περιγραφικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του ΑΠΘ υπό την διεύθυνση του καθ. Μαρ. Πολυζώνη και την επίβλεψη του βοηθού κ. Ιωάννη Πατσαλά (νυν καθηγητής Νευροχειρουργικής του ΑΠΘ, διευθυντής της Παν. Νευροχειρουργικής Κλινικής του ΠΓΝ “ΑΧΕΠΑ”, Θεσσαλονίκη). Συμμετείχε στην προετοιμασία και διδασκαλία των μαθημάτων της Ανατομικής στους φοιτητές. Βασική του ευθύνη (εργασία) ήταν η ανατομική Παρασκευή των οργάνων του σώματος (επί των πτωμάτων) για τους διδακτικούς σκοπούς του εργαστηρίου και η παράδοση των αντίστοιχων εργαστηριακών μαθημάτων.

Ως εκπαιδευόμενος:

Συμμετοχή στις εργασίες Club Neochord International Meeting, University of Maastricht, Maastricht, Netherland, 28-29 Οκτωβρίου 2019.

Συμμετοχή στις εργασίες και πρακτική εφαρμογή σε πτώματα, “Maze training on surgical AF patient management for concomitant ablation”, 22 October 2019 – KULeuven / Faculty of Medicine, Anatomic Skills Centre, Belgium.

Συμμετοχή στις δραστηριότητες της Πανεπιστημιακής Καρδιοχειρουργικής Κλινικής reparto della SCDU Cardiochirurgia AOU Citta della Salute e della Scienza di Torino, με ιδιαίτερη εστίαση στις ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές και συμμετοχή στην ομάδα της πρώτης στην

Ευρώπη ταυτόχρονης μεταμόσχευσης ήπατος, παγκρέατος, νεφρών στον ίδιο δότη και καρδιάς από τον ίδιο λήπτη, 3-13 Οκτωβρίου 2019.

Πανεπιστημιακό νοσοκομείο Τορίνο, καρδιοχειρουργική κλινική, διευθυντής καθηγητής: M.Rinaldi. Εκπαίδευση και συμμετοχή σε χειρουργεία (live cases) διακορυφαίας εμφύτευσης τεχνητών τενοντίων χορδών σε ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας σε πάλλουσα καρδιά χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία με τη μέθοδο TOP-MINI-Neochord. (Τορίνο, 2018).

Eindhoven, Holland, Απρίλης 2018: Θεωρητική κατάρτιση στη χρήση της διοισοφάγιας υπερηχογραφίας στην επιλογή, και κατά τη διάρκεια της αντιμετώπισης, των ασθενών και πρακτική εκπαίδευση σε εξειδικευμένο μοντέλο BioSimulator σε βόειες καρδιές για την μέθοδο TOP-MINI-Neochord.

Σεμινάριο για τοποθέτηση-εμφύτευση, διαδερμικώς, αορτικών βαλβίδων: Θεωρητικά μαθήματα και πρακτική εκπαίδευση σε simulator εμφύτευσης διαμηριαίως και διακορυφώς της βαλβίδος Edwards - Sapien (Γενεύη 2017).

Μάιος 2017: Τελ-Αβίβ/ LIVA-NOVA: Σεμινάριο θεωρητικής κατάρτισης και πρακτικής εξάσκησης, σε ασθενείς (live cases), τεχνικών επιδιόρθωσης (πλαστικής) της μιτροειδούς βαλβίδας και της χρήσης του δακτυλίου MEMO-3D, και εμφύτευσης τεχνητών τενοντίων χορδών (υπό την επίβλεψη του Dr. Perrier).

Εκπαίδευση στην εμφύτευση αυτοεκπτυσσόμενων βαλβίδων στην αορτική θέση: PERSEVAL-S (Ρώμη), 2017.

JOTEC Expert Meeting E-Vita OPEN PLUS, 19-20 Ιουνίου 2016 (Hechingen, Germany): Θεωρητικά μαθήματα στην χειρουργική του αορτικού τόξου και της κατιούσης θωρακικής αορτής, στις τεχνικές προστασίας του κεντρικού νευρικού συστήματος και των περιφερικών οργάνων (deep circulatory arrest etc.), εκπαίδευση σε simulator της τεχνικής FROZEN ELEPHANT TRUNK.

2015-2016: Athens MEDTRONIC: σεμινάριο θεωρητικής κατάρτισης και πρακτικής εξάσκησης σε simulator ενδοαυλικών μοσχευμάτων θωρακικής και κοιλιακής αορτής (TEVARs-EVARs).

Utrecht, Holland 22-23 Σεπτεμβρίου 2015: Θεωρητική κατάρτιση, συζήτηση περιστατικών και συμμετοχή στην χειρουργική αντιμετώπιση με ενδοαυλικά μοσχεύματα (TEVARs) και υβριδικές τεχνικές (καρδιοχειρουργική κλινική). Academia training session TEVAR ADVANCED, St. Antonius Nieuwegein, NL.

Μιλάνο, 2-3 Ιουλίου 2015: TEVAR for patients with short proximal necks.

2012, Βρυξέλλες (Saint-Luc Hospital Cardiovascular and Thoracic Surgery Department): Παρακολούθηση σεμιναρίου και συμμετοχή σε χειρουργεία (live cases) τεχνικών επιδιόρθωσης αορτικής βαλβίδας και χειρουργικής της αορτικής ρίζας (υπ. καθηγητής: El. Khouury, University Catholique de Louvain)

2011-2013: Διακρατικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών: «ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ», Σχολή Επιστημών Υγείας, Ιατρική Σχολή, Αγγειοχειρουργική Κλινική Π.Γ.Ν «ΑΤΤΙΚΟΝ» - University of Milano Bicocca, Monza, Department of Surgical Sciences (DISC): Μεταπτυχιακό Δίπλωμα ειδίκευσης, MSc, με βαθμό «Άριστα» (Φεβρουάριος 2013).

Ιανουάριος 2006 Γενεύη: Συμμετοχή στο 1^ο εκπαιδευτικό σεμινάριο με πρακτική άσκηση ("postgraduate Hands-on Web Lab Valve Repair Academy") της Ακαδημίας Βαλβιδοπλαστικής. (Το δίπλωμα επισυνάπτεται στο παράρτημα).

Innsbruck, Αυστρία, Απρίλιος 2006: Εκπαιδευτικό σεμινάριο για την χειρουργική κατάλυση της κολπικής μαρμαριγής με τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων (COX-MAZE IV με την συσκευή COMBRA-ESTECH).

Ιούνιος 2006 (28-30): Ειδική εκπαίδευση σε συσκευές υποβοήθησης της αριστεράς και δεξιάς κοιλίας ως μέσο βραχυπρόθεσμης ή μακροπρόθεσμης ανάνηψης του μυοκαρδίου είτε ως «γέφυρα» προς μεταμόσχευση.

Η εκπαίδευση περιλάμβανε: τεχνική κατάρτιση και χειρισμό (Aachen) καθώς και πρακτική εμφύτευση συσκευών στο πειραματικό χειρουργείο (έδρα Πειραματικής Χειρουργικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου της Κολωνίας. Institute for Experimental Medicine. University of Cologne). Οι επιμέρους τομείς εκπαίδευσης ήταν:

Recover LD

Recover RD

Recover LP 5.0

Recover LP 2.5

Impella mobile console and Impella Purger

Indication

Implantation

Clinical Management of the device

AB 5000 console

AB 5000 hand pump

AB 5000 ventricle

Indication

Implantation

Clinical management of the device

ΣΤΟ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ επισυνάπτονται οι βεβαιώσεις.

Δεκέμβριος 2003: Συμμετοχή στις εργασίες του σεμιναρίου: «Χειρουργική Καρδιακής ανεπάρκειας και εκπαίδευση στην Τεχνική TRISVR procedure' - reshaping and Vesizino of the L.V.» Νοσοκομείο San Donato σε συνεργασία με το University of Florence Milano, ITALY υπό την αιγίδα των Καθηγ. Καρδιοχειρ/κής κ. L. Menicanti και καρδιολογίας κ. Marisa Di Donato.

Απρίλιος 1999: Συμμετοχή στις δραστηριότητες της Καρδιοχειρουργικής Κλινικής στο Πανεπιστήμιο CHIETI-ITALIA υπό την διεύθυνση του καθηγ. Antonio M. Calfiore. Ιδιαίτερη ενασχόληση με χειρουργική στεφανιαίων χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία (off pump)

Ιούνιος 1998-Οκτώβριος 2009: Εκπαίδευση στην χειρουργική της αορτικής ρίζας, αορτικού τόξου και κατιούσης θωρακικής αορτής, τεχνικών πλαστικής μιτροειδούς βαλβίδας κατά την συνεργασία με τους: κ. Αναγνωστόπουλος Κ., κ. Ρόκκας Χ. και κ. Dreyfus Gilles, στα νοσοκομεία: Ευρωκλινική Αθηνών και ΙΑΣΩ General.

Μάιος 1998: Σεμινάριο με θέμα: "Orientation on Surgical Implantation Techniques for the Toronto SPV Valve". Εξάσκηση σε χοίρειες καρδιές. St. Jude.

Οκτώβριος 1998: Συμμετοχή στο πρόγραμμα συνεχιζόμενης Επαγγελματικής κατάρτισης (Σεμινάριο) «ΚΑΡΔΙΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ» του Επιχειρησιακού Προγράμματος 94005 εκ του Υπουργείου Υγείας Πρόνοιας: Απόκτηση του διπλώματος «Κ.Α.Ρ.ΠΑ» κατόπιν επιτυχών προφορικών και γραπτών εξετάσεων.

Μάρτιος 1996: Σεμινάριο με θέμα: Τοποθέτηση της αστήρικτης αορτικής Βιολογικής Βαλβίδος O'BRIEN. Εξάσκηση σε χοίρειες καρδιές. (Ω.Κ.Κ).

Δεκέμβρης 1995: Σεμινάριο με θέμα «Χειρουργική Μιτροειδούς Σύγχρονες απόψεις και τεχνικές» με κύριους εκπαιδευτές τους καθηγητές κ. HVASS και κ. EDMOUNTS στο Ω.Κ.Κ.

1995-2019: Παρακολούθηση διεθνών και εθνικών συνεδρίων επιστημονικού ενδιαφέροντος στον τομέα της καρδιο-αγγειοχειρουργικής, με εστίαση στις δομικές καρδιοπάθειες και βαλβιδοπάθειες, στην χειρουργική της αορτής, των στεφανιαίων μέσω καινοτόμων τεχνικών-τεχνολογιών (EACTS, Techno-College, International CardioVascular Congress, E.E.X.K.Θ.A κ.λπ.).

1994-1995: Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα, Χειρουργική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος.

Μάιος 1994: Σεμινάριο Ελληνικής Μικροχειρουργικής Εταιρείας - θεωρητικά μαθήματα και Εργαστηριακή Εκπαίδευση με χειρ/κό μικροσκόπιο σε αγγεία και νεύρα επίμυος (πειραματικό χειρουργείο Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Υπεύθυνος Καθηγητής: κ. Π. Σουκάκος).

1991-1992: Παρακολούθηση και συμμετοχή στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σεμιναρίων (μαθημάτων & εργαστηρίων) της Ελληνικής Αγγειοχειρ/κής Εταιρείας που έλαβε χώρα στο Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Π.Γ.Ν. Θεσσαλονίκης, απόκτηση του αντίστοιχου διπλώματος μέσω γραπτών εξετάσεων και δικαιώματος συμμετοχής ως μέλος της στο εξής (υπ. καθηγητής: κ. Κισκίνης Δ. - Πρόεδρος).

20/7/1990-25/11/1990: ειδικευόμενος στην Γενική Χειρουργική υπό την επίβλεψη του Αθ. Μουχτούρη. Παρακολούθηση σεμιναρίων της "ΕΠΕΙΓΟΥΣΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ" και της "ΑΕΡΟΠΟΡΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ" (Airspace Medicine) (1η θέση της σειράς Δ'90 μέσω γραπτών εξετάσεων).

Ιούλιος 1988: Συμμετοχή στις δραστηριότητες της Χειρ/κής Κλινικής του Νοσοκομείου «BELVIDGE PRINCEPS HOSPITAL D' ESPANYA» στην Βαρκελώνη κατόπιν υποτροφίας στα πλαίσια του προγράμματος διαπανεπιστημιακής συνεργασίας GREMSIC (Erasmus).

18.9. Συμμετοχή σε Εθνικά και Διεθνή Συνέδρια - Ανακοινώσεις, Παρουσιάσεις, Διαλέξεις, Σχολιασμός σε Στρογγυλές Τράπεζες, Μέλος Επιστημονικής ή/και Οργανωτικής Επιτροπής

Ομιλητής (Διάλεξη) Πανελλήνια Σεμινάρια Ομάδων εργασίας, Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία 20-22 Φεβρουαρίου 2020 Θεσσαλονίκη, Συνεδρία: Ειδικά Θέματα στις Κολποκοιλιακές

Βαλβίδες. "Πρωτοπαθής Ανεπάρκεια Μιτροειδούς και χειρουργική διόρθωση: ποιά η θέση των νεότερων τεχνικών;"

Ομιλητής (Διάλεξη) 17η Διημερίδα "Εξελίξεις στην Καρδιαγγειακή Απεικόνιση 2020": 7-8 Φεβρουαρίου 2020, Διακορυφαία εμφύτευση χορδών στην ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας. Η πρώτη εμπειρία στον ελληνικό χώρο.

ICE 2019, Ηράκλειο: 29 Νοεμβρίου – 1 Δεκεμβρίου 2019, Σχολιαστής σε Στρογγυλή Τράπεζα «Δομικές Καρδιοπάθειες».

Ομιλητής (διάλεξη) 'Η άποψη του χειρουργού για τις νεότερες τεχνικές αντιμετώπισης των παθήσεως της μιτροειδούς βαλβίδας'.

2ο ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΔΟΜΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΚΑΡΔΙΑΣ ΚΑΙ ΒΑΛΒΙΔΟΠΑΘΕΙΩΝ

22-23 Νοεμβρίου 2019, Ζάππειο, Αθήνα.

PCR – London Valves (10-12 November 2019): e-poster "Transapical NeoChord mitral valve repair. The first Greek experience".

2nd Athens CardioVascular & Thoracic Symposium, November 7-9, 2019, Divani Caravel Hotel, Athens. "Transapical chordal repair for mitral leaflet prolapse".

5η Διημερίδα Επεμβατικής Καρδιολογίας 2019, Ομιλία με τίτλο «Διακορυφαία εμφύτευση τενοντίων χορδών χωρίς εξωσωματική σε ανεπάρκεια μιτροειδούς», 1-2 Νοεμβρίου 2019.

1st International Neochord Group Meeting, University of Maastricht, 28-29 Οκτωβρίου 2019.

Συμμετοχή στις εργασίες και πρακτική εφαρμογή σε πτώματα, "Maze training on surgical AF patient management for concomitant ablation", 22 October 2019 – KULeuven / Faculty of Medicine, Anatomic Skills Centre, Belgium.

3η Ιατρική Συνάντηση με θέμα Σύγχρονες Θεραπευτικές και Επεμβατικές Μέθοδοι, 20-22 Σεπτεμβρίου 2019, Radisson Blu Park Hotel, Αθήνα. Ομιλητής, Σχολιαστής σε θέμα Εξελίξεις στην Καρδιοχειρουργική και Επεμβατική Καρδιολογία.

Ελπί(δο) Καρδιολογική Διημερίδα, Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος. Στρογγυλό Τραπέζι: Βαλβιδοπάθειες και αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, Συζήτηση, Divani Caravel Hotel, Αθήνα, 20-21 Σεπτεμβρίου 2019.

Επιστημονική Επιτροπή και Σχολιαστής (Στρογγυλό Τραπέζι):

΄Κολποκοιλιακές βαλβίδες: οδεύοντας στην άκρη του τούνελ'.

Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία-Ομάδες Εργασίας Βαλβιδοπαθειών.

21 Φεβρουαρίου 2019, Θεσσαλονίκη

Ομιλητής (διάλεξη): 2nd Athens CardioVascular and Thoracic Symposium, 7-9 Νοεμβρίου 2019, Divani Caravel, Αθήνα.

‘Transapical chordal repair for mitral valve leaflet prolapse’.

Επιστημονική Επιτροπή και Σχολιαστής (στρογγυλή τράπεζα):

“ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ”.

15ο ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ CARDIO-ATHENA 2019:

8-9 Μαρτίου, Royal Olympic, Athens

Ομιλητής: ‘Χειρουργικές επιλογές στην αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (AV)’

Διάλεξη στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών (Π.Μ.Σ) του ΕΚΠΑ (Επεμβατική Καρδιολογία). Μάρτιος 2019, 2018, 2016

Ομιλητής (Διάλεξη): ‘SAVR vs TAVI: Χειρουργική αντικατάσταση

ή διαδερμική εμφύτευση αορτικής βαλβίδας;’

‘Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία-Ομάδες Εργασίας Βαλβιδοπαθειών’.

Φεβρουάριος 2018, Θεσσαλονίκη

Ομιλητής (διάλεξη στο Στρογγυλό Τραπέζι 1): Ανεπάρκεια μιτροειδούς από την παθολογική φυσιολογία στην σωστή αντιμετώπιση.

“Νεότερες χειρουργικές παρεμβάσεις με ελάχιστα επεμβατική διακορυφαία προσπέλαση”.

14ο ΕΤΗΣΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ: ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ 2018 ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ 2019

ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ. Τι νεότερο στην καρδιολογία.

14-16 Δεκεμβρίου 2018, Ζάππειο, Αθήνα.

Παρουσίαση: ‘Η ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΟΥΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΔΑΚΤΥΛΙΩΝ.’

Πανελλήνιο Συνέδριο χειρουργών θώρακος καρδιάς αγγείων.

Αθήνα 8-10 Νοεμβρίου 2018

Μπαϊκούσης Ν, Μαϊμάρη Μ, Γαϊτανάκης Σ, Δημοσθένους Μ, Κατσαρός Α, Λυμπεριάδης Δ, **Λόζος Β**, Καντσός Χ, Τριανταφύλλου Κ.

Παρουσίαση: ‘ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΡΩΤΩΝ 65 PERCEVAL S ΑΟΡΤΙΚΩΝ ΒΑΛΒΙΔΩΝ ΣΤΟ Γ.Ν. ΑΘΗΝΩΝ ‘ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ’”.

Πανελλήνιο Συνέδριο χειρουργών θώρακος καρδιάς αγγείων.

Αθήνα 8-10 Νοεμβρίου 2018.

Μπαϊκούσης Ν., **Λόζος Β.**, Γαϊτανάκης Σ, Μαϊμάρη Μ., Δημοσθένους Μ., Κατσαρός Α., Καντσός Χ., Λυμπεριάδης Δ., Τριανταφύλλου Κ.

Παρουσίαση: 'Η μεταβολή των αιμοδυναμικών παραμέτρων της αορτής κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο της χειρουργικής αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας.'

ΑΘΗΝΑΪΚΕΣ ΗΜΕΡΕΣ ΛΙΠΙΔΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ

ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ. 1-3/11/2018

Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα.

Ευαγγελία Σιγάλα, Χαράλαμπος Βλαχόπουλος, Κωνσταντίνος Τριανταφύλλου, Νικόλαος Κούμαλλος, **Βασίλειος Λόζος**, Ανδρέας Κατσαρός, Ηλίας Κουερίνης, Νικόλαος Γιάκης, Μιχαήλ Δημοσθένους, Δημήτριος Τερεντές-Πρίντζιος, Κωνσταντίνος Φίλης, Δημήτριος Τούσουλης.

Παρουσίαση: 'The effect of surgical aortic valve replacement on the aortic stiffness and the prognostic role of aortic stiffness on surgical success'.

ARTERY CONFERENCE 2018: 18-20/10/2018 Centro Cultural Vila Flor, Guimarães, Portugal. Poster Session 2: Special Populations.

Sigala Evangelia, Terentes-Printzios Dimitrios, Charalambos Vlachopoulos, Triantafillou Konstantinos, Koumallos Nikolaos, Katsaros Andreas, **Lozos Vasilios**, Kouerinis Ilias, Giakis Nikolaos, Demosthenous Michael, Filis Konstantinos, Tousoulis Dimitrios.

Παρουσίαση: 'Η εμπειρία μας από τις πρώτες 65 Perceval S αορτικές βαλβίδες στο Γ.Ν. Αθηνών "Ίπποκράτειο".'

Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιολογίας, Αθήνα 18-20 Οκτωβρίου 2018.

Ν. Γ. Μπαϊκούσης, **Β. Λόζος**, Σ. Γαϊτανάκης, Μ. Μαϊμάρη, Μ. Δημοσθένους, Χ. Καντσός, Δ. Λυμπεριάδης, Α. Κατσαρός, Σ. Λάλος, Θ. Ψαρρός, Κ. Τριανταφύλλου.

Συμμετοχή: 'Ζωντανή μετάδοση από το αιμοδυναμικό εργαστήριο του ΠΓΝ 'Ίπποκράτειο'. Νοέμβρης 2018

Παρουσίαση: 'Η επιδιόρθωση της ανεπαρκούς αορτικής βαλβίδας με την χρήση δακτυλίων'.

Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιολογίας, Αθήνα 18-20 Οκτωβρίου 2018.

Ν. Γ. Μπαϊκούσης, **Β. Λόζος**, Σ. Γαϊτανάκης, Μ. Μαϊμάρη, Μ. Δημοσθένους, Χ. Καντσός, Δ. Λυμπεριάδης, Α. Κατσαρός, Σ. Λάλος, Θ. Ψαρρός, Κ. Τριανταφύλλου.

Παρουσίαση: 'Καρδιοχειρουργική δια ελαχίστων τομών και κολπική μαρμαρυγή: υπάρχει κάποια συσχέτιση'.

Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιολογίας, Αθήνα 18-20 Οκτωβρίου 2018.

Μ. Μαϊμάρη, Ν. Μπαϊκούσης, Στ. Γαϊτανάκης, Μ. Δημοσθένους, Α. Κατσαρός, Χ. Καντσός, **Β. Λόζος**, Κ. Τριανταφύλλου.

Σχολιαστής (Στρογγυλή τράπεζα): 4η συνεδρία. «ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΔΑΓΜΑΤΑ».
1ο ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΔΟΜΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΚΑΡΔΙΑΣ ΚΑΙ ΒΑΛΒΙΔΟΠΑΘΕΙΩΝ
23-24 Απριλίου 2018, Ζάππειο, Αθήνα.

Επιστημονική Επιτροπή και Σχολιαστής (Στρογγυλό Τραπέζι). 'Πολυαγγειακή στεφανιαία νόσος: η χειρουργική αντιμετώπιση είναι θεραπεία επιλογής'.
ΕΛΠΙ(δο)Σ Καρδιολογική Διημερίδα, 21-22 Σεπτ. 2018, Divani Caravel, Αθήνα

Παρουσίαση: "Η άμεση επίδραση της χειρουργικής αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας στις αιμοδυναμικές παραμέτρους της αορτής".
24ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Νοσηλευτικό Συνέδριο Η ΚΑΡΔΙΑ ΜΑΣ ΜΙΛΑ, 18-19/10/2018, Ξενοδοχείο ATHENS HILTON
Ε.Σιγάλα, Χ.Βλαχόπουλος, Τριανταφύλλου Κ., Κούμαλλος Ν., **Λόζος Β.**, Κατσαρός Α., Κουερίνης Η., Γιάκης Ν., Δημοσθένους Μ., Τερεντές-Πρίντζιος Δ., Φίλης Κ., Τούσουλης Δ.

Παρουσίαση: 'LARGE ARTERIES AND MICROCIRCULATION: ACUTE EFFECTS OF SURGICAL AORTIC VALVE REPLACEMENT ON AORTIC HEMODYNAMICS AND WAVE REFLECTIONS'
ESH CONGRESS 2018: 28th European meeting on hypertension and cardiovascular protection, June 8-11/6/2018, Fira, Barcelona..
Ε. Sigala, C. Vlachopoulos, C. Triantafylloy, N. Koumallos, **V. Lozos**, A. Katsaros, I. Kouerinis, N. Giakis, M. Demosthenous, D. Terentes-Printzios, K. Fillis, D. Tousoulis.

Παρουσίαση: 'Our single-center initial experience with the Perceval valve: clinical and hemodynamic data'.
67th International Congress of the European Society for CardioVascular and Endovascular Surgery. 12-14 May 2018.
N. G. Baikoussis, **V. Lozos**, S. Gaitanakis, M. Maimari, M. Demosthenous, C. Kantsos, A. Katsaros, K. Triantafillou.

Παρουσίαση: 'Sutureless Surgical Aortic Valve Replacement (SU-AVR) in the era of TAVRS.'
67th International Congress of the European Society for CardioVascular and Endovascular Surgery. 12-14 May 2018.
Gaitanakis, **V. Lozos**, N. Baikoussis, M. Maimari, C. Kantsos, A. Katsaros, D. Limperiadis, K. Triantafillou Ipokratio General Hospital, Greece.

Παρουσίαση: 'Η ΔΑΚΤΥΛΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ ΚΑΤΑ LANSAC ΚΑΙ Η ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΡΙΖΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ'

Πανελλήνιο Συνέδριο χειρουργών θώρακος καρδιάς αγγείων. Αθήνα 8-10 Νοεμβρίου 2018.
Μπαϊκούσης Ν, **Λόζος Β**, Γαϊτανάκης Σ, Μαϊμάρη Μ, Δημοσθένους Μ, Κατσαρός Α, Καντσός Χ, Λυμπεριάδης Δ, Τριανταφύλλου Κ.

Παρουσίαση: "Commando operation as surgical treatment of a rare complication".
66th International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery: 11-14 Μαΐου 2017, Θεσσαλονίκη.

Vasilios Lozos, Despoina Panagiotoglou, Andreas Katsaros, Dimitrios Limperiadis, Dimitrios Apostolou, Ioannis Diamantis, Themistoklis Psarros, Harilaos Kantsos, Kostas Triantafyllou, A' Cardiac Surgery Department of Ippokratio General Hospital of Athens, Greece.

Ομιλητής (Διάλεξη): 'Χειρουργικές Επιλογές στην αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας'.
'Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία-Ομάδες Εργασίας Βαλβιδοπαθειών'.
Φεβρουάριος 2017, Θεσσαλονίκη

Παρουσίαση: 'A retrospective study of the evolution from the off-pump to the beating heart coronary artery bypass grafting'.

66th International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery: 11-14 Μαΐου 2017, Θεσσαλονίκη.

Despoina Panagiotoglou, Harilaos Kantsos, **Vasilios Lozos**, Dimitrios Limperiadis, Dimitrios Apostolou, Ioannis Diamantis, Themistoklis Psarros, Andreas Katsaros, Kostas Triantafyllou, A' Cardiac Surgery Department of Ippokratio General Hospital of Athens, Greece.

Παρουσίαση: "Sutureless perceval s aortic valve replacement in high risk patients. Single center experience in eight months".

66th International Congress of the European Society for CardioVascular and Endovascular Surgery, 11-14 Μαΐου 2017, Θεσσαλονίκη.

Ioannis Diamantis, **Vasileios Lozos**, Dimitris Limperiadis, Harilaos Kantsos, Dimitris Apostolou, Despoina Panagiotoglou, Andreas Katsaros, Themistoklis Psarros, Konstantinos Triantafyllou, A' Cardiac Surgery Department of Ippokratio General Hospital of Athens, Greece.

Παρουσίαση: 'Right atrium myxoma in a 32 years old patient with pulmonary embolism incidences. Case report'.

66th International Congress of the European Society for CardioVascular and Endovascular Surgery, 11-14 Μαΐου 2017, Θεσσαλονίκη.

Vasileios Lozos, Dimitris Apostolou, Harilaos Kantsos, Ioannis Diamantis, Despoina Panagiotoglou, Andreas Katsaros, Themistoklis Psarros, Dimitris Limperiadis, Konstantinos

Triantafyllou,A' Cardiac Surgery Department of Ippokratio General Hospital of Athens, Greece.

Παρουσίαση: 'Patient with primary mitral valve regurgitation, right atrial myxoma and constrictive pericarditis revealed during the operation'.

66th International Congress of the European Society for CardioVascular and Endovascular Surgery, 11-14 Μαΐου 2017, Θεσσαλονίκη.

Despoina Panagiotoglou, Andreas Katsaros, **Vasilios Lozos**, Dimitrios Limperiadis, Dimitrios Apostolou, Ioannis Diamantis, Themistoklis Psarros, Harilaos Kantsos, Kostas Triantafyllou, A' Cardiac Surgery Department of Ippokratio General Hospital of Athens, Greece.

Παρουσίαση: "Coronary vessel endarterectomy during beating heart reperfusion".

66th International Congress of the European Society for CardioVascular and Endovascular Surgery, 11-14 Μαΐου 2017, Θεσσαλονίκη.

Dimitris Apostolou, Harilaos Kantsos, Ioannis Diamantis, Despoina Panagiotoglou, **Vasileios Lozos**, Andreas Katsaros, Themistoklis Psarros, Dimitris Limperiadis, Konstantinos Triantafyllou Clinic A, Cardiac Surgery Department, General Hospital of Athens Ippokrateio, Athens, Greece

Παρουσίαση: "Successful surgical treatment of a patient with acute coronary syndrome using the beating heart technique"

66th International Congress of the European Society for CardioVascular and Endovascular Surgery, 11-14 Μαΐου 2017, Θεσσαλονίκη.

Despoina Panagiotoglou, Harilaos Kantsos, **Vasilios Lozos**, Dimitrios Limperiadis, Dimitrios Apostolou, Ioannis Diamantis, Themistoklis Psarros, Andreas Katsaros, Kostas Triantafyllou, A' Cardiac Surgery Department of Ippokratio General Hospital of Athens, Greece.

Παρουσίαση: 'Dextrocardia, coronary artery bypass grafting, aortic valve replacement and 100% Euroscore I.'

66th International Congress of the European Society for CardioVascular and Endovascular Surgery, 11-14 Μαΐου 2017, Θεσσαλονίκη.

Vasilios Lozos, Despoina Panagiotoglou, Andreas Katsaros, Evangelia Stroumpouli, Dimitrios Limperiadis, Dimitrios Apostolou, Ioannis Diamantis, Themistoklis Psarros, Harilaos Kantsos, Kostas Triantafyllou, A' Cardiac Surgery Department of Ippokratio General Hospital of Athens, Greece.

Παρουσίαση: "ΕΝΔΑΡΤΗΡΕΚΤΟΜΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΜΕ ΠΑΛΛΟΥΣΑ ΚΑΡΔΙΑ"

B. Λόζος, Δ. Αποστόλου, Χ. Καντσός, Ι. Διαμαντής, Δ. Παναγιώτογλου, Α. Κατσαρός, Θ. Ψαρρός, Ν. Χαρούλης, Δ. Λυμπεριάδης, Κ. Τριανταφύλλου. Α΄ Καρδιοχειρουργικό Τμήμα, “Ίπποκράτειο” Γ.Ν.Α.,

11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων 2016.

Παρουσίαση: PATRASCORE. Patra Score for Coronary Operative Risk Evaluation. ΕΙΝΑΙ ΜΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ;

Ν. Χαρούλης, **B. Λόζος**, Χ. Καντσός, Ι. Διαμαντής, Δ. Αποστόλου, Δ. Παναγιώτογλου, Ε. Μαργαρίτης, Α. Κατσαρός, Θ. Ψαρρός, Δ. Λυμπεριάδης, Δ. Δουγένης, Κ. Τριανταφύλλου. Α΄ Καρδιοχειρουργικό Τμήμα, “Ίπποκράτειο” Γ.Ν.Α.

11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων 2016.

Παρουσίαση: ‘ΜΥΞΩΜΑ ΔΕΞΙΟΥ ΚΟΛΠΟΥ ΚΑΡΔΙΑΣ ΜΕ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ 32 ΕΤΩΝ. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ’.

Δ. Αποστόλου, **B. Λόζος**, Χ. Καντσός, Ι. Διαμαντής, Δ. Παναγιώτογλου, Α. Κατσαρός, Θ. Ψαρρός, Ν. Χαρούλης, Δ. Λυμπεριάδης, Κ. Τριανταφύλλου. Α΄ Καρδιοχειρουργικό Τμήμα, “Ίπποκράτειο” Γ.Ν.Α.

11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων 2016.

Παρουσίαση: ‘ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ, ΜΥΞΩΜΑ ΔΕΞΙΟΥ ΚΟΛΠΟΥ ΚΑΙ ΣΥΜΠΙΕΣΤΙΚΗ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ ΩΣ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟ ΕΥΡΗΜΑ’.

Δ. Παναγιώτογλου, **B. Λόζος**, Α. Κατσαρός, Χ. Καντσός, Ι. Διαμαντής, Δ. Αποστόλου, Ν. Χαρούλης, Θ. Ψαρρός, Δ. Λυμπεριάδης, Κ. Τριανταφύλλου. Α΄ Καρδιοχειρουργικό Τμήμα, “Ίπποκράτειο” Γ.Ν.Α. 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων 2016.

Παρουσίαση: ‘ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΑΥΤΟΕΚΠΤΥΣΣΟΜΕΝΗΣ ΒΙΟΠΡΟΣΘΕΤΙΚΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ PERCEVAL S, ΕΜΠΕΙΡΙΑ 8 ΜΗΝΩΝ’

Ι. Διαμαντής, **B. Λόζος**, Χ. Καντσός, Δ. Αποστόλου, Δ. Παναγιώτογλου, Α. Κατσαρός, Θ. Ψαρρός, Ν. Χαρούλης, Δ. Λυμπεριάδης, Κ. Τριανταφύλλου. Α΄ Καρδιοχειρουργικό Τμήμα, “Ίπποκράτειο” Γ.Ν.Α.

11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων 2016.

Παρουσίαση: ‘ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ORCAB ΠΡΟΣ ΤΟ BEATING HEART’

Δ. Παναγιώτογλου, Χ. Καντσός, **B. Λόζος**, Α. Κατσαρός, Δ. Αποστόλου, Ι. Διαμαντής, Ν. Χαρούλης, Θ. Ψαρρός, Δ. Λυμπεριάδης, Κ. Τριανταφύλλου. Α΄ Καρδιοχειρουργικό Τμήμα, “Ίπποκράτειο” Γ.Ν.Α.

11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων 2016.

Παρουσίαση: 'ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΠΑΛΛΟΥΣΑΣ ΚΑΡΔΙΑΣ'

Δ. Παναγιώτογλου, **B. Λόζος**, Χ. Καντσός, Α. Κατσαρός, Ι. Διαμαντής, Δ. Αποστόλου, Ν. Χαρούλης, Θ. Ψαρρός, Δ. Λυμπεριάδης, Κ. Τριανταφύλλου. Α΄ Καρδιοχειρουργικό Τμήμα, "Ίπποκράτειο" Γ.Ν.Α.

11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων 2016.

Παρουσίαση: 'ΥΒΡΙΔΙΚΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗ ΣΕ ΠΑΛΛΟΥΣΑ ΚΑΡΔΙΑ ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΧΡΗΣΗ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ'

Ν. Χαρούλης, **B. Λόζος**, Χ. Καντσός, Δ. Παναγιώτογλου, Ι. Διαμαντής, Δ. Αποστόλου, Α. Κατσαρός, Θ. Ψαρρός, Δ. Λυμπεριάδης, Κ. Τριανταφύλλου. Α΄ Καρδιοχειρουργικό Τμήμα, "Ίπποκράτειο" Γ.Ν.Α.

11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων 2016.

Παρουσίαση: 'ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ: COMMANDO OPERATION'

Δ. Παναγιώτογλου, **B. Λόζος**, Χ. Καντσός, Α. Κατσαρός, Δ. Αποστόλου, Ι. Διαμαντής, Ν. Χαρούλης, Θ. Ψαρρός, Δ. Λυμπεριάδης, Κ. Τριανταφύλλου. Α΄ Καρδιοχειρουργικό Τμήμα, "Ίπποκράτειο" Γ.Ν.Α. 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων 2016.

Παρουσίαση: 'ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΟΞΥ ΠΡΟΣΘΙΟ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΙΚΟ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ BRUGADA II'

Ι. Διαμαντής, Δ. Λυμπεριάδης, Χ. Καντσός, Δ. Αποστόλου, Δ. Παναγιώτογλου, Ν. Χαρούλης, **B. Λόζος**, Α. Κατσαρός, Θ. Ψαρρός, Κ. Τριανταφύλλου. Α΄ Καρδιοχειρουργικό Τμήμα, "Ίπποκράτειο" Γ.Ν.Α.

11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς-Αγγείων 2016.

Συμμετοχή: Ζωντανή μετάδοση από το αιμοδυναμικό εργαστήριο του ΠΓΝ 'Ίπποκράτειο'. Διημερίδα Επεμβατικής Καρδιολογίας, Νοέμβρης 2016.

Επιστημονική Επιτροπή και Σχολιαστής (Στρογγυλό Τραπέζι): 'Μιτροειδής Βαλβία II' ΕΛΠΙ(δο)Σ Καρδιολογική Διημερίδα, 24-25 Σεπτ. 2016, Divani Caravel, Αθήνα

Επιστημονική Επιτροπή Συνεδρίου και Σχολιαστής (Στρογγυλή Τράπεζα): 'Εξελίξεις στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα'

ΕΛΠΙ(δο)Σ Καρδιολογική Διημερίδα, 25-26 Σεπτ. 2015, Divani Caravel, Αθήνα

Ομιλητής (διάλεξη): 'Τριγλώγχινα: Μια ξεχασμένη καρδιακή βαλβίδα'.
Ελευσίνιες Ημέρες Καρδιολογίας, 2013, Divani Hotel, Καβούρι, Αθήνα.

5th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ADVANCED LAPARO - ENDOSCOPIC SURGERY.
24-26 ΜΑΪΟΥ 2001 – ΑΘΗΝΑ

XI Congress of the Mediterranean League of ANGIOLOGY AND VASCULAR SURGERY.
MAY 30 - JUNE 2001 - HIOS GREECE

"Is there a difference in risk factor stratification and length of stay during the initial phase of an open heart surgery program in a public University, Hospital compared to a Private institution?"
C.E. Anagnostopoulos, H.V. Ioannou, **V. Lozos**
2 ΙΟΥΝΙΟΥ 2000

«Εχινόκοκκος Καρδίας - Χειρουργική αντιμετώπιση»
Μυλωνάκης Μ., **Λόζος Β.**, Αγγουράς Δ., Πηγής Α., Ζήσης, Ρωμανά Κ., Γράνη Ε., Τσούκας, Αποστολάκης, Κάκαβος, Λόλας Χ. 25^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
4-8 ΜΑΪΟΥ 1999 ΑΘΗΝΑ

«Επιπλοκές της Σαφηνεκτομής σε επεμβάσεις Αορτοστεφανιαίας Παράκαμψης»
Μυλωνάκης Μ., Αργυρίου Μ., Αγγουράς Δ., Πηγής Α., **Λόζος Β.**, Χλωρογιάννης Ι., Δίππας Δ., Ρωμανά Κ., Γράνη Ε., Μπόλος Κ., Χαρίτος Χ., Λόλας Χ.
XXI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής
ΑΘΗΝΑ 13-17 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 1998

«Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας» Μυλωνάκης Μ., Αργυρίου Μ., Αγγουράς Δ., Πηγής Α., **Λόζος Β.**, Χλωρογιάννης Ι., Δίππας Δ., Ρωμανά Κ., Γράνη Ε., Μπόλος Κ., Χαρίτος Χ., Λόλας Χ.
XXI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής
ΑΘΗΝΑ 13-17 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 1998

«Χειρουργική αντιμετώπιση και θεραπεία του αορτικού διαχωρισμού» Μυλωνάκης Μ., Αργυρίου Μ., Αγγουράς Δ., Πηγής Α., **Λόζος Β.**, Χλωρογιάννης Ι., Δίππας Δ., Ρωμανά Κ., Γράνη Ε., Μπόλος Κ., Χαρίτος Χ., Λόλας Χ.
XXI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής
ΑΘΗΝΑ 13-17 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 1998

«Χειρουργική αντιμετώπιση του μετεμφραγματικού μεσοκοιλιακού ελλείμματος»

Μυλωνάκης Μ., Αργυρίου Μ., Αγγουράς Δ., Πηγής Α., **Λόζος Β.**, Χλωρογιάννης Ι., Δίππας Δ., Ρωμανά Κ., Γράνη Ε., Μπάλος Κ., Χαρίτος Χ., Λόλας Χ.

XXI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής

ΑΘΗΝΑ 13-17 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 1998

«Χειρουργική αντιμετώπιση πρωτοπαθών καλοηθών όγκων καρδιάς (μυξώματα)»

Μυλωνάκης Μ., Αργυρίου Μ., Αγγουράς Δ., Πηγής Α., **Λόζος Β.**, Χλωρογιάννης Ι., Δίππας Δ., Ρωμανά Κ., Γράνη Ε., Μπάλος Κ., Χαρίτος Χ., Λόλας Χ.

XXI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής

ΑΘΗΝΑ 13-17 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 1998

«Βρογχοπλευρικού Συριγγίου μετά πνευμονεκτομή»

Μυλωνάκης Μ., Αγγουράς Δ., Πηγής Α., **Λόζος Β.**, ΙΧλωρογιάννης Ι., Χατζημιχάλης Α., Κουτσίδης Α., Μπελλένης Ι.

17° Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων

ΘΕΣ/ΙΚΗ 11-14 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 1998

«Καρκίνος του Πνεύμονα σε νεανικό πληθυσμό»

Μυλωνάκης Μ., Αγγουράς Δ., Πηγής Α., **Λόζος Β.**, Χατζημιχάλης Α., Ρωμανά Α., Γράνη Ε., Λουτσίδης Α., Μπελλένης Ι.

17° Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων

ΘΕΣ/ΝΙΚΗ 11-14 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 1998

«Καρκίνος του πνεύμονα σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας»

Μυλωνάκης Μ., Αγγουράς Δ., Πηγής Α., **Λόζος Β.**, Χατζημιχάλης Α., Λουτσίδης Α., Μπελλένης Τ., Ρωμανά Α., Γράνη Ε.

17° Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων

ΘΕΣ/ΝΙΚΗ 11-14 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 1998

XII ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΧΕΙΡ/ΚΗΣ

13-17 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 1998 – ΑΘΗΝΑ

«Ενδείξεις, Τεχνικές και Αποτελέσματα των Εξωανατομικών παρκάμψεων της Θωρακικής Αορτής με μοσχεύματα» (Indications, Techniques and Results of Extranatomic Thoracic Aortic Bypass Grafts)

SN Prapas, MA Azariadis, E.G.Papadakis, **V.A. Lozos**, G.M. Palatianos, C.E. Anagnostopoulos

International Congress of Thorax Surgery

ATHENS 1-8 JULY 1997

«Επείγουσα επαναδιάνοιξη στερνοτομής για ανάνηψη στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας άμεσα μετά από επεμβάσεις ανοιχτής καρδιάς»

(Emergency Sternal Reopening for Resuscitation in Intensive Care Unit Early After Open Heart Operations)

SN Prapas, M.S. Panagiotou, A.I. Anthi, E.G. Papadakis, **V.A. Lozos**, G.M.Palatianos.

International Congress of Thorax Surgery

ATHENS 1-8 JULY 1997

INTERNATIONAL CONGRESS OF THORAX SURGERY

1-8 JULY 1997 - ATHENS

«Εμπύημα μετά πνευμονεκτομή»

Μυλωνάκης Μ., Αγγουράς Δ., Πηγής Α., **Λόζος Β.**, Χατζημιχάλης Α., Λουσιίδης Α., Μπελλένης Ι.

Χειρουργική αντιμετώπιση, 1996.

10th Annual Meeting THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR CARDIOTHORACIC SURGERY
OCTOBER 6-9, 1996 PRAGUE, CZECH REPUBLIC

«Καρκίνος των χοληφόρων»

Πανταβραμίδης Σ., **Λόζος Β.**, Κουλούρης Ν., Δεληγιαννίδης Ν., Αηδονόπουλος Α.,

2° Συνέδριο Χειρ/κής Εταιρείας Β. Ελλάδος

12-15 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 1995

2° ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΧΕΙΡ/ΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ Β. ΕΛΛΑΔΟΣ

12-15 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 1995

1° ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΧΕΙΡ/ΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ Β. ΕΛΛΑΔΟΣ

20-23 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 1994

«Διεγχειρητική Χημειοπροφύλαξη σε εκλεκτικές επεμβάσεις για νεοπλασίες του Παχέως Εντέρου».

Λόζος Β., Αναστασιάδης Κ., Θεοδώρου Π., Καρακάντζας Δ.

1° Συνέδριο Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος.

ΘΕΣ/ΝΙΚΗ 20-23 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 1994

«Πρωτοπαθές Εντερικό Λέμφωμα»

Λόζος Β., Αναστασιάδης Κ., Θεοδώρου Π., Καρακάντζας Δ.

1° Συνέδριο Χειρ/κής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος.
ΘΕΣ/ΝΙΚΗ 20-23 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 1994

7° ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
14-17 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 1994, ΘΕΣ/ΝΙΚΗ

17° ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΝΟΠΛΩΝ ΔΥΝΑΜΕΩΝ
11-14 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 1994, ΘΕΣ/ΝΙΚΗ

«Φλεγμονώδεις νόσοι του κατωτέρου πεπτικού χειρ/κή ενδοσκόπηση
και αντιμετώπιση»

Λόζος Β., Αναστασιάδης Κ., Καρακάντζας Δ.

8° Ιατρικό Συνέδριο Β. Ελλάδος.
ΘΕΣ/ΝΙΚΗ 20-22 ΜΑΪΟΥ 1993

«Βλενώδες αδenoκαρκίνωμα του μαστού. Παρουσίαση δύο περιπτώσεων» **Λόζος Β.**,
Καρακάντζας Δ., Αναστασιάδης Κ., Δούρου Α.

8° Ιατρικό Συνέδριο Βορείου Ελλάδος.
ΘΕΣ/ΝΙΚΗ 20-22 ΜΑΪΟΥ 1993

«ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ»
19-20 ΜΑΡΤΙΟΥ 1993

8° ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΒΟΡΕΙΟΥ ΕΛΛΑΔΟΣ
20-22 ΜΑΪΟΥ 1993, ΘΕΣ/ΝΙΚΗ

«Εσωτερική παροχέτευση παγκρεατικών ψευδοκυστewων».

Καρακάντζας Δ., **Λόζος Β.**, Θεοδώρου Π., Ορφανίδης Α., Ντούμας Στυλ.

Συνέδριο: «Σύγχρονες εξελίξεις στην αντιμετώπιση των Παγκρεατικών νόσων».
ΑΘΗΝΑ 19-20 Μαρτίου 1993

«Οπισθοπεριτοναϊκή παροχέτευση παγκρεατικού αποστήματος λόγω οξείας παγκρεα-
τίτιδος».

Καρακάντζας Α., **Λόζος Β.**, Θεοδώρου Π., Αναστασιάδης Κ. Συνέδριο: «Σύγχρονες εξελίξεις
στην αντιμετώπιση των παγκρεατικών νόσων».

ΑΘΗΝΑ 19-20 Μαρτίου 1993

«Χημειοπροφύλαξη στην εκλεκτική χειρουργική - Παρατηρήσεις και συμπεράσματα»

Καρακάντζας Δ., Αναστασιάδης Κ., **Λόζος Β.**, Θεοδώρου Π.

1° Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων.
ΑΘΗΝΑ 29-31 Ιανουαρίου 1993.

«Ενδοσκόπηση αριστερού κόλου με εύκαμπτο ενδοσκόπιο»
Καλφάδης Σ., **Λόζος Β.**, Καρακάντζας Δ.,
14° Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων.
ΘΕΣ/ΝΙΚΗ 29-31 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 1993

Πανελλήνιο Συνέδριο ΑΓΓΕΙΟΛΟΓΙΑΣ & ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡ/ΚΗΣ
19-21 ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ 1992, ΑΘΗΝΑ

1° ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
29-31 ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ 1992, ΑΘΗΝΑ

14° ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΝΟΠΛΩΝ ΔΥΝΑΜΕΩΝ
29-31 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 1991, ΘΕΣ/ΝΙΚΗ

1. Ιούνιος 2019: Εύφημη μνεία μέσωσων μαζικής ενημέρωσης (τύπος και τηλεόραση), για την επιτυχή αντιμετώπιση ιδιαίτερου περιστατικού τραυματισμού καρδιάς από νύσσον όργανο σε νεαρό ενήλικα.
2. 2018: Αργυρό Βραβείο για πρωτοποριακές τεχνικές στο χώρο της Υγείας:
Healthcare Business Awards, για την πρωτοεμφανιζόμενη στην Ελλάδα αλλά και διεθνώς μέθοδο εμφύτευσης τεχνητών τενοντίων χορδών σε ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος, χωρίς τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, σε πάλλουσα καρδιά με μίνι θωρακοτομή και διακορυφαία προσπέλαση (ελάχιστα επεμβατική μέθοδος).
Η μέθοδος εφαρμόζεται μέχρι και σήμερα στην Ελλάδα μόνο από τη συγκεκριμένη ομάδα καρδιάς, της οποίας χειρουργός είναι ο κ. **Λόζος Βασίλειος** και μόνο στην Καρδιοχειρουργική Κλινική του Ιπποκρατείου που αποτέλεσε το 8ο Κέντρο Πανευρωπαϊκά.
Η μέθοδος σήμερα χαίρει αυξανόμενου ενδιαφέροντος διεθνώς, στην οποία συμμετέχουν άλλα είκοσι επί των μεγαλύτερων καρδιοχειρουργικών κέντρων στις ΗΠΑ και άλλα δεκαέξι κέντρα στην Ευρώπη.
Η εμπειρία του κέντρου μέχρι τώρα και τα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν σε άρθρο στο Διεθνές Περιοδικό «Hellenic Journal of Cardiology», «Transapical off pump implantation of artificial chords for flail mitral valve: the first greek experience».
Συμμετέχει ως επικεφαλής της ομάδας του Κέντρου μας, σε διεθνή πολυκεντρική μελέτη AC-Chord.

3. 2018: Βράβευση από τον Δήμο Τρικάλων και τον Πολιτιστικό Σύλλογο Γαρδικίου (Τρικάλων) των πρωτοπόρων επιστημόνων (Οκτώβριος 2018). Πολιτιστικό Κέντρο Τρικάλων.
4. 2018: Εύφημη μνεία της οργάνωσης «Γιατροί Χωρίς Σύνορα», για την αντιμετώπιση συγγενών καρδιοπαθειών σε νεαρούς ενήλικες ευαίσθητων και κοινωνικά ευπαθών ομάδων.
5. 2017: Χρυσό Βραβείο πρωτοποριακών μεθόδων και τεχνικών στον χώρο της Υγείας. Healthcare Business Awards, για το πρώτο περιστατικό στην Ελλάδα θεραπείας παραβαλβιδικής διαφυγής σε εμφυτευμένο δακτύλιο της μιτροειδούς βαλβίδος με εμφύτευση μέσα στον δακτύλιο («valve in ring») αορτικής βιολογικής διακαθετηριακής πρόθεσης (TAVI) με διακορυφαία προσπέλαση.
Το περιστατικό είναι από τα ελάχιστα διεθνώς και δημοσιεύτηκε στο υψηλότερης φήμης παγκοσμίως καρδιολογικό περιοδικό Journal of American Cardiology College of Cardiology (JACC).

18.10. Χειρουργική Εμπειρία

Απο το 1999 έως τώρα 2018 έχουν πραγματοποιηθεί περισσότερες από 3000 καρδιαγγειακές και θωρακικές, οι περισσότερες σε όλο το φάσμα των πεδίων της Καρδιοχειρουργικής.

Χειρουργική Στεφανιαίας επαναιμάτωσης:

Περίπου 2000 επεμβάσεις χρησιμοποιώντας τόσο την off-pump μέθοδο, όσο και την beating heart και την υποεξωσωματική μέθοδο με τη χρήση αρτηριακών μοσχευμάτων (LIMA, RIMA, Radial Arteries), αποσκελετομένων ή έμμισχων, σαν μεμονωμένα, διαδοχικά ή σύνθετα (T grafts, λ or π grafts) insitu μοσχεύματα. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται περισσότερες από 550 επανεπεμβάσεις, και 200 ενδαρτηρεκτομές

Χειρουργική Αορτικής Βαλβίδος:

Περίπου 700 επεμβάσεις για στένωση ή ανεπάρκεια, αντικατάστασης με μηχανικές ή βιολογικές στηριγμένες και αστήρικτες προθέσεις, 5 ομοιομοσχεύματα, 17 πλαστικές και 25 περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδος με αποκατάσταση του Αορτικού Δακτυλίου με περικάρδια. Περισσότερες από 100 ήταν επανεπεμβάσεις.

Συμμετοχή σε περίπου 120 επεμβάσεις TAVI (διαδερμική διακαθετηριακή εμφύτευση) ως πρώτος ή δεύτερος χειριστής με διαμηριαία, διακορυφαία, μασχαλιαία ή διαορτική προσπέλαση. Περίπου 10 επεμβάσεις ήταν σύγκλιση παραβαλβιδικής διαφυγής προσθετικών βαλβίδων

Διενεργήθηκαν 95 επεμβάσεις με τις σύγχρονες αυτοεκπτυσσομενες βιολογικές βαλβίδες(κυρίως τύπου Perseval-S device).

Χειρουργική Μιτροειδούς Βαλβίδος:

Περίπου 600 επεμβάσεις: Αντικατάσταση Μιτροειδούς Βαλβίδος με μηχανική ή βιολογική πρόθεση, με διατήρηση τμήματος ή ολόκληρου του υποβαλβιδικού μηχανισμού, πλαστική-αποκατάσταση με τριγωνική ή τετραγωνική εκτομή ή/και εμφύτευση τεχνητών τενοντίων χορδών και δακτυλιοπλαστικής 45 επεμβάσεις για ενδοκαρδίτιδα, 10 με αποκατάσταση του οπίσθιου μιτροειδικού δακτυλίου, 15 επεμβάσεις με αποκατάσταση του Αορτο-μιτροειδικού δακτυλίου (commando and semi-commando operation). 10 επεμβάσεις εμφύτευσης, χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, διακορυφαία, τεχνητών τενοντίων χορδών (TOP MINI-NEOCHORD procedures). Οι πρώτες στην Ελλάδα, με 500 συνολικά ολοκληρωμένες στον κόσμο (Μάιος 2018)

Χειρουργική της Τριλώγχινας Βαλβίδος:

80 περιστατικά, 5 από τα οποία ήταν “εμφύτευση βιολογικής πρόθεσης”, 12 περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδος με αποκατάσταση με περικάρδια και εμφύτευση τεχνητών χορδών, οι περισσότερες με δακτυλιοπλαστική, 20 με πλαστική De-Vega, 6 με επαύξηση πρόσθιας ή και οπίσθιας γλωγχίνας με περικάρδια.

Χειρουργική Θωρακικής Αορτής:

Περισσότερα από 250 περιστατικά με αντικατάσταση ανιούσας αορτής, αντικατάσταση ανιούσης αορτής και ρίζες (τροποποιημένη Bentall επέμβαση), επέμβαση Tyrone-David, αντικατάσταση ημιτόξου και ολική αντικατάσταση αορτικού τόξου, αντικατάσταση κατιούσας θωρακικής αορτής και θωρακοκοιλιακής αορτής, στένωση ισθμού αορτής, επεμβάσεις TEVAR, διαδερμική εμφύτευση μοσχευμάτων θωρακοκοιλιακής αορτής (4 εκ των οποίων με αποκλάδωση του αορτικού τόξου), διαχωρισμοί τύπου A με βαθεία υποθερμία και ολική κυκλοφορική παύση, κτλ.

Αντικατάσταση Πνευμονικής Βαλβίδος, Επέμβαση Ross :

(6 περιστατικά)

Συγγενής Καρδιοπάθειες Ενηλίκων:

VSDs, ASDs, Sinus Venosus, Cor-triatritum, Pulmonary Valve replacement after reconstruction of tetralogy of Fallot etc.

Χειρουργία Όγκων Καρδιάς:

Myxomas of left or right atrium, primary cardiac lymphoma of the right heart, fibroelastoma of descending thoracic aorta.

Χειρουργική Θεραπεία Κολπικής Μαρμαρυγής:

Approximately 30 cases with operation Cox-MazeIV with radio frequency device.

Το μεγαλύτερο μέρος των ανωτέρω επεμβάσεων ήταν πολύπλοκες, συνδυαστικές επεμβάσεις με στεφανιαία επαναιμάτωση, βαλβιδοπάθειες, ανευρύσματα αριστερής κοιλίας και αορτής, ενδακτηρεκτομές καρωτίδων κτλ.

18.11. Βραβεύσεις - Διακρίσεις

Δύο βραβεία σε δύο διαδοχικές χρονιές στην κατηγορία της καινοτομίας και πρωτοπορίας στον τομέα της υγείας.

2017: Gold Healthcare Business Award for innovation (Reduction of Para-Ring Regurgitation After Transcatheter Mitral Valve Replacement Into a Failed Mitral Annuloplasty Ring).

2018: Silver Healthcare Business Award for innovation (The first 3 cases in Greece-500 worldwide for reconstruction of Mitral Regurgitation with off-pump minimal invasive transapical implantation of artificial chords-Neochord procedure).



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Surgery

journal homepage: www.theijs.com



Original research

Aprikalim a potassium adenosine triphosphate channel opener reduces neurologic injury in a rabbit model of spinal cord ischemia



Vasileios A. Lozos^a, Ioannis K. Toumpoulis^{a,*}, Georgios Agrogiannis^b, Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis^c, Themistocles P. Chamogeorgakis^a, Ioannis K. Rizos^d, Efstratios S. Patsouris^b, Constantine E. Anagnostopoulos^{a,e}, Chris K. Rokkas^a

^a Department of Cardiothoracic Surgery, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Attikon University Hospital Center, Rimini 1, Chaidari 12462, Athens, Greece

^b Department of Pathology, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece

^c Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece

^d Department of Cardiology, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece

^e Department of Cardiothoracic Surgery, St. Luke's – Roosevelt Hospital Center at Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 August 2012
Received in revised form
30 January 2013
Accepted 23 February 2013
Available online 5 March 2013

Keywords:

Spinal cord ischemia
Aortic cross-clamping
Potassium channels
Aprikalim

ABSTRACT

Background: Potassium adenosine triphosphate (K_{ATP}) channel openers have been involved in the enhancement of ischemic tolerance in various tissues. The purpose of the present study is to evaluate the effects of aprikalim, a specific K_{ATP} channel opener, on spinal cord ischemic injury.

Methods: Fifty-four rabbits were randomly assigned to three groups: group 1 ($n = 18$, sham operation), group 2 ($n = 18$, 30 min of normothermic aortic cross-clamping) and group 3 ($n = 18$, aprikalim 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ was administered 15 min before 30 min of normothermic aortic cross-clamping). Neurologic evaluation was performed according to the modified Tarlov scale. Six animals from each group were sacrificed at 24, 48 and 168 h postoperatively. The lumbar spinal cords were harvested and examined histologically. The motor neurons were counted and the histologic lesions were scored (0–3; 3: normal).

Results: Group 3 (aprikalim group) had better Tarlov scores compared to group 2 at all-time points ($P < 0.025$). The histologic changes were proportional to the Tarlov scores and group 3 had better functional outcome as compared to group 2 at 168 h (number of neurons: 21.2 ± 4.9 vs. 8.0 ± 2.7 , $P < 0.001$ and histologic score: 1.67 ± 1.03 vs. 0.50 ± 0.55 , $P = 0.03$). Although aprikalim exhibited improved effect on clinical and histologic neurologic outcome when compared to normothermic spinal cord ischemia, animals in group 3 had worse Tarlov score, reduced number of motor neurons and worse histologic score when compared to group 1 (sham operation) at 168 h ($P = 0.003$, $P = 0.001$ and $P = 0.019$ respectively).

Conclusion: Aprikalim reduces the severity of spinal cord ischemic injury in a rabbit model of spinal cord ischemia.

© 2013 Surgical Associates Ltd. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Operations that require proximal aortic occlusion result in ischemia to the distal organs. The spinal cord is exquisitely vulnerable to ischemia. In contemporary published clinical series the incidence of paraplegia and/or paraparesis after operations in the thoracoabdominal aorta ranges from 5% to 14%,^{1,2} while similar

neurologic deficits can occur after endovascular interventions.³ Therefore, it would be advantageous if pharmacologic agents were available that could increase the tolerance of the spinal cord to ischemia due to aortic occlusion.

Recent advances in molecular biology and pharmacology of potassium channels have enabled the investigation of potential therapeutic effects of potassium channel agonists.⁴ There are experimental data showing that activation of potassium channels in neurons enhances protection against ischemia and reperfusion injury.^{5–8} The purpose of the present study is to evaluate the effects of aprikalim, a specific potassium adenosine triphosphate (K_{ATP})

* Corresponding author. Tel.: +30 697 724 3942; fax: +30 210 724 0354.
E-mail address: toumpoul@otenet.gr (I.K. Toumpoulis).

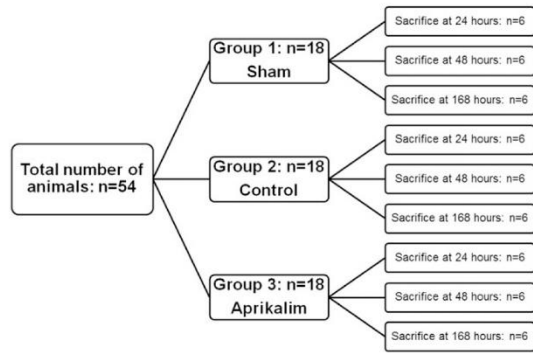


Fig. 1. The diagram shows the distribution of animals used in this study. Eighteen animals were used in each of the three groups and 6 animals from each group were sacrificed at 24, 48 and 168 h. Comparisons were performed among the three groups at 24, 48 and 168 h in terms of the Tarlov score, the number of motor neurons and the histologic score using 6 different animals from each group at the three time points. Therefore, these observations were not correlated in an attempt to avoid producing biased results.

channel opener, on spinal cord injury after aortic cross-clamping in a rabbit model of spinal cord ischemia after a follow-up period of 7 days in order to truly evaluate the neuroprotective efficacy of this pharmacologic agent.

2. Materials and methods

2.1. Animals

Fifty-four New Zealand rabbits of either sex were used in this study. All animals weighted between 3.0 and 3.5 kg and were randomly assigned to one of three groups. Group 1 (n = 18) underwent a sham operation, group 2 (n = 18) underwent aortic cross-clamping for 30 min, and in group 3 (n = 18) 100 µg/kg aprikalim (Sanofi-Aventis, Germany, GmbH) was administered intravenously 15 min before aortic cross-clamping for 30 min.

2.2. Experimental preparation

All animals were fasted for 12 h before the procedure. The rabbits were anesthetized with an intramuscular injection of xylazine (4 mg/kg) and ketamine hydrochloride (50 mg/kg). Gentamicin sulfate (1 mg/kg) was administered intramuscularly. Animals were allowed to breathe spontaneously with a face-mask device in 100% oxygen. The arterial PaO₂ was maintained at greater than 100 mmHg, PaCO₂ maintained at 35–45 mmHg and pH at normal levels, as confirmed by means of arterial blood gas analysis. Tracheas were not intubated throughout experiments and anesthesia was maintained with intravenous xylazine (2.5 mg/kg) when necessary. A rectal probe was inserted to monitor body temperature, which was maintained at 39 °C (baseline value in our animals) using a heating pad. A marginal ear vein was cannulated for intravenous fluid and drug administration. The median ear artery and the right femoral artery were cannulated to monitor proximal and distal aortic blood pressure respectively. Electrocardiograms and pulse oximetry were continuously recorded.

Under sterile conditions, following intravenous administration of heparin (100 U/kg), a midline laparotomy was made and the viscera reflected to the right. After opening the retroperitoneum the abdominal aorta was dissected distal to the left renal artery and proximal to the aortoiliac bifurcation, where Satinsky clamps were used to occlude the abdominal aorta. After 30 min of normothermic spinal cord ischemia Satinsky clamps were removed and all animals were fully resuscitated with intravenous fluids and phenylephrine hydrochloride to restore blood pressure. After 60 min of reperfusion, all animals were hemodynamically stable (mean arterial blood pressure >70 mmHg), without the need of fluid or drug administration. All catheters were removed and all wounds were closed. Finally, the animals were placed in their cages for postoperative care and follow-up.

2.3. Neurologic evaluation

Six animals from each group (Fig. 1) were evaluated by an independent observer at 24, 48 and 168 h after the end of the experiment according to the modified Tarlov⁹ scoring system (0: atony, 1: slight movement, 2: sits with assistance, 3: sits alone, 4: weak hop, and 5: normal gait/hopping).

2.4. Histologic study

Six animals from each group (Fig. 1) were randomly chosen and were sacrificed at 24, 48 and 168 h after the end of the experiment with an overdose injection of sodium pentobarbital (50 mg/kg), whereas lumbar spinal cords specimens were harvested immediately for histologic study by means of light microscopy. The lumbar spinal cords were fixed in 10% formalin solution for 120 h before being set in paraffin blocks for sectioning. Representative glass slides having 5-µm-thick sections were obtained from each animal at L₄-L₅ and stained with hematoxylin-and-eosin. Images of the stained sections were captured with a Nikon DS-2MW colour CCD digital camera mounted on a Nikon Eclipse 80i microscope (Nikon Co., Tokyo, Japan) under ×200 original magnification and stored as high quality JPG files. Images were then analyzed with Image-Pro Plus 5.1 software (Media Cybernetics, SilverSpring, MD). Size threshold settings of stained pixels were set manually prior to analysis in order to avoid counting inflammatory or glial cells and left unchanged throughout. Through the interactive message screen, cells that should not be included in the analysis were eliminated, concentrating the counting on motor neurons. The microscope slide-mounted tissue sections were coded, and the pathologist performing the computerized image analysis was blinded to the experimental data. In addition, a histologic score was created ranging from 0 to 3 (score 0: high grade of inflammation with high grade of interstitial edema and low viability of motor neurons, score 1: moderate grade of inflammation with moderate grade of interstitial edema and moderate viability of motor neurons, score 2: low grade of inflammation with low grade of interstitial edema and high viability of motor neurons, and score 3: no inflammation, no interstitial edema and very high viability of motor neurons).

2.5. Statistical analysis

Comparisons were performed among the three groups at 24, 48 and 168 h in terms of the Tarlov score, the number of motor neurons and the histologic score using 6 different animals from each group at the three time points. Therefore, these observations were not correlated in an attempt to avoid producing biased results. Data are presented as means ± SD and as median and interquartile range (IQR). Statistical evaluation was performed by means of One-way analysis of variance test with the post hoc Tukey honestly significant difference test for comparison of experimental variables between groups. The difference among groups in terms of the Tarlov scores and the histologic score was determined by means of nonparametric statistical analysis with the Kruskal–Wallis test with the post hoc Mann–Whitney U test for comparison between two groups, while significant level was corrected using Bonferroni method. P values <0.05 were considered significant as determined with IBM SPSS Statistics 20.0 software for all comparisons, while P values <0.025 were considered significant for post hoc Mann–Whitney U tests (the number of comparisons was 2 at each time point).

Table 1 Proximal and distal mean arterial blood pressure, rectal temperature and heart rate at baseline, during aortic cross-clamping and during reperfusion. Statistical analysis was by means of one-way analysis of variance.

	Baseline				Aortic cross-clamping				Reperfusion			
	Prox MAP	Distal MAP	Temp °C	Heart rate	Prox MAP	Distal MAP	Temp °C	Heart rate	Prox MAP	Distal MAP	Temp °C	Heart rate
Group 1 (n = 18) (sham operation)	79 ± 4	80 ± 4	39.0 ± 0.2	193 ± 17	79 ± 1	80 ± 2	38.9 ± 0.2	192 ± 17	79 ± 2	80 ± 3	39.0 ± 0.2	190 ± 15
Group 2 (n = 18) (30 min SCI)	78 ± 4	79 ± 3	39.0 ± 0.2	191 ± 15	80 ± 2	10 ± 1	39.0 ± 0.1	192 ± 16	78 ± 3	78 ± 3	39.0 ± 0.2	191 ± 19
Group 3 (n = 18) (30 min SCI + Aprikalim)	78 ± 3	79 ± 3	39.0 ± 0.2	184 ± 13	79 ± 3	10 ± 1	38.9 ± 0.2	189 ± 14	78 ± 3	78 ± 3	39.0 ± 0.2	187 ± 18
P-value	P = 0.651	P = 0.484	P = 0.487	P = 0.198	P = 0.321	P < 0.001	P = 0.213	P = 0.770	P = 0.352	P = 0.318	P = 0.291	P = 0.754

MAP, mean arterial blood pressure; SCI, spinal cord ischemia.

3. Results

3.1. Hemodynamic measurements

The animals in the three groups did not differ with respect to weight and blood gas analysis. There was no significant difference among groups 1, 2, and 3 with regard to mean arterial pressure proximal and distal to aortic cross-clamping, rectal temperature and heart rate at baseline and during reperfusion. During aortic cross-clamping only distal mean arterial pressure was statistically reduced in groups 2 and 3 as compared to group 1 (Table 1).

3.2. Neurologic outcome

Neurologic outcome is shown in Fig. 2. All animals in group 1 had normal neurologic outcome (Tarlov score 5) at 24, 48 and 168 h (median Tarlov score 5 IQR = 0). In group 2 the mean Tarlov score was 1.50 ± 0.84 , 1.17 ± 1.60 and 0.50 ± 0.55 at 24, 48 and 168 h respectively (median 2 IQR = 2, median 0.5 IQR = 4 and median 0.5 IQR = 1 at 24, 48 and 168 h respectively). In group 3 the mean Tarlov score was 4.50 ± 0.84 , 4.17 ± 0.75 and 3.67 ± 1.21 at 24, 48 and 168 h respectively (median 5 IQR = 2, median 4 IQR = 2 and median 3.5 IQR = 3 at 24, 48 and 168 h respectively). The differences among the three groups were statistically significant at all-time points ($P < 0.001$, Kruskal–Wallis test). Animals in group 3 (aprikalim) had statistically significant better neurologic outcome compared to group 2 (30 min of normothermic spinal cord ischemia) at all-time points ($P = 0.003$, $P = 0.011$ and $P = 0.003$, at 24, 48 and 168 h respectively; Mann–Whitney *U* test corrected with Bonferroni method). Animals in group 3 (aprikalim) had statistically significant worse neurologic outcome compared to group 1 (sham operation) at 48 and 168 h ($P = 0.140$, $P = 0.021$ and $P = 0.022$ at 24, 48 and 168 h respectively; Mann–Whitney *U* test corrected with Bonferroni method). There was an aggravation of the mean Tarlov scores in groups 2 and 3 comparing the results at 24 and 168 h, but this aggravation was not statistically significant ($P = 0.065$ and $P = 0.240$ respectively; Mann–Whitney *U* test corrected with Bonferroni method).

3.3. Histologic evaluation

The results of motor neurons counting and histologic score are shown in Figs. 3 and 4 respectively. Animals in group 1 had the higher number of motor neurons at all-time points (32 ± 3.7 at 24 h, 31.5 ± 2.9 at 48 h and 30.8 ± 2.9 at 168 h) (median 31 IQR = 9 at 24 h, median 31.5 IQR = 8 at 48 h and median 30.5 IQR = 8 at 168 h) compared to group 2 (15.7 ± 4.6 at 24 h, 11.2 ± 3.7 at 48 h and

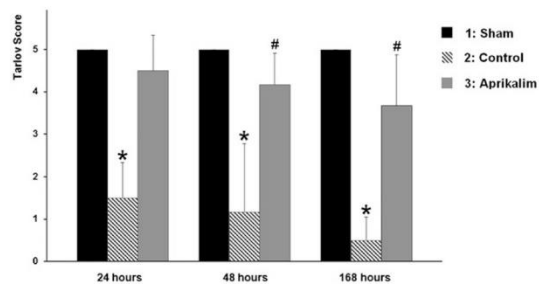


Fig. 2. It is shown the mean Tarlov scores in groups 1, 2 and 3 at 24, 48 and 168 h ($*P < 0.025$ vs. group 3 and $\#P < 0.025$ vs. group 1; Mann–Whitney *U* test corrected with Bonferroni method).

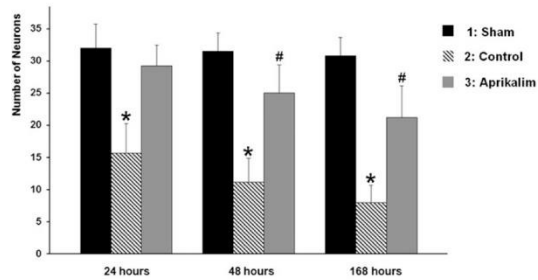


Fig. 3. It is shown the mean number of motor neurons in groups 1, 2 and 3 at 24, 48 and 168 h ($*P < 0.05$ vs. group 3 and $\#P < 0.05$ vs. group 1; Tukey honestly significant difference test).

8 ± 2.7 at 168 h) (median 16 IQR = 11 at 24 h, median 11 IQR = 10 at 48 h and median 8.5 IQR = 8 at 168 h) and 3 (29.2 ± 3.3 at 24 h, 25.0 ± 4.4 at 48 h and 21.2 ± 4.9 at 168 h) (median 29.5 IQR = 9 at 24 h, median 24 IQR = 12 at 48 h and median 19.5 IQR = 13 at 168 h) ($P < 0.001$, at all-time points, One-way analysis of variance test). Animals in group 3 (aprikalim) had statistically significant higher number of motor neurons compared to group 2 (30 min of normothermic spinal cord ischemia) at all-time points ($P < 0.001$ for all, Tukey honestly significant difference test). Animals in group 3 (aprikalim) had statistically significant lower number of motor neurons compared to group 1 (sham operation) at 48 and 168 h ($P = 0.439$, $P = 0.021$ and $P = 0.001$ at 24, 48 and 168 h respectively; Tukey honestly significant difference test). There was an aggravation of the mean motor neuron number in groups 2 and 3 comparing the results at 24 and 168 h after the end of experiment, and this aggravation was statistically significant ($P = 0.007$ and $P = 0.014$ respectively; Tukey honestly significant difference test).

All animals in group 1 had normal histologic scores (score 3) at 24, 48 and 168 h (median 3 IQR = 0). In group 2 the mean histologic score was 1.67 ± 0.52 , 1.17 ± 0.75 and 0.50 ± 0.55 at 24, 48 and 168 h respectively (median 2 IQR = 1, median 1 IQR = 2 and median 0.5 IQR = 1 at 24, 48 and 168 h respectively). In group 3 the mean histologic score was 2.17 ± 0.75 , 2.00 ± 0.63 and 1.67 ± 1.03 at 24, 48 and 168 h respectively (median 2 IQR = 2, median 2 IQR = 2 and median 1 IQR = 2 at 24, 48 and 168 h respectively). The differences among the three groups were statistically significant at all-time points ($P < 0.001$, Kruskal–Wallis test). Animals in group 3 (aprikalim) had better histologic score compared to group 2 (30 min of normothermic spinal cord ischemia) but this difference was not statistically significant ($P = 0.206$, $P = 0.067$ and $P = 0.030$ at 24, 48 and 168 h respectively; Mann–Whitney *U* test corrected with

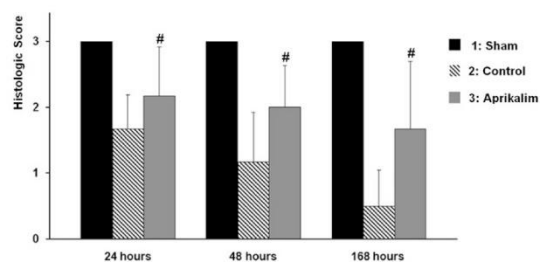
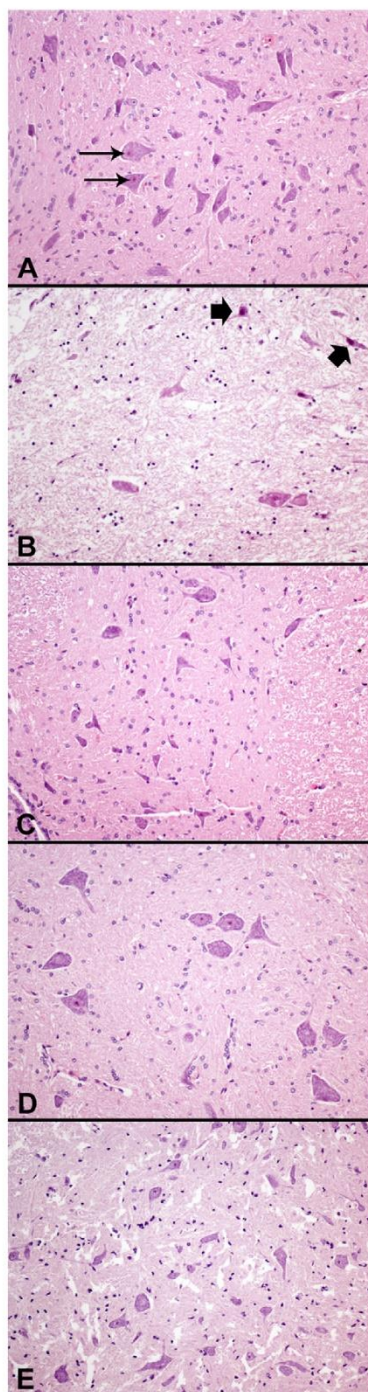


Fig. 4. It is shown the mean histologic scores in groups 1, 2 and 3 at 24, 48 and 168 h ($\#P < 0.025$ vs. group 1; Mann–Whitney *U* test corrected with Bonferroni method).



Bonferroni method). Animals in group 3 (aprikalim) had statistically significant worse histologic score compared to group 1 (sham operation) at all-time points ($P = 0.021$, $P = 0.006$ and $P = 0.019$ at 24, 48 and 168 h respectively; Mann–Whitney U test corrected with Bonferroni method). There was an aggravation of the mean histologic scores in groups 2 and 3 comparing the results at 24 and 168 h, and this aggravation was statistically significant only in group 2 ($P = 0.011$, Mann–Whitney U test, corrected with Bonferroni method). Representative photographs of spinal cord sections are shown in Fig. 5.

4. Discussion

Spinal cord ischemic injury following a successful operation or endovascular repair of the thoracoabdominal aorta in the modern era remains a potentially devastating and unpredictable complication and it has grave social, economic and psychosocial implications. Several protective strategies have been developed either to preserve the blood supply of the spinal cord or to increase its ischemic tolerance, but no method has totally prevented the development of paraplegia. There are accumulating experimental data showing that early and late ischemic preconditioning protect spinal cord injury after aortic occlusion.^{10–13} However, in the clinical setting ischemic preconditioning may be difficult to apply for many practical reasons including the need for additional aortic occlusions in diseased aneurysmal aortas, increased surgical time, emergent operations etc. Therefore, the elucidation of the molecular mechanisms and pathways, which are activated by ischemic preconditioning, may be the key element in developing pharmacologic preconditioning for a successful use in patients undergoing surgery in the thoracic and thoracoabdominal aorta.

One of the molecular mechanisms of neuroprotection against ischemia afforded by means of ischemic preconditioning is the activation of K_{ATP} channels.¹⁴ The purpose of the present study was to evaluate the possible neuroprotective effects of aprikalim, a specific K_{ATP} channel opener, on spinal cord ischemic injury in the rabbit animal model of 30-min abdominal aortic cross-clamping. The results of the present study showed that intravenous administration of aprikalim in a bolus dose of 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 15 min before aortic occlusion had a protective effect on the rabbit spinal cord motor neurons and motor function and reduced the incidence and severity of paraplegia.

More specifically, group 3 (aprikalim) had a mean Tarlov score of 3.67 at 168 h postoperatively and we observed only one animal with a Tarlov score <3 . A Tarlov score of 3 on clinical observation means that the animal is able to sit alone, while a Tarlov score of 2 means that the animal needs assistance to sit, and this represents a fundamental clinical difference compared to group 2 (normothermic spinal cord ischemia) with a mean Tarlov score of 0.50 at 168 h. In accordance with the above clinical findings, histologic assessment in our experiment indicated that 74% of motor neurons in group 2 were lost at 168 h and this percentage was only 31% in the aprikalim group at the same time point ($P < 0.05$). Of course, complete protection from ischemic spinal cord injury by aprikalim was not achieved in this experimental model. However, the ischemic duration of 30 min in this experimental setting represents an extreme ischemic

Fig. 5. Representative histologic images from lumbar spinal cord sections from group 1 at 168 h (A), group 2 at 168 h (B), and group 3 at 24 (C), 48 (D) and 168 h (E) stained with hematoxylin-and-eosin. Panel (A) demonstrates very high viability of motor neurons, with remarkable Nissl substance and prominent nucleoli (thin arrows). Panel (B) shows less cellularity, reduced number and low viability of motor neurons, while there are pycnotic motor neurons (thick arrows) and interstitial edema. In group 3, where aprikalim administered, 24 (C), 48 (D) and 168 h after 30 min of normothermic spinal cord ischemia it is shown preservation in the number of motor neurons with moderate interstitial edema. Original magnification $\times 200$.

insult as confirmed by animals in group 2, in which all animals showed paraplegia at 168 h (Tarlov scores of 0 or 1).

The beneficial effect of other K_{ATP} channel openers on spinal cord protection after aortic occlusion has been confirmed by other investigators. Wakamatsu et al. were the first to demonstrate the protective effect of nicorandil, a specific K_{ATP} channel opener, on motor function in the rabbit model of spinal cord ischemia.¹⁵ They performed abdominal aortic occlusion with a balloon catheter for 15 min, nicorandil was administered in a dose of 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 10 min before aortic occlusion and the follow-up was 48 h. Caparrilli et al. compared the effects of diazoxide, a potent mitochondrial K_{ATP} channel opener, with ischemic preconditioning on spinal cord injury in the rabbit model.¹⁶ They performed aortic cross-clamping for 20 min, diazoxide was administered in a dose of 5 mg/kg 15 min before aortic occlusion and the follow-up was 48 h. Finally, Kim et al. evaluated the delayed effect of diazoxide on spinal cord injury in a dose of 5 mg/kg 48 h before infrarenal aortic occlusion with a balloon catheter for 20 min in the rabbit model and the follow-up was 72 h.¹⁷ All these published studies have shown a statistically significant better neurologic outcome in the groups of K_{ATP} channel openers in comparison to controls. The rabbit model was chosen in many studies because of the similarity with the human vascular system mechanisms.¹⁸ Moreover the attempts to neuromodulate the blood flow in the central nervous system by electrical stimulation beside the biochemical stimulation has to be underlined according to the literature.^{19,20} However, to our knowledge the present study is the first to demonstrate the protective effect of aprikalim on motor function in the rabbit model of spinal cord ischemia. In contrast, to the other three studies mentioned above, the duration of aortic cross-clamping was longer in our study (30 min vs. 20 and 15 min), indicating a stronger ischemic insult. Moreover, the follow-up in the present study was 168 h (7 days) in an attempt to rule out the effect of delayed paraplegia and to obtain more reliable results. Papakostas et al. showed that neuronal cell death in spinal cord after aortic occlusion occurs in two phases; one during the first 10 h of reperfusion and a second between 48 and 120 h of reperfusion, even after extreme ischemic insult leading to only necrosis of motor neurons.²¹ Indeed, in the present study an aggravation in the Tarlov score as well as in the number of motor neurons and histologic score from 24 to 168 h in groups 2 and 3 were observed indicating the possible role of delayed paraplegia. We also ruled out the effects of hypothermia and hypotension,^{22,23} because all groups had similar rectal temperatures and mean arterial blood pressures throughout the experiment.

The specific mechanism underlying the beneficial effect of K_{ATP} channel openers on ischemic spinal cord remains to be elucidated. Regarding the possible neuroprotection of K_{ATP} channel openers, published studies suggest that, in general, opening of K_{ATP} channels leads to hyperpolarization of excitable cells by increasing the efflux of potassium ions from the relatively negatively charged intracellular compartment into the extracellular space.^{5–8} On the other hand, current concepts of ischemia/reperfusion neuronal damage include the deleterious effects of excessive secretion of neurotoxic excitatory neurotransmitters and the intracellular accumulation of calcium.²⁴ K_{ATP} channel openers may counteract these effects by hyperpolarizing presynaptic and postsynaptic neurons. K_{ATP} channel openers may also inhibit the release of calcium from intracellular stores. This may result to decreased glutamate secretion, slowing of the depolarization rate, diminished intracellular calcium accumulation, lower energy consumption and reduced production of reactive oxygen species.^{5–8} Given the fact that neurons contain two distinct K_{ATP} channels, one in the cell membrane (surface K_{ATP} channel) and another in the mitochondrial inner membrane (mito K_{ATP} channel),^{5–7} it is obvious that further detailed molecular

biology studies are needed in order to clarify the specific effects of different K_{ATP} channel openers in these channels, but this was not the purpose of the present study.

We acknowledge that the present study has limitations. First, regarding the administration of aprikalim we evaluated only one time interval (15 min before ischemia) and one dosage (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Further studies are needed in order to reveal the optimum time interval and dosage of administration as well as the delayed effect of aprikalim on spinal cord protection. We have chosen this time interval of administration and dosage based on previous published reports with the use of K_{ATP} channel openers for spinal cord protection.^{15–17} Second, we used ketamine as anesthetic agent and ketamine is a noncompetitive N-methyl-D-aspartate antagonist and has been reported to enhance a protective effect on spinal cord.²⁵ Although the results of the present study may have been influenced by the effect of ketamine, we used the same dose of ketamine in all three groups of the study and we speculate that this had equal effect in all groups. Third, we did not evaluate the effects of any K_{ATP} channel antagonist in simultaneous administration with aprikalim. Finally, the present study is the first step in understanding the role of aprikalim on the amelioration of spinal cord injury after aortic occlusion. Ongoing studies in our laboratory are evaluating the protein synthesis levels of various proteins in order to provide a better understanding regarding the activation of molecular pathways afforded by aprikalim leading to neuroprotection.

In conclusion, the present study showed for the first time that aprikalim has the ability to reduce ischemic spinal cord injury after aortic cross-clamping in the rabbit model. However, it may be necessary to use further combined therapeutic strategies to totally prevent the ischemic neuronal injury. In the clinical setting further studies to evaluate the clinical benefit of aprikalim seem warranted.

Ethical approval

All animals received humane care in compliance with the "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" published by the National Institutes of Health 5377-3, (Washington: National Academy Press; 1996) and the animal protocol was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee at Attikon University Hospital Center.

Funding

The project is co-funded by the European Social Fund and National Resources – (EPEAEK II) PYTHAGORAS II, Research program # 70/3/7962: "Prevention of neurologic deficits after thoracic aortic surgery". There was no role of study funding regarding the study design; the collection, analysis and interpretation of data; the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication.

Author contribution

Lozos VA: study design, data collections, data analysis, writing.
 Toumpoulis IK: study design, data collections, data analysis, writing, proof read.
 Agrogiannis G: data analysis, writing.
 Giamarellos-Bourboulis EJ: data collections, writing.
 Chamogeorgakis TP: data collections, data analysis.
 Rizos IK: data analysis, writing, proof read.
 Patsouris ES: data analysis, writing, proof read.
 Anagnostopoulos CE: study design, data analysis, writing, proof read.
 Rokkas CK: study design, writing, proof read.

Conflict of interest

The authors report no conflicts of interest.

References

- Kulik A, Castner CF, Kouchoukos NT. Outcomes after thoracoabdominal aortic aneurysm repair with hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**141**:953–60.
- Lima B, Nowicki ER, Blackstone EH, Williams SJ, Roselli EE, Sabik III JF, et al. Spinal cord protective strategies during descending and thoracoabdominal aortic aneurysm repair in the modern era: the role of intrathecal papaverine. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;**143**:945–52.
- Drinkwater SL, Goebels A, Haydar A, Bourke P, Brown L, Hamady M, et al. The incidence of spinal cord ischaemia following thoracic and thoracoabdominal aortic endovascular intervention. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;**40**:729–35.
- García ML, Hanner M, Knaus HG, Koch R, Schmalhofer W, Slaughter RS, et al. Pharmacology of potassium channels. *Adv Pharmacol* 1997;**39**:425–71.
- Domoki F, Perciaccante JV, Veltkamp R, Bari F, Busija DW. Mitochondrial potassium channel opener diazoxide preserves neuronal-vascular function after cerebral ischemia in newborn pigs. *Stroke* 1999;**30**:2713–8.
- Teshima Y, Akao M, Baumgartner WA, Marban E. Nicorandil prevents oxidative stress-induced apoptosis in neurons by activating mitochondrial ATP-sensitive potassium channels. *Brain Res* 2003;**990**:45–50.
- Teshima Y, Akao M, Li RA, Chong TH, Baumgartner WA, Johnston MV, et al. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channel activation protects cerebellar granule neurons from apoptosis induced by oxidative stress. *Stroke* 2003;**34**:1796–802.
- Veltkamp R, Domoki F, Bari F, Busija DW. Potassium channel activators protect the N-methyl-D-aspartate-induced cerebral vascular dilation after combined hypoxia and ischemia in piglets. *Stroke* 1998;**29**:837–42.
- Tarlov IM. Spinal cord compression studies. III. Time limits for recovery after gradual compression in dogs. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1954;**71**:588–97.
- Kyrou IE, Papakostas JC, Ioachim E, Koulouras V, Arnaoutoglou E, Angelidis C, et al. Early ischaemic preconditioning of spinal cord enhanced the binding profile of heat shock protein 70 with neurofilaments and promoted its nuclear translocation after thoraco-abdominal aortic occlusion in pigs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;**43**:408–14.
- Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Drossos GE, Malamou-Mitsi VD, Pappa LS, Katritsis DG. Early ischemic preconditioning without hypotension prevents spinal cord injury caused by descending thoracic aortic occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;**125**:1030–6.
- Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Drossos GE, Malamou-Mitsi VD, Pappa LS, Katritsis DG. Does ischemic preconditioning reduce spinal cord injury because of descending thoracic aortic occlusion? *J Vasc Surg* 2003;**37**:426–32.
- Toumpoulis IK, Papakostas JC, Matsagas MI, Malamou-Mitsi VD, Pappa LS, Drossos GE, et al. Superiority of early relative to late ischemic preconditioning in spinal cord protection after descending thoracic aortic occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;**128**:724–30.
- Correia SC, Cardoso S, Santos RX, Carvalho C, Santos MS, Perry G, et al. New insights into the mechanisms of mitochondrial preconditioning-triggered neuroprotection. *Curr Pharm Des* 2011;**17**:3381–9.
- Wakamatsu Y, Shiya N, Kunihara T, Watanabe S, Yasuda K. The adenosine triphosphate-sensitive potassium channel opener nicorandil protects the ischemic rabbit spinal cord. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;**122**:728–33.
- Caparrelli DJ, Cattaneo SM, Bethea BT, Shake JG, Eberhart C, Blue ME, et al. Pharmacological preconditioning ameliorates neurological injury in a model of spinal cord ischemia. *Ann Thorac Surg* 2002;**74**:838–44.
- Kim KO, Choe G, Chung SH, Kim CS. Delayed pharmacological pre-conditioning effect of mitochondrial ATP-sensitive potassium channel opener on neurologic injury in a rabbit model of spinal cord ischemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;**52**:236–42.
- Visocchi M, Cuevas DC, Tartaglione T, Mastrojanni G, Cioni B. Inconsistent MRI findings in acute pre-Willisian brain ischemia in rabbit: a useful model? *J Neurosurg Sci* 1999;**43**:93–8.
- Visocchi M, Argiolas L, Meglio M, Cioni B, Basso PD, Rollo M, et al. Spinal cord stimulation and early experimental cerebral spasm: the "functional monitoring" and the "preventing effect". *Acta Neurochir (Wien)* 2001;**143**:177–85.
- Visocchi M, Di RF, Meglio M. Protective effect of spinal cord stimulation on experimental early cerebral vasospasm. Conclusive results. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001;**76**:269–75.
- Papakostas JC, Matsagas MI, Toumpoulis IK, Malamou-Mitsi VD, Pappa LS, Gkrepi C, et al. Evolution of spinal cord injury in a porcine model of prolonged aortic occlusion. *J Surg Res* 2006;**133**:159–66.
- Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE. Early ischemic preconditioning for spinal cord protection. *Ann Thorac Surg* 2003;**76**:1340–1.
- Toumpoulis IK. Resveratrol or higher arterial blood pressure protects the spinal cord from ischemia-reperfusion injury? *Ann Thorac Surg* 2006;**82**:1572–3.
- Rokkas CK, Helfrich Jr LR, Lobner DC, Choi DW, Kouchoukos NT. Dextrorphan inhibits the release of excitatory amino acids during spinal cord ischemia. *Ann Thorac Surg* 1994;**58**:312–9.
- Naslund TC, Hollier LH, Money SR, Facundus EC, Skenderis BS. Protecting the ischemic spinal cord during aortic clamping. The influence of anesthetics and hypothermia. *Ann Surg* 1992;**215**:409–15.



K-ATP channel opener aprikalim prevents ischemic spinal cord injury through inhibition of apoptosis and modulation of nitric oxide synthase isoforms.
Clinical Congress of the American College of Surgeons,
October 26-30, San Francisco, CA, 2014