

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΚΛΙΝΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

**Βασική έρευνα- Διερεύνηση της ενδεχόμενης εμφάνισης βακτηριακής
διαμετάθεσης μετά από επιτυχημένη καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση σε
ζωικό μοντέλο καρδιακής ανακοπής.**

ΑΝΔΡΕΑΣ ΤΑΣΣΟΠΟΥΛΟΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ

2021

ΘΕΜΑ: Βασική έρευνα- Διερεύνηση της ενδεχόμενης εμφάνισης βακτηριακής διαμετάθεσης μετά από επιτυχημένη καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση σε ζωικό μοντέλο καρδιακής ανακοπής.

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ: 17/07/15

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 30/09/15

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Ιακωβίδου Νικολέττα, Καθηγήτρια (επιβλέπουσα)

Κουσκούνη Ευαγγελία, Ομότιμη Καθηγήτρια

Ξάνθος Θεόδωρος, Καθηγητής

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 23/12/15

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 20/07/21

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

30/07/21

ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: Σφηκάκης Πέτρος, Καθηγητής

ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Κουσκούνη Ευαγγελία, Ομότιμη Καθηγήτρια

Πανουλής Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Ιακωβίδου Νικολέττα, Καθηγήτρια

Ξάνθος Θεόδωρος, Καθηγητής (Πανεπιστήμιο του εξωτερικού)

Μπούτσικου Θεοδώρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Ελευθεριάδης Μακάριος, Επίκουρος Καθηγητής

Ηλιοδρομίτη Ζωή, Επίκουρη Καθηγήτρια

ΒΑΘΜΟΣ:

ΟΡΚΟΣ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ



ΘΗΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΗΙΤΡΟΝ
ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ
ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΙΝ ΚΑΤΑ
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ
ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΖΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΤΗΣ
ΑΣΘΑΙΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΧΗΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ
ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ
ΚΑΙ ΒΙΟΝ ΚΟΙΝΩΣΑΣ ΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ
ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ ΘΑΙ
ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΖ ΟΥΤΕΟΝ ΑΔΕΛΦΟΙΣ

ΙΣΩΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΧΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΖΥΓΓΡΑΦΗΣ
ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΡΑΣΗΣ
ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ
ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΧΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕ
ΓΡΑΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΟΩΛΛΟ
ΔΕΟΝΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗ ΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ ΟΦΕΛΕΙΑ ΚΑΝΟΝΩΝ
ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙΔΗΑΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΔΔΙ
ΚΙΗ ΕΙΡΖΕΙΝ ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΥΠΟΧΕΙΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ
ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΟΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΘΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ
ΑΓΝΟΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΟΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΗΝ ΕΜΗΝ ΟΥΤΕ ΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΟΝΤΑΣ ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ
ΕΡΓΑ ΤΗΣΙ ΑΝΘΡΑΣΙ ΠΡΗΖΙΟΣ ΤΗΣ ΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ
ΕΣΩ ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ ΟΦΕΛΕΙΑ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ
ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΘΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙ
ΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥ
ΦΕΡΩΝΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ Δ Δ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΗΗ ΚΑΙ ΙΔΩ Η Δ
ΚΟΥΣΩ Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΑΜΗ
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΑΔΑΕΕ ΣΘΑΙ ΕΖΩΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ
ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΔΑΥΤΑ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ
ΠΟΚΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΖΥΓΧΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΝ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΧΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ
ΔΙΕΙ ΧΡΟΜΟΝ ΠΑΡΑ ΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΚΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ
ΤΟΥΤΕΩΝ

«Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον Ιατρό και στον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και σε όλους τους Θεούς επικαλούμενος την μαρτυρία τους, να τηρήσω πιστά κατά τη δύναμη και την κρίση μου αυτό τον όρκο και το συμβόλαιό μου αυτό. Να θεωρώ αυτόν που μου δίδαξε αυτή την τέχνη ίσο με τους γονείς μου και να μοιραστώ μαζί του τα υπάρχοντά μου και τα χρήματά μου αν έχει ανάγκη φροντίδας. Να θεωρώ τους απογόνους του ίσους με τα αδέρφια μου και να τους διδάξω την τέχνη αυτή αν θέλουν να τη μάθουν, χωρίς αμοιβή και συμβόλαιο και να μεταδώσω με παραγγελίες, οδηγίες και συμβουλές όλη την υπόλοιπη γνώση μου και στα παιδιά μου και στα παιδιά εκείνου που με δίδαξε και στους άλλους μαθητές που έχουν κάνει γραπτή συμφωνία μαζί μου και σε αυτούς που έχουν ορκισθεί στον ιατρικό νόμο και σε κανέναν άλλο και να θεραπεύω τους πάσχοντες κατά τη δύναμή μου και την κρίση μου χωρίς ποτέ, εκουσίως, να τους βλάψω ή να τους αδικήσω. Και να μη δώσω ποτέ σε κανένα, έστω κι αν μου το ζητήσει, θανατηφόρο φάρμακο, ούτε να δώσω ποτέ τέτοια συμβουλή. Ομοίως να μη δώσω ποτέ σε γυναίκα φάρμακο για να αποβάλει. Να διατηρήσω δε τη ζωή μου και την τέχνη μου καθαρή και αγνή. Και να μη χειρουργήσω πάσχοντες από λίθους αλλά να αφήσω την πράξη αυτή για τους ειδικούς. Και σε όποια σπίτια κι αν μπω, να μπω για την ωφέλεια των πασχόντων αποφεύγοντας κάθε εκούσια αδικία και βλάβη και κάθε γενετήσια πράξη και με γυναίκες και με άνδρες, ελεύθερους και δούλους. Και ό,τι δω ή ακούσω κατά την άσκηση του επαγγέλματός μου, ή κι εκτός, για τη ζωή των ανθρώπων, που δεν πρέπει ποτέ να κοινοποιηθεί, να σιωπήσω και να το τηρήσω μυστικό. Αν τον όρκο μου αυτό τηρήσω πιστά και δεν τον αθετήσω, είτε να απολαύσω για πάντα την εκτίμηση όλων των ανθρώπων για τη ζωή μου και για την τέχνη μου, αν όμως παραβώ και αθετήσω τον όρκο μου να υποστώ τα αντίθετα από αυτά.»

**«Η έγκρισις Διδακτορικής Διατριβής υπό την Ιατρική
Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί
αποδοχής των γνωμών του συγγραφέως»**

**Κανονισμός Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παρ.2, Νόμος
5343/1932**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	7
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	17
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	19

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	23
1.1 Ανατομία του εντέρου	23
1.2 Δομή και λειτουργίες του εντέρου	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΝΤΕΡΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ ΚΑΙ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΜΕΤΑΘΕΣΗ	36
2.1 Δομικά συστατικά του εντερικού φραγμού και ο λειτουργικός τους ρόλος	37
2.2 Βακτηριακή διαμετάθεση	54
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ-ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ	61
3.1 Ιστορική αναδρομή	62
3.2 Παθοφυσιολογία	63
3.3 Εκτίμηση των βλαβών ισχαιμίας-επαναιμάτωσης	81
3.4 Κλινικές εκδηλώσεις ισχαιμίας-επαναιμάτωσης	82
3.5 Θεραπευτική προσέγγιση	84
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΡΟΠΟΦΟΛΗ	87
4.1 Χημική δομή - Μηχανισμός δράσης - Δοσολογία	88
4.2 Φαρμακοκινητική	89
4.3 Φαρμακοδυναμική	90
4.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες	91
4.5 Προποφώλη και οξειδωτικό stress	92
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ	93
4.1 Ιστορική αναδρομή	94
4.2 Επιδημιολογία	97
4.3 Φυσιολογία	98

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή	104
Μέθοδοι	104
Αποτελέσματα	112
Συζήτηση	123
Συμπεράσματα	126

ΠΕΡΙΛΗΨΗ -ABSTRACT	126
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	129

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Τασσόπουλος Ανδρέας

Καρδιολόγος

ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

09/1998-07/2001: 1^ο Ενιαίο Λύκειο Αμαλιάδος

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

09/2001-01/2007: Οδοντιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

09/2007-08/2011: Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

11/2013 έως 25/11/2016: Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση».

ΤΙΤΛΟΙ

- 17/07/2001:** Απολυτήριο Ενιαίου Λυκείου.
Βαθμός Απολυτηρίου 18,8 (Άριστα).
- 11/01/2007:** Πτυχίο Οδοντιατρικής, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
Βαθμός Πτυχίου 6,74 (Λίαν Καλώς).
- 09/08/2011:** Πτυχίο Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών. Βαθμός Πτυχίου 8,84
(Άριστα).
- 23/12/2011:** Άδεια Άσκησης Ιατρικού Επαγγέλματος,
Περιφέρεια Δυτικής Ελλάδας,
Γενική Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας
και Κοινωνικής Μέριμνας.
- 02/08/2014:** American Heart Association ACLS (Advanced
Cardiovascular Life Support) Instructor.
- 09/02/2015:** European Resuscitation Council ALS (Advanced
Life Support) Full Instructor

- 25/11/2016:** Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στο
Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση» με
βαθμό 10 (Άριστα)
- 11/11/2017:** European Resuscitation Council ALS (Advanced
Life Support) Course Director Candidate
- 03/06/2019:** European Resuscitation Council BLS (Basic
Life Support) Course Director Candidate
- 22/06/2019:** European Resuscitation Council GIC (Generic
Instructor Course) Instructor Trainer
- 30/09/2020:** Τίτλος Ειδικότητας Καρδιολογίας

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 18/11/2011-27/07/2012:** Ελληνικός Στρατός-153 ΤΕ, Ιατρός Μονάδος.
- 28/01/2013-27/02/2013:** Μηνιαία Εκπαίδευση με απασχόληση στο Παθολογικό

και Χειρουργικό Τομέα του Γενικού Νοσοκομείου
Λιβαδειάς. Συμμετοχή στο πρόγραμμα εφημεριών της
Καρδιολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Λιβαδειάς.

28/02/2013-27/01/2014: Υπηρεσία Υπαίθρου, Π.Π.Ι. Ορχομενού, Κ.Υ.
Διστόμου. Συμμετοχή στο πρόγραμμα εφημεριών της
Καρδιολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Λιβαδειάς.

28/07/2014 έως 27/03/2016: Ειδικευόμενος Παθολογίας στο ΓΝ Λιβαδειάς- ΓΝ
Θηβών (Αποκεντρωμένη μονάδα Θήβας).

14/06/2016 έως 13/02/2018: Ειδικευόμενος Καρδιολογίας στο ΓΝ Χαλκίδας.

16/02/2018 έως 31/12/2020: Ειδικευόμενος Καρδιολογίας στο Β' Καρδιολογικό
τμήμα του ΓΝΑ «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ».

01/2021 έως σήμερα: Επιστημονικός συνεργάτης της «Ευρωκλινικής
Αθηνών».

01/2021 έως σήμερα: Ακαδημαϊκός υπότροφος του Ηχοκαρδιογραφικού
Εργαστηρίου του ΓΝΑ «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο
Ε.Ε.Σ».

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ-ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

Advanced Cardiac Life Support: American College of Emergency Physicians
Provider Course Athens, Greece

05-07/04/2013

Advanced Cardiac Life Support: American College of Emergency Physicians
Instructor's Development Course Athens, Greece
29-30/06/2013

Basic Life Support / European Resuscitation Council
Automated External Defibrillation: Athens, Greece
Provider Course 03/12/2014

Basic Life Support / European Resuscitation Council
Automated External Defibrillation: Athens, Greece
Instructor Course 08/02/2015

Advanced Medical Life Support: National Association of Emergency Medical
Advanced Provider Course Technicians
Athens, Greece
27-28/06/2015

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Εκπαιδευτής στα σεμινάρια:

-ACLS (Advanced Cardiac Life Support)- American College of Emergency Physicians, Hellenic Society of Cardiopulmonary Resuscitation, Greece

-ILS (Immediate Life Support)- European Resuscitation Council, Hellenic Society of Cardiopulmonary Resuscitation, Greece

-GIC (Generic Instructor Course)- European Resuscitation Council, Hellenic Society of Cardiopulmonary Resuscitation, Greece

-1^ο, 2^ο, 3^ο, 4^ο και 6^ο Σεμινάριο Επειγουσών Καταστάσεων-Εκπαιδευτικό συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας, Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, Ερευνητικό-Πειραματικό Κέντρο ELPEN

-3^ο Σεμινάριο Εκπαίδευσης Εκπαιδευτών- Εκπαιδευτικό συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας, Ερευνητικό-Πειραματικό Κέντρο ELPEN

Εκπαιδευτής-Συνυπεύθυνος στα σεμινάρια:

-ALS (Advanced Life Support)- European Resuscitation Council, Hellenic Society of Cardiopulmonary Resuscitation, Greece

Λοιπό εκπαιδευτικό έργο:

-Προσκεκλημένος ομιλητής υπό επίβλεψη στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Αναζωογόνηση» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Διάλεξη διάρκειας 1 ώρας με θέμα «Ανατομία και Φυσιολογία της Καρδιάς»

-Προσκεκλημένος ομιλητής υπό επίβλεψη στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Αναζωογόνηση» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Διάλεξη διάρκειας 1 ώρας με θέμα «Ο ρόλος της Ατροπίνης στην περί την ανακοπή περίοδο και στην Αναζωογόνηση»

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- Tassopoulos A, Chalkias A, Papalois A, Iacovidou N, Xanthos T. The effect of antioxidant supplementation on bacterial translocation after intestinal ischemia and reperfusion. *Redox Rep.* 2017; 22:1-9.
- Ziakas A, Koutouzis M, Didagelos M, Tsiafoutis I, Kouparanis A, Gossios T, Kontopodis E, Tassopoulos A, Katsanou K, Lazaris E, Karvounis H. Right arm distal transradial (snuffbox) access for coronary catheterization: Initial experience. *Hellenic J Cardiol.* 2020; 61: 106-9. doi: 10.1016/j.hjc.2018.10.008.
- Koutouzis M, Kontopodis E, Tassopoulos A, Tsiafoutis I, Lazaris E. Hand Hematoma After Cardiac Catheterization Via Distal Radial Artery. *J Invasive Cardiol.* 2018; 30: 428.
- Rigatou A, Kontopodis E, Tassopoulos A, Kintis K, Nikitas G, Patsilidakos S, Lazaris E, Koutouzis M. Strategies to increase the use of forearm approach during coronary angiography and interventions. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018; 19: 980-4.
- Koutouzis M, Kontopodis E, Tassopoulos A, Tsiafoutis I, Oikonomidis N, Lazaris E. "Single Arm-Double Access" for CTO Intervention. *J Invasive Cardiol.* 2019; 31: E7
- Koutouzis M, Kontopodis E, Tassopoulos A, Tsiafoutis I, Katsanou K, Rigatou A, Didagelos M, Andreou K, Lazaris E, Oikonomidis N, Maniotis C, Ziakas A. Distal Versus Traditional Radial Approach for Coronary Angiography. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019; 20: 678-80.
- Tassopoulos A, Didagelos M, Tsiafoutis I, Ziakas A, Koutouzis M. Percutaneous coronary intervention for distal coronary graft anastomosis lesions: a case series. *Hippokratia.* 2019 Apr-Jun;23(2):87-91.
- Lontou C, Kontopodis E, Oikonomidis N, Maniotis C, Tassopoulos A, Tsiafoutis I, Lazaris E, Koutouzis M. Distal Radial Access: A Review Article. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020; 21: 412-6.
- Tassopoulos A, Chalkias A, Papalois A, Karlovasiti P, Zanda J, Chatzidakis K, Gazouli M, Iacovidou N, Fanni D, Xanthos T. Assessment of Post-Resuscitation Intestinal Injury and Timing of Bacterial Translocation in Swine Anaesthetized With Propofol-Based Total Intravenous Anaesthesia. *Cureus* 12(9): e10362. DOI 10.7759/cureus.10362

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ-ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- **12^ο Συνέδριο Κλινικών Καρδιαγγειακών Παθήσεων της Π.Ι.Ε.Δ.ΚΑΡ, Καλαμάτα 28/04/2017- 01/05/2017.** Τασσόπουλος Α., Δασκαλόπουλος Ν., Δρεμέτσικας Κ., Μπλατσιώτης Π., Τόλη Κ., Μαντάς Ι. Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού Απεικονιστικής Καρδιολογίας.
- **4ο Σεμινάριο Ηχοκαρδιογραφικών Τεχνικών, Εφαρμογές στην Καρδιακή Ανεπάρκεια, Αθήνα, 2 – 3/10/2020.** Ομιλία με τίτλο «Περικαρδίτιδα»

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- Εκπόνηση διδακτορικής διατριβής –(2015-σήμερα)
- Εκπόνηση ερευνητικής διπλωματικής εργασίας στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. «Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση» (2013-2016).
- Sub– investigator στη πολυκεντρική κλινική μελέτη GALACTIC- HF
- Sub – investigator στη πολυκεντρική κλινική μελέτη FUTURE HIT
- Συμμετοχή σε μελέτες καταγραφής (Registry) και στη κλινική μελέτη «Distal Versus Traditional Radial Approach for Coronary Angiography» του αιμοδυναμικού εργαστηρίου της Β Καρδιολογικής Κλινικής του ΓΝΑ «Κοργιαλένιο Μπενάκειο ΝΕΕΣ» (2018 – 2020)

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά: Proficiency Certificate in English, University of Cambridge, Δεκέμβριος 1999

ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ-ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

2001-2006: Κοινοφελές Ίδρυμα Ιωάννη Σ. Λάτση.
Υποτροφία για την Άριστη επίδοση στις Πανελλαδικές Εξετάσεις του 2001.

Από 01/01/2021

με ισχύ για ένα έτος:

Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία.

Υποτροφία για εκπαίδευση στις Νεώτερες

Ηχοκαρδιαγραφικές Τεχνικές στο

Εργαστήριο Ηχοκαρδιογραφίας του ΓΝΑ

«Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ».

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους αγαπημένους μου διδασκάλους: τον Καθηγητή Ιατρικής Κο Θεόδωρο Ξάνθο και την Καθηγήτρια Νεογνολογίας Κα Νικολέττα Ιακωβίδου, για την έμπνευση, τη καθοδήγηση, την ενθάρρυνση και τη συμβολή τους σε αυτή τη διδακτορική διατριβή, αλλά και συνολικά για τις ευκαιρίες που μου έχουν προσφέρει και τους νέους ορίζοντες που έχουν ανοίξει στην επιστημονική σκέψη μου.

Ιδιαίτερη μνεία θα ήθελα να κάνω στην Ομότιμη Καθηγήτρια Μικροβιολογίας Κα Ευαγγελία Κουσκούνη, καθώς χωρίς τη βοήθεια και την υποστήριξη της ίδιας αλλά και της συνεργάτιδός της, Κας Παρασκευής Καρλοβασίτη, δε θα ήταν δυνατή η πραγματοποίηση της πειραματικής διαδικασίας και η εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

Οφείλω επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Επίκουρο Καθηγητή Αναισθησιολογίας Κο Αθανάσιο Χαλκιά, για τη σημαντική συμβολή, την άποψη καθοδήγηση και τη προσφορά ουσιώδους γνώσης και εμπειρίας, αλλά και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μοριακής Βιολογίας Κα Μαρία Γαζούλη για την ουσιώδη βοήθεια της στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον Βιολόγο και Διευθυντή Ερευνητικού - Πειραματικού Κέντρου ELPEN A.E, Κο Απόστολο Παπαλόη για την επιλογή μου ως υπότροφο, αλλά και για έμπνευση, την υποστήριξη, τις ευκαιρίες που μου προσφέρει, καθώς και για τη μετάδοση του πάθους για τη γνώση και την έρευνα. Θα ήταν φυσικά παράληψη να μην αναφερθώ και να ευχαριστήσω το επιστημονικό και βοηθητικό προσωπικό του Ερευνητικού και Πειραματικού Κέντρου της ELPEN για την άποψη συνεργασία μας.

Ευχαριστώ ακόμα τους εξαιρετικούς συναδέλφους από το Πανεπιστήμιο του Κάλιαρι, Jacopo Sergio Antonio Zanda και Daniela Fanni για τη πολύτιμη βοήθειά τους στην ιστολογική ανάλυση και στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων, αλλά και τον Στατιστικολόγο Κο Αντώνη Γαλανό για τη συνεργασία που είχαμε όσον αφορά τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου και τον αδερφό μου, για τη συνεχή υποστήριξη και τη πίστη τους σε εμένα. Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ

στην αγαπημένη μου σύντροφο για τη στήριξη και τη κατανόηση της, αλλά και την υπομονή της όλα αυτά τα χρόνια.

Πρόλογος

Η καρδιακή ανακοπή, η αιφνίδια δηλαδή διακοπή της λειτουργίας της αναπνοής και της κυκλοφορίας με συνέπεια την παύση της παροχής οξυγονωμένου αίματος στα ζωτικά όργανα, αποτελεί ένα μείζον και δυσεπίλυτο ιατρικό πρόβλημα σε παγκόσμιο επίπεδο. Παρά τις προσπάθειες που καταβάλλονται τα τελευταία χρόνια από διεθνείς οργανισμούς, όπως η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία (American Heart Association) και το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης (European Resuscitation Council), η πρόγνωση παραμένει δυσμενής για τα θύματα καρδιακής ανακοπής. Μάλιστα, η ενδεχόμενη επιτυχής επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας κατά την αρχική αναζωογόνηση, δεν εξασφαλίζει τη μακροπρόθεσμη επιβίωση και τη μετέπειτα ικανοποιητική ποιότητα ζωής. Με τον όρο «σύνδρομο μετά τη καρδιακή ανακοπή» περιγράφεται η διαταραχή στη λειτουργία του εγκεφάλου και του μυοκαρδίου, αλλά και η συστηματική αντίδραση ισχαιμίας/επαναιμάτωσης (I/E) που εμφανίζονται συχνά ύστερα από επιτυχημένη αναζωογόνηση θυμάτων καρδιακής ανακοπής και συμβάλλει στη πιθανά κακή έκβασή τους.¹

Ο γαστρεντερικός σωλήνας (ΓΕΣ) είναι το όργανο όπου επιτελούνται οι διαδικασίες που εξασφαλίζουν τη παροχή των απαραίτητων ουσιών για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών και την ανάπτυξη του οργανισμού, ενώ παράλληλα έχει σημαντική μεταβολική, ενδοκρινολογική και ανοσολογική λειτουργία. Επιπλέον ο βλεννογόνος του εντέρου αποτελεί έναν ανατομικό και λειτουργικό φραγμό που εμποδίζει τη δίοδο δυνητικά βλαπτικών παραγόντων όπως μικροβίων, προϊόντων τους (πχ ενδοτοξίνη), προφλεγμονωδών ουσιών και ενδοαυλικών αντιγόνων, περιορίζοντάς τους εντός του αυλού και αποτρέποντας την διασπορά τους στη κυκλοφορία του αίματος και σε απομακρυσμένα όργανα. Η ιδιότητα αυτή του εντερικού βλεννογόνου να αποτρέπει επιλεκτικά τη δίοδο βλαπτικών συστατικών του ενδοαυλικού περιβάλλοντος αποδίδεται με τον όρο «εντερικός φραγμός».²

Εντούτοις, σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως για παράδειγμα η εντερική βλάβη I/E, διαταράσσεται η λειτουργία και η ακεραιότητα του εντερικού φραγμού, με συνέπεια τη δίοδο βακτηρίων (βακτηριακή διαμετάθεση – ΒΔ) και ενδοτοξίνης από το έντερο στη κυκλοφορία του αίματος και σε άλλα όργανα. Το φαινόμενο αυτό μπορεί

να πυροδοτήσει έκκριση και ενεργοποίηση κυτοκινών και άλλων προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών με αποτέλεσμα την ανάπτυξη συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, καθώς και την εμφάνιση σήψης και του συνδρόμου πολλαπλής οργανικής ανεπάρκειας (MODS).^{3,4,5}

Ο όρος ισχαιμία αναφέρεται στη μείωση της αιματικής ροής και στην ανεπαρκή παροχή θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου στους ιστούς και στα όργανα. Η κατάσταση αυτή, ανάλογα με τη διάρκεια και τη βαρύτητά της, μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρική βλάβη ή ακόμα και σε κυτταρικό θάνατο και ιστική νέκρωση. Γίνεται αντιληπτό λοιπόν ότι όσο το δυνατόν συντομότερη αποκατάσταση της αιματικής ροής σε ένα ισχαιμικό ιστό είναι ουσιαστικής σημασίας για να αποτραπεί η μη αναστρέψιμη βλάβη του.⁶ Ωστόσο, η επαναιμάτωση αυτή καθεαυτή μπορεί να προκαλέσει πολλαπλάσια αύξηση της έντασης και έκτασης των κυτταρικών και ιστικών βλαβών, συγκρινόμενων με αυτές που παρατηρούνται κατά τη φάση της ισχαιμίας, με αποτέλεσμα τοπική αλλά και συστηματική φλεγμονώδη απάντηση. Το σύνολο των μεταβολών που παρατηρούνται μετά από την επαναιμάτωση βιώσιμων ισχαιμικών ιστών ονομάζεται σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης (ΣΙΕ).⁷

Ο ΓΕΣ αποτελεί ένα όργανο που είναι ιδιαίτερος ευαίσθητο σε βλάβη I-E.⁸ Έχει αναφερθεί ότι ακόμα και βραχείες περιόδους ισχαιμίας είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε σημαντική ιστική βλάβη.⁹ Σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του ΣΙΕ διαδραματίζει το οξειδωτικό stress, μέσω της εκτεταμένης απελευθέρωσης δραστικών μεταβολιτών οξυγόνου (ΔΜΟ) κατά τη φάση της επαναιμάτωσης του ισχαιμικού εντερικού ιστού. Οι ΔΜΟ προκαλούν υπεροξειδωση των λιπιδίων με άμεση κυτταρική βλάβη και διεγείρουν την ενεργοποίηση και μαζική άθροιση ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων κυττάρων στο εντερικό τοίχωμα, τα οποία με τη σειρά τους παράγουν επιπλέον ελεύθερες ρίζες και προκαλούν ενεργοποίηση πρωτεασών και κυτοκινών. Συνέπεια των διαταραχών αυτών είναι μια αλυσιδωτή φλεγμονώδης αντίδραση που οδηγεί σε αποσταθεροποίηση της κυτταρικής μεμβράνης, κυτταρικό θάνατο-απόπτωση και αύξηση της κυτταρικής διαπερατότητας που επιτρέπει τη διαμετάθεση βακτηρίων και ενδοτοξίνης, με τις συστηματικές διαταραχές που αυτή συνεπάγεται.⁶

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το «σύνδρομο μετά τη καρδιακή ανακοπή» περιλαμβάνει μεταξύ άλλων τη συστηματική αντίδραση I/E. Η ΒΔ έχει αποτελέσει

αντικείμενο έρευνας σε αρκετά πειραματικά μοντέλα εντερικής I/E, ενώ κάποιες μελέτες προσέφεραν ενδείξεις για την εμφάνιση του φαινομένου και μετά από καρδιακή ανακοπή και αναζωογόνηση. Συγκεκριμένα, οι Gaussorgues και συν, έδειξαν ότι περισσότεροι από το 1/3 των θυμάτων εξωνοσοκομειακής ανακοπής, εμφάνισαν βακτηριαμία μέσα στις 12 πρώτες ώρες από την επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας, με βακτήρια που απομονώθηκαν επίσης και σε καλλιέργειες κοπράνων.¹⁰ Οι Goto και συν, ανέφεραν ένα περιστατικό σηπτικής καταπληξίας από *Klebsiella pneumoniae* σε έναν ασθενή που αναζωογονήθηκε μετά από καρδιακή ανακοπή, αποδίδοντας τη σε μηχανισμό πιθανής ΒΔ καθώς δεν αναγνωρίστηκε άλλη πηγή λοίμωξης.¹¹ Σε μία πειραματική μελέτη το 2012, απομονώθηκε *Stenotrophomonas maltophilia* σε μεγαλύτερο ποσοστό ιστικών καλλιεργειών προερχόμενες από χοίρους που αναζωογονήθηκαν μετά από καρδιακή ανακοπή, σε σχέση με χοίρους που υπέστησαν ήπιες άπληπτες παρεμβάσεις. Το εύρημα αυτό αποδόθηκε σε πιθανό μηχανισμό ΒΔ, λόγω εντερικής I/E στα ζώα που υπέστησαν καρδιακή ανακοπή και αναζωογόνηση.¹² Οι Grimaldi και συν, ανέδειξαν την εμφάνιση ενδοτοξιναιμίας σε συνδυασμό με αύξηση βιοδεικτών εντερικής βλάβης σε ασθενείς που αναζωογονήθηκαν μετά από καρδιακή ανακοπή.¹³

Εντούτοις, ο χρόνος εμφάνισης ΒΔ μετά από καρδιακή ανακοπή και αναζωογόνηση, καθώς και οι σχετιζόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Το παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο έχει σκοπό να διερευνήσει το ενδεχόμενο εμφάνισης βακτηριακής διαμετάθεσης σε χοίρειο μοντέλο καρδιακής ανακοπής επαγόμενης από κοιλιακή μαρμαρυγή, μετά από μια περίοδο παρακολούθησης 24 ωρών. Η ερευνητική υπόθεση είναι ότι η εντερική βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης στο πλαίσιο καρδιακής ανακοπής που ακολουθείται από καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση και ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας, επιτρέπει σε βακτήρια ή/και ενδοτοξίνη να διαπεράσουν τον εντερικό φραγμό και να μεταφερθούν στην κυκλοφορία του αίματος και σε άλλους ιστούς και όργανα, 24 ώρες μετά την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας.

ΜΕΡΟΣ 1^ο- ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ανατομία και φυσιολογία του εντέρου

1.1 Ανατομία του εντέρου

Το λεπτό έντερο αποτελεί το μεγαλύτερο σε μήκος τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα. Το μήκος του σε έναν ενήλικα κυμαίνεται περί τα 3-5 μ. Το λεπτό έντερο είναι μεγαλύτερο σε μήκος 4-5 φορές σε σχέση παχύ έντερο, εντούτοις η ονομασία του δικαιολογείται από τη μικρότερη διάμετρό του σε σύγκριση με το παχύ, η οποία φτάνει μέχρι τα 2,5-3 εκ. Το λεπτό έντερο οριοθετείται από τον πυλωρικό σφιγκτήρα και την ειλεο-τυφλική συμβολή και οι έλικες του καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος της κοιλίας,. Υποδιαιρείται ανατομικά και λειτουργικά σε τρία διαφορετικά τμήματα: το δωδεκαδάκτυλο, τη νήστιδα και τον ειλέο (σχήμα1).¹⁴

Το δωδεκαδάκτυλο είναι το πρώτο και το ευρύτερο τμήμα του λεπτού εντέρου και βρίσκεται σε άμεση σχέση ανατομικά με το πάγκρεας. Το δωδεκαδάκτυλο εντοπίζεται σχεδόν εξ ολοκλήρου στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, με εξαίρεση τα πρώτα 2-5 εκ. Περιγραφικά το δωδεκαδάκτυλο διακρίνεται σε τέσσερις μοίρες: 1. την πρώτη ή άνω μοίρα (βολβός), η οποία εντοπίζεται κυρίως ενδοπεριτοναϊκά και περιβάλλεται από τον ηπατοδωδεκαδακτυλικό σύνδεσμο, 2. τη δεύτερη ή κατιούσα μοίρα, στην οποίαν εκβάλλουν ο παγκρεατικός και ο χοληδόχος πόρος, 3. τη τρίτη ή οριζόντια μοίρα και 4. τη τέταρτη ή ανιούσα μοίρα, που επανέρχεται εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας και καταλήγει στη νηστιδο-δωδεκαδακτυλική καμπή.¹⁵

Η νήστιδα και ειλέος αποτελούν τα πλέον πολυέλικτα τμήματα του λεπτού εντέρου, καλύπτονται πλήρως από το περιτόναιο, μακροσκοπικά δεν υπάρχει σαφές διαχωριστικό όριο ανάμεσά τους και τα χαρακτηριστικά τους εμφανίζουν σταδιακή μεταβολή. Η νήστιδα εντοπίζεται συνήθως στην ομφαλική χώρα και έχει το χαρακτηριστικό ότι είναι περισσότερο ερυθρωπή και αγγειοβριθής, ενώ ο ειλέος εντοπίζεται στη κάτω κοιλία, καταλαμβάνοντας το μεγαλύτερο τμήμα της. Περίπου στο 2% του πληθυσμού, στο λεπτό έντερο παρατηρείται ένα εκκόλπωμα, το

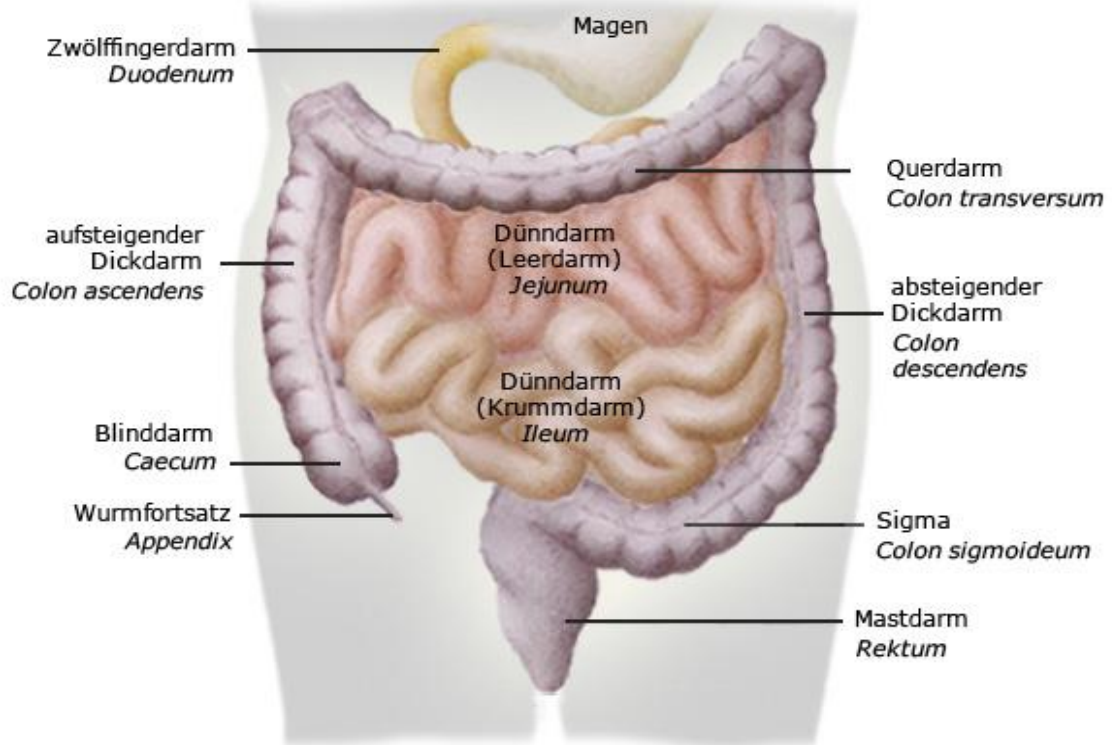
εκκόλπωμα του Meckel. Η τελική μοίρα του ειλεού βρίσκεται συνήθως στη μείζονα πύελο και αφού περάσει πάνω από τα δεξιά λαγόνια αγγεία και τον μείζονα ψοΐτη μυ, εκβάλλει στο τυφλό. Η ειλεοτυφλική βαλβίδα αποτελεί έναν μυϊκό σφιγκτηριακό σχηματισμό και εντοπίζεται στη συμβολή του λεπτού και του παχέος εντέρου.^{14,15}

Το τελικό τμήμα του ΓΕΣ αποτελείται από το παχύ έντερο και το ορθό. Το μήκος του παχέος εντέρου προσεγγίζει τα 130 εκ ενώ το μήκος του ορθού τα 15 με 20 εκ. Το παχλυ έντερο χωρίζεται περιγραφικά στα εξής επιμέρους τμήματα: τυφλό, ανιόν, εγκάρσιο, κατιόν, σιγμοειδές (σχήμα 1). Το παχύ έντερο αρχίζει από την ειλεοτυφλική βαλβίδα και συνεχίζει στο τυφλό. Η σκωληκοειδής απόφυση εντοπίζεται σε σχετικά κοντινή απόσταση από την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Ακολουθεί το ανιόν κόλον με πορεία δεξιά προς τα άνω έως το ήπαρ όπου σχηματίζεται η δεξιά κολική (ηπατική) καμπή. Το επόμενο τμήμα είναι το εγκάρσιο κόλον το οποίο τοξοειδώς πορεύεται προς τα αριστερά έως το αριστερό άνω τμήμα της κοιλίας όπου σχηματίζεται η αριστερή κολική (σπληνική) καμπή κατά τον πόλο του σπλήνα. Στη συνέχεια μεταπίπτει στο κατιόν κόλον, το οποίο ακολουθεί πορεία κατά μήκος του αριστερού πλαγίου της κοιλιακής χώρας, προς τα κάτω και πίσω. Ακολουθεί το σιγμοειδές κόλον το οποίο πορευόμενο αρχικά στον αριστερό λαγόνιο βόθρο, εισέρχεται εν συνεχεία στην ελάσσονα πύελο και σχηματίζει αγκύλη σχήματος 'S'. Μεταπίπτει στο ορθό ή απευθυσμένο στο ύψος του 2^{ου}-3^{ου} ιερού σπονδύλου καταλήγοντας στον πρωκτό. Το ορθό ακολουθεί αρχικά το κοίλο σχήμα που έχει το ιερό οστό (ιερή καμπή) και στο ύψος του κόκκυγα στρέφεται προς τα πίσω διαπερνώντας το πυελικό έδαφος (περινεϊκή καμπή). Η ιερή καμπή εν μέρει καλύπτεται προσθίως από περιτόναιο (ευθυκυστικό ή ευθυμητρικό κόλπωμα), ενώ η περινεϊκή καμπή έχει εξωπεριτοναϊκή εντόπιση. Στο ορθό, το άνω τριτημόριο είναι διευρυσμένο και αποτελεί την λήκυθο, κάτω από τη οποία, στο εσωτερικό του ορθού, παρατηρούνται τρεις εγκάρσιες πτυχές, η άνω, η μέση και η κάτω. Εξ αυτών, η άνω και η κάτω είναι μικρότερες και εντοπίζονται αριστερά, ενώ η μέση και μεγαλύτερη εντοπίζεται δεξιά και ονομάζεται βαλβίδα του Kohlrausch. Μέσω της σύσπασης της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας οι πτυχές συμπλησιάζουν, ενώ απομακρύνονται μέσω της σύσπασης της επιμήκους μυϊκής στιβάδας.^{16,17}

Μετά το ορθό ακολουθεί ο πρωκτικός σωλήνας (σχήμα 1). Ο βλεννογόνος του παχέος εντέρου έχει όριο το άνω τριτημόριο του πρωκτικού σωλήνα. Τα κατώτερα δύο τριτημόρια καλύπτονται από λεπτό κερατινοποιημένο δέρμα, που διαθέτει πλούσια

αισθητική νεύρωση και συνεχεται με το δέρμα της γύρω περιοχής, το οποίο διαθέτει κερατινοποιημένη επιδερμίδα με τρίχες, σμηγματογόνους και ιδρωτοποιούς αδένες. Ο πρωκτικός σωλήνας κλείνει με τον έσω σφιγκτήρα του πρωκτού που σχηματίζεται από λείες μυϊκές ίνες, και με τον έξω σφιγκτήρα του πρωκτού που διαθέτει γραμμωτές μυϊκές ίνες. Πάνω και έξω από τους σφικτήρες εντοπίζεται ο ηβοορθικός μυς (μοίρα του ανελκτήρα του πρωκτού μυ), ο οποίος σχηματίζει μια αγκύλη γύρω από την ορθοπρωκτική συμβολή, έλκοντας προς τα εμπρός την περινεϊκή καμπή.^{16,17}

Χαρακτηριστικό γνώρισμα του παχέος εντέρου είναι η ύπαρξη των κολικών ταινιών, ήτοι τρειών επιμήκων ταινιών, πλάτους 1 εκατοστού της έξω επιμήκους στιβάδας, ενώ παρουσιάζει επίσης εκκολπώματα, τα οποία διαχωρίζονται μεταξύ τους με κυκλωτερείς περισφίξεις, οι προβολές των οποίων στο εσωτερικό σχηματίζουν τις μηννοειδείς πτυχές.¹⁸ Το ανιόν και κατιόν κόλον καλύπτονται από περιτόναιο μόνο από τα πλάγια και από. Το τυφλό εφάπτεται στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα και συνήθως περιβάλλεται ολόκληρο από περιτόναιο. Το εγκάρσιο κόλον, το σιγμοειδές και η σκωληκοειδής απόφυση εντοπίζονται εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας, περιβαλλόμενα από περιτόναιο που ονομάζεται εγκάρσιο μεσόκολο, μεσοσιγμοειδές και μεσεντερίδιο της σκωληκοειδούς, αντίστοιχα.¹⁶



Σχήμα 1: Σχηματική απεικόνιση της ανατομίας του εντέρου

Αγγείωση

Οι κύριες αρτηρίες που αρδεύουν το δωδεκαδάκτυλο είναι η άνω και η κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική. Γενικά, οι φλέβες του δωδεκαδακτύλου ακολουθώντας τις αρτηρίες εκβάλλουν στην πυλαία μέσω της άνω μεσεντερίου φλέβας. Κάποιες όμως εκβάλλουν σε αυτή απ'ευθείας. Οι αρτηρίες της νήστιδας και του ειλεού προέρχονται από την άνω μεσεντερία αρτηρία. Νηστιδικές και ειλεϊκές αρτηρίες που πορεύονται ανάμεσα στα δύο πέταλα του μεσεντηρίου, ενώνονται και σχηματίζουν τόξα- τα λεγόμενα αρτηριακά τόξα. Από αυτά εκφύονται ευθεία αγγεία, τα οποία πορεύονται προς το μεσεντερικό χείλος του εντέρου. Από εκεί πορεύονται προς αντίθετες πλευρές του εντερικού τοιχώματος εναλλασσόμενα. Οι φλέβες της νήστιδας και του ειλεού

ακολουθούν τους κλάδους της άνω μεσεντερίου αρτηρίας, απάγοντας το αίμα των περιοχών που αρδεύονται από αυτούς.^{16,19}

Το παχύ έντερο έως την άνω μοίρα του ορθού αιματώνεται από κλάδους της άνω και κάτω μεσεντέριας αρτηρίας. Το όριο μεταξύ της περιοχής αιμάτωσης της άνω και κάτω μεσεντέριας αρτηρίας εντοπίζεται στο αριστερό τμήμα του εγκαρσίου κόλου και στη κολική καμπή.

Κλάδοι της άνω μεσεντέριας αρτηρίας:

1. Ειλεοκολική αρτηρία - χορηγεί κλάδους στο τυφλό και στην αρχή του ανιόντος.
 2. Αρτηρία της σκωληκοειδούς.
 3. Δεξιά κολική - χορηγεί κλάδους στο ανιόν κόλον.
 4. Μέση κολική - χορηγεί κλάδους ως τα 2/3 του εγκαρσίου κόλου.
- Αναστομώνεται με την αριστερή κολική (κλάδος της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας).

Κλάδοι της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας:

1. Αριστερή κολική (ανιών και κατιών κλάδος)
2. Σιγμοειδικές αρτηρίες
3. Άνω αιμορροϊδική ή ορθική αρτηρία. Αναστομώνεται με τις μέσες και κάτω αιμορροϊδικές αρτηρίες που αποτελούν κλάδους των έσω λαγόνιων αρτηριών. Οι αρτηρίες αυτές αρδεύουν τη περιοχή του ορθού.

Οι φλέβες οι προερχόμενες από τις περιοχές που αρδεύουν οι άνω και οι κάτω μεσεντέριες αρτηρίες, εκβάλλουν στις αντίστοιχες φλέβες του πυλαίου φλεβικού συστήματος. Οι μέσες και κάτω αιμορροϊδικές (φλέβες του μέσου και κάτω τμήματος του ορθού) εκβάλλουν στην έσω λαγόνια και από εκεί στην κάτω κοίλη φλέβα.^{16,17}

Λεμφική αποχέτευση

Από το δωδεκαδάκτυλο η λέμφος απάγεται προς τους λεμφαδένες του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου, τους πυλωρικούς και τους οπισθοπαγκρεατικούς

λεμφαδένες. Τα πρόσθια λεμφαγγεία ακολουθώντας τις αρτηρίες, εκβάλλουν κατά μήκος της σπληνικής αρτηρίας στους παγκρεατοδωδεκαδακτυλικούς λεμφαδένες και κατά μήκος της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας στους πλωρικούς λεμφαδένες. Τα οπίσθια λεμφαγγεία πορεύονται όπισθεν της κεφαλής του παγκρέατος και εκβάλλουν στους λεμφαδένες της άνω μεσεντερίου αρτηρίας.¹⁶

Η λέμφος από τη νήστιδα, τον ειλέο και το παχύ έντερο συλλέγεται σε λεμφαγγεία που προέρχονται από την αναστόμωση τριών λεμφαγγειακών τριχοειδικών δικτύων (μυϊκό, υποβλεννογόνο και υπορογόνο). Εν συνεχεία αποχετεύεται σε λεμφαδένες.

Οι ομάδες λεμφαδένων που διακρίνονται είναι οι εξής:

- Επιχώριοι.
- Είλεοκολικοί.
- Δεξιοί, μέσοι και αριστεροί κολικοί.
- Άνω και κάτω μεσεντέριοι.^{16,17}

Νεύρωση

Ο ΓΕΣ διαθέτει πλούδια νεύρωση, η οποία εκτείνεται σε όλο το έντερο από τον οισοφάγο έως τονπρωκτό. Η λειτουργία του ΓΕΣ καθορίζεται από το εντερικό νευρικό σύστημα μέσω των 100.000.000 νευρώνων που περιέχει. Οι νευρικές απολήξεις των εντερικών νευρώνων απελευθερώνουν νευροδιαβιβαστικές ουσίες.²⁰ Η ακετυλοχολίνη έχει την ιδιότητα να διεγείρει την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, ενώ η νορεπινεφρίνη να την αναστέλλει. Άλλες νευροδιαβιβαστικές ουσίες είναι η σεροτονίνη, η χολοκυστοκινίνη, το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο, η εγκεφαλίνη, η τριφωσφορική αδενοσίνη, η ντοπαμίνη, η ουσία P, η σωματοστατίνη, και η βομβεσίνη.²¹

Το εντερικό νευρικό σύστημα αποτελείται από δύο πλέγματα:

1. Το εξωτερικό (μυεντερικό πλέγμα ή πλέγμα Auerbach) εντοπίζεται μεταξύ της επιμήκους και κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας. Ελέγχει τις κινήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα.
2. Το εσωτερικό (υποβλεννογόνο πλέγμα ή πλέγμα του Meissner) εντοπίζεται στον υποβλεννογόνο χιτώνα. Ελέγχει την τοπική αιμάτωση και την έκκριση του γαστρεντερικού σωλήνα.

Αισθητικές νευρικές απολήξεις ξεκινούν από το επιθήλιο ή το εντερικό τοίχωμα φερόμενες ως κεντρομόλες ίνες προς τα δύο πλέγματα, αλλά και προς τα προσπονδυλικά γάγγλια. Κάποιες από αυτές τις ίνες φέρονται προς τον νωτιαίο μυελό μέσω των συμπαθητικών νεύρων, ενώ άλλες φέρονται στο εγκεφαλικό στέλεχος μέσω των πνευμονογαστρικών νεύρων. Τα δύο πλέγματα συνδέονται με συμπαθητικές και με παρασυμπαθητικές ίνες. Η παρασυμπαθητική διέγερση μέσω των πνευμονογαστρικών νεύρων προκαλεί γενική αύξηση της δραστηριότητας όλου του ΓΕΣ, ενώ η συμπαθητική διέγερση αναστέλλει την κινητικότητα του.^{16,17} Γενικότερα, το εντερικό νευρικό σύστημα μπορεί μεν να λειτουργεί αυτοτελώς χωρίς να εξαρτάται από εξωγενή νεύρωση, εντούτοις η διέγερση του συμπαθητικού ή του παρασυμπαθητικού δύναται να ευοδώνει ή να αναστέλλει αντίστοιχα τις λειτουργίες του γαστρεντερικού σωλήνα.

1.2 Δομή και λειτουργίες του εντέρου

Δομή

Το τοίχωμα του ΓΕΣ, από την στοματική κοιλότητα έως τον πρωκτικό δακτύλιο, αποτελείται από τέσσερις χιτώνες ή στοιβάδες, που είναι οι εξής: α) η ορογόνια, β) η μυϊκή, γ) η υποβλεννογόνια και δ) η βλεννογόνια.

α. Η ορογόνια στιβάδα αποτελείται από:

1. ένα λεπτό στρώμα χαλαρού συνδετικού ιστού, πλούσιο σε αιμοφόρα αλλά και λεμφικά αγγεία καθώς και λιπώδη ιστό.
2. μονόστοιβο πλακώδες επιθήλιο, το μεσοθήλιο

Στις εξωπεριτοναϊκές περιοχές, ο ΓΕΣ (οισοφάγος, ορθό) συνδέεται με τους παρακείμενους ιστού με ένα εξωτερικό στρώμα συνδετικού ιστού που ονομάζεται tunica adventitia αντί για ορογόνια στιβάδα.

β. Η μυϊκή στιβάδα αποτελείται από:

1. δύο στρώματα λείων μυϊκών ινών (υποστοιβάδες), όπου στο μεν εσωτερικό στρώμα οι μυϊκές ίνες διατάσσονται κυκλοτερώς, στο δε εξωτερικό στρώμα έχουν επιμήκη προσανατολισμό.
2. το μυεντερικό νευρικό πλέγμα (πλέγμα του Auerbach), ανάμεσα στις δύο μυϊκές υποστοιβάδες.
3. αιμοφόρα-λεμφικά αγγεία στο συνδετικό ιστό μεταξύ των μυϊκών υποστοιβάδων.

γ. Η υποβλεννογόνια στιβάδα αποτελείται από:

1. χαλαρό συνδετικό ιστό με παρουσία αιμοφόρων και λεμφικών αγγείων.
2. το υποβλεννογόνιο νευρικό πλέγμα (πλέγμα του Meissner), υπεύθυνο για το νευρικό έλεγχο του βλεννογόνου.
3. αδένες και λεμφικό ιστό.

δ. Η βλεννογόνια στιβάδα (βλεννογόνος) αποτελείται από (εικόνα 1):

1. μια επιθηλιακή επένδυση, διαφορετική σε κάθε περιοχή του εντέρου, αποτελούμενη από κύτταρα εξειδικευμένα, είτε για την έκκριση, είτε για την απορρόφηση ή παραγωγή ορμονών.
2. από το χόριο (lamina propria) αποτελούμενο από χαλαρό συνδετικό ιστό με πλήθος λείων μυϊκών κυττάρων καθώς και αιμοφόρων και λεμφικών αγγείων τροφοδοτικών του βλεννογόνου. Οι διάσπαρτοι λεμφαδένες, τα λεμφοζύδια και οι πλάκες Payer του λεπτού εντέρου ρυθμίζουν τις ανοσολογικές ιδιότητες και λειτουργίες του ΓΕΣ.
3. από τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα, ένα λεπτό συνεχές στρώμα από λείες μυϊκές ίνες που διαχωρίζει την βλεννογόνια από την υποβλεννογόνια στιβάδα και επιτρέπει στον βλεννογόνο πτυχώσεις και δυναμικές κινήσεις.²²

Ο βλεννογόνος του ΓΕΣ αποτελείται από ποικίλους τύπους κυττάρων. Τα κυλινδρικά ή απορροφητικά επιθηλιακά κύτταρα αποτελούν το 95% του συνόλου των κυττάρων του εντέρου. Η ενδοαυλική τους επιφάνεια παρουσιάζει άφθονες μικρολάχνες, περίπου 3000 ανά κύτταρο. Με αυτές επιτυγχάνεται αύξηση μέχρι και 30 φορές της επιφάνειας επαφής του εντέρου με το εντερικό περιεχόμενο, ενώ σε αυτές εντοπίζονται ένζυμα όπως οι δισακχαριδάσες που υδρολύουν τους δισακχαρίτες σε μονοσακχαρίτες και διευκολύνουν έτσι την απορρόφησή τους. Η κύρια λειτουργία των κυττάρων αυτών είναι η απορρόφηση των μεταβολιτών που προκύπτουν από την διαδικασία της πέψης. Μια άλλη κατηγορία κυττάρων, τα λαγνοειδή ή καλυκοειδή

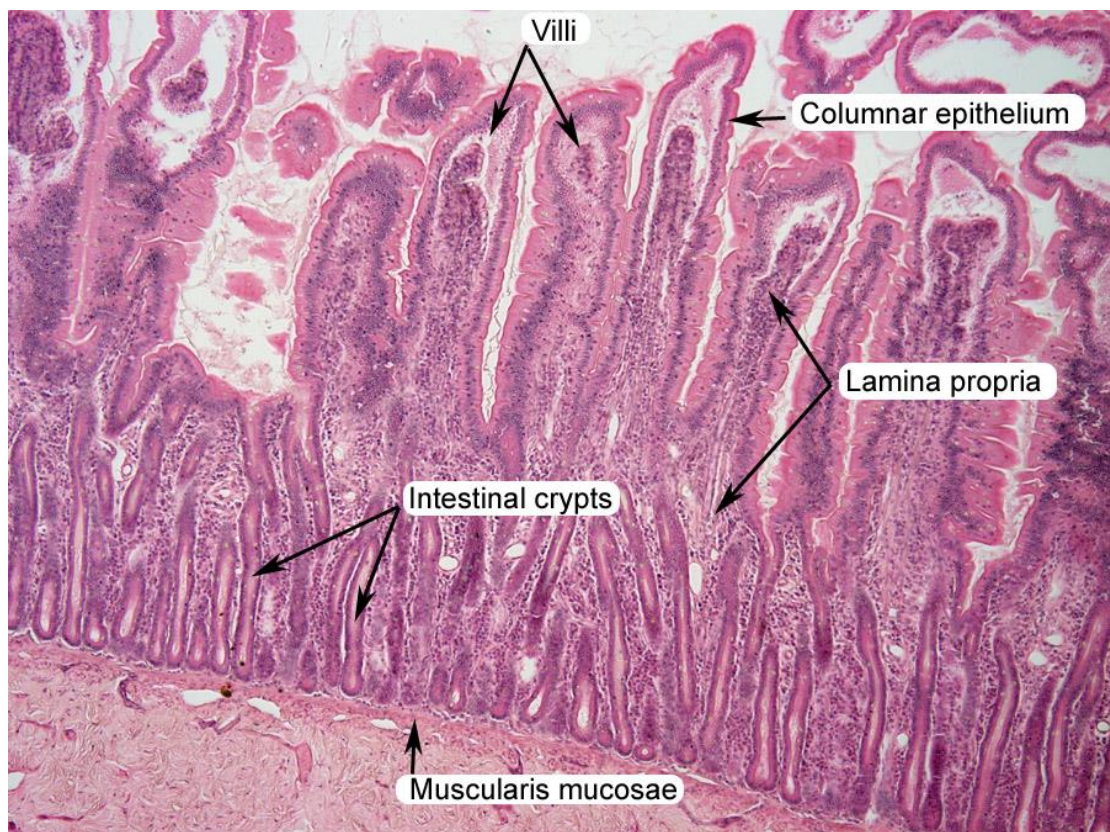
κύτταρα, βρίσκονται διάσπαρτα μεταξύ των απορροφητικών κυττάρων και παράγουν όξινες γλυκοπρωτεΐνες που σχηματίζουν ένα στρώμα βλέννης, το οποίο λιπαίνει το εντερικό επιθήλιο. Τα κύτταρα του Paneth πιστεύεται ότι συνδέονται με την άμυνα του βλεννογόνου και με τον έλεγχο της εντερικής χλωρίδας, ενώ εκκρίνουν παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF), λυσοζύμη και κρυπτιδίνες, (ουσίες ομόλογες των αμυντίνων των λευκών αιμοσφαιρίων). Τα ενδοκρινικά κύτταρα περιλαμβάνουν περισσότερους από 10 ξεχωριστούς κυτταρικούς πληθυσμούς και παράγουν τις ορμόνες του ΓΕΣ. Τα L-κύτταρα παράγουν γλουκαγόνο, τα N-κύτταρα παράγουν νευροτενσίνη, ενώ τα M-κύτταρα στις πλάκες του Peyer συλλέγουν πρωτεΐνες, αντιγόνα και μικροοργανισμούς από τον αυλό. Η 5-υδροξυτρυπταμίνη παράγεται από τα αργυρόφιλα κύτταρα και διεγείρει τον λείο μυϊκό ιστό αυξάνοντας την κινητικότητα του εντέρου.^{22,23}

Ενδοαυλικά, στο βλεννογόνο παρατηρούνται κυκλωτερείς πτυχές, φερόμενες εγκάρσια από την δεύτερη μοίρα του δωδεκαδακτύλου έως και την ειλεοκολική βαλβίδα. Στο δωδεκαδάκτυλο και τη νήστιδα οι κυκλωτερείς πτυχές είναι ψηλές και πυκνές, αυξάνοντας κατά πολύ την απορροφητική επιφάνεια του βλεννογόνου.¹⁶

Στο βλεννογόνο επίσης σχηματίζονται λάχνες (εικόνα 1), δηλαδή ιδιαίτερα λεπτές προσεκβολές του χορίου του βλεννογόνου, ευρισκόμενες σε όλη την έκταση του λεπτού εντέρου αυξάνοντας την απορροφητική επιφάνεια του βλεννογόνου του, με τον αριθμό τους να υπολογίζεται σε 4.000.000. Εξωτερικά, αποτελούνται από επιθήλιο, ενώ εσωτερικά από προσεκβολή του χορίου (σώμα), εντός της οποίας εντοπίζεται ένα αρτηρίδιο. Από το αρτηρίδιο αυτό προκύπτουν τριχοειδή που εκβάλλουν σε ένα μικρό φλεβίδιο. Αυτό με τη σειρά του απάγει το αίμα στην άνω μεσεντέρια και από εκεί στην πυλαία φλέβα. Στο χόριο επίσης παρατηρείται ένα λεμφαγγείο (χυλοφόρο αγγείο), που εκβάλλει στα λεμφαγγεία του βλεννογόνου. Στις λάχνες εντοπίζονται και λείες μυϊκές ίνες, προερχόμενες από την βλεννογόνο μυϊκή στιβάδα. Οι λάχνες διευκολύνουν την απορρόφηση των προϊόντων της πέψης. Η μεταφορά των ουσιών επιτελείται με τα αιμοφόρα αγγεία και από εκεί με την πυλαία φλέβα στο ήπαρ, εκτός από τα λίπη τα οποία φέρονται στο μείζονα θωρακικό πόρο με τα χυλοφόρα αγγεία.²⁰

Στο έντερο εντοπίζονται οι αδένες του Lieberkuhn και οι δωδεκαδακτυλικοί αδένες του Brunner. Οι κρύπτες του Lieberkuhn αποτελούν μικρά βοθρία, εντοπιζόμενα σε όλη την επιφάνεια του βλεννογόνου του εντέρου (εικόνα 1). Στις κρύπτες αυτές, τα επιθηλιακά κύτταρα παράγουν εντερικό υγρό με ρυθμό 1.800 ml/24ωρο περίπου. Το

υγρό αυτό έχει ελαφρώς αλκαλικό pH (7,5- 8,0) και επαναροφάται ταχέως στις εντερικές λάχνες. Η εκσεσημασμένη έκκριση υδαρούς υγρού στις κρύπτες του Lieberkuhn, επιτελείται μέσω ενεργητικής έκκρισης ιόντων χλωρίου και διττανθρακικών, η οποία προκαλεί μετακίνηση ιόντων νατρίου διαμέσου της μεμβράνης και επακόλουθη οσμωτική μετακίνηση του νερού. Οι αδένες του Brunner εντοπίζονται μεταξύ πυλωρού και φύματος του Vater και παράγουν βλέννη, ως αποτέλεσμα διάφορων ερεθισμάτων όπως επίδραση γαστρεντερικών ορμονών, διέγερση πνευμονογαστρικού και απτικών ή διεγερτικών ερεθισμάτων που επιδρούν στον υπερκείμενο βλεννογόνο. Η βλέννη αυτή συμβάλλει στην προστασία του επιθηλίου του δωδεκαδακτύλου από την επίδραση του όξινου γαστρικού περιεχομένου.²⁰



Εικόνα 1: Ιστολογική εικόνα του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου. Σημειώνονται οι λάχνες, το κυλινδρικό επιθήλιο, η lamina propria, οι εντερικές κρύπτες και η βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα.

Λειτουργίες του λεπτού εντέρου

Ο κύριος ρόλος του λεπτού εντέρου είναι η πέψη και η απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, ηλεκτρολυτών, ύδατος και μεταλλικών στοιχείων. Η διαδικασία της πέψης αρχίζει στο στόμαχο με τη διάσπαση των στερεών στοιχείων σε σωματίδια 1 χιλ. ή και μικρότερα. Αυτά εν συνεχεία περνούν στο δωδεκαδάκτυλο, όπου η χολή, τα παγκρεατικά ένζυμα και τα ένζυμα της ψηκτροειδούς παρυφής συνεχίζουν την πέψη των τροφών έως και την τελική απορρόφησή τους από το εντερικό τοίχωμα. Στο παχύ έντερο απορροφάται νερό, ηλεκτρολύτες καθώς και βιταμίνες, πολλές εκ των οποίων παράγονται ενδοαυλικά από τον μεγάλο αριθμό μικροοργανισμών. Η λειτουργία αυτή διευκολύνεται από τις κινήσεις του εντέρου, που επιτυγχάνουν την ανάμιξη του εντερικού περιεχομένου με τα εντερικά ένζυμα και υγρά καθώς και την περαιτέρω προώθησή τους.²⁴

Τα σωματίδια της τροφής προωθούνται στο λεπτό έντερο μέσω μιας ακολουθίας συσπάσεων των λείων μυϊκών ινών, η οποία τροποποιείται από μηχανικά (τοιχωματική διάταση) και χημικά ερεθίσματα (λιπαρά οξέα, χολικά άλατα, γαλακτικό οξύ κλπ.). Η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών ρυθμίζεται και από το μυεντερικό πλέγμα του Auerbach.²⁵ Οι κινήσεις διακρίνονται, σε μεταβολές του μυϊκού τόνου, σε περισταλτικές, σε κίνηση των λαχνών και σε συσπάσεις κατατμήσεως. Οι περισταλτικές κινήσεις παρατηρούνται σε όλο το μήκος του ΓΕΣ και αποτελούν αντίδραση στην τοπική τοιχωματική διάταση. Παράγεται μια κυκλική σύσπαση πίσω από το σημείο του ερεθισμού, φερόμενη κατά μήκος του εντέρου με κατεύθυνση προς το ορθό. Η αντίδραση αυτή αποτελεί το μυεντερικό αντανακλαστικό. Κατά την

διάρκεια της πέψης οι λάχνες κινούνται συνεχώς, καθώς υφίστανται ρυθμική επιμήκυνση και βράχυνση, με τη δράση των λείων μυϊκών ινών της υποβλενογονίου στιβάδας.²⁶

Τα εξωγενή νεύρα του λεπτού εντέρου είναι τα συμπαθητικά νεύρα και το πνευμονογαστρικό. Η συμπαθητική δραστηριότητα έχει ως επίδραση την αναστολή της κινητικής λειτουργίας, ενώ η παρασυμπαθητική τη διέγερσή της. Το μοναδικό πεπτικό έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την κινητικότητα του λεπτού εντέρου είναι η μοτιλίνη. Η ειλεοκολική βαλβίδα είναι συνήθως κλειστή, ανοίγοντας κατά περιόδους για να επιτρέψει την εισροή στο τυφλό, μικρής ποσότητας περιεχομένου του λεπτού. Κατά τη δίοδο τροφής από το στομάχι στο λεπτό έντερο ανοίγει αντανακλαστικά και η ειλεοτυφλική βαλβίδα. Αυτό ονομάζεται γαστροειλικό αντανακλαστικό και επιτελείται μέσω του παρασυμπαθητικού, ενώ το συμπαθητικό δρα αυξάνοντας τον τόνο της βαλβίδας αυτής.²⁶

Το εντερικό υγρό εκκρίνεται από τους εντερικούς αδένες ως απάντηση στην επίδραση διαφόρων ερεθισμάτων : μηχανικών (τοιχωματική διάταση από περιεχόμενο), χημικών (ορισμένες ορμόνες) και νευρικών [αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ)].

Το λεπτό έντερο αποτελεί τον μεγαλύτερο ενδοκρινή αδένα του σώματος. Οι ουσίες που εκκρίνει, παρά τη ταξινόμησή τους σαν ορμόνες, δεν λειτουργούν πάντοτε με αμιγώς ενδοκρινικό τρόπο, αλλά ενίοτε δρουν τοπικώς με παρακρινή ή αυτοκρινή τρόπο. Οι ορμόνες του ΓΕΣ παίζουν επηρεάζουν επίσης την κινητικότητα και την έκκριση της χοληδόχου κύστης , του παγκρέατος και του ίδιου του εντέρου, ενώ ορισμένες έχουν τροφική δράση στο φυσιολογικό βλεννογόνο αλλά και στο νεοπλασματικό βλεννογόνο και στο πάγκρεας. Η γαστρίνη παράγεται από τα κύτταρα G στο άντρο του στομάχου και στο δωδεκαδάκτυλο από την επίδραση παραγόντων όπως διέγερση του πνευμονογαστρικού, διάταση του άντρου, παρουσία αμινοξέων και το πεπτικό απελευθέρωσης της γαστρίνης. Διεγείρει την έκκριση πεψινογόνου, γαστρικού οξέος, αλλά και την αύξηση του γαστρικού βλεννογόνου. Η χολοκυστοκινίνη παράγεται από την επίδραση αμινοξέων και λιπιδίων στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα. Ευοδώνει την έκκριση των παγκρεατικών ενζύμων και τη σύσπαση της χοληδόχου κύστης, ενώ αναστέλλει την κένωση του στομάχου και προκαλεί χάλαση στον σφιγκτήρα του Oddi. Η σεκρετίνη παράγεται από την επίδραση

λιπαρών οξέων και χολικών αλάτων από τα κύτταρα S στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα. Ρυθμίζει τη ροή και την αλκαλικότητα της χολής, εμποδίζει την απελευθέρωση γαστρίνης και την έκκριση γαστρικού οξέος και ευοδώνει την έκκριση διττανθρακικών και ύδατος από το πάγκρεας. Η μοτιλίνη παράγεται από την επίδραση λιπαρών οξέων και μετά από γαστρική διάταση στο δωδεκαδάκτυλο και νήστιδα. Προκαλεί την έναρξη του μεταναστευτικού κινητικού συμπλέγματος και διεγείρει την κινητικότητα του ανώτερου γαστρεντερικού. Η σωματοστατίνη παράγεται από την επίδραση προϊόντων του παγκρέατος, προϊόντων της πέψης και διάφορων ορμονών όπως χολοκυστοκινίνη και γαστρίνη, στο άντρο, στο δωδεκαδάκτυλο και στα νησίδια του παγκρέατος. Αναστέλλει την έκκριση γαστρεντερικών και παγκρεατικών ορμονών, αλλά και την έκκριση ηλεκτρολυτών και ύδατος από το λεπτό έντερο. Η νευροτενσίνη αναστέλλει την γαστρική έκκριση και ασκεί αυξητική δράση στο βλεννογόνο του λεπτού και του παχέος εντέρου. Το αγγειοενεργό εντερικό πεπτίδιο δρα σαν ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας, ενώ διεγείρει την εντερική και παγκρεατική έκκριση. Το ANS επιδρά στην εντερική έκκριση, η επίδραση όμως αυτή δεν είναι απαραίτητη. Η διέγερση του παρασυμπαθητικού (πνευμονογαστρικού) ευοδώνει την έκκριση ενώ η συμπαθητική διέγερση την αναστέλλει.²⁷⁻²⁹

Το εντερικό υγρό αποτελείται από οργανικά και ανόργανα συστατικά. Τα ανόργανα συστατικά κυρίως είναι NaHCO_3 και NaCl . Τα οργανικά είναι διάφορα ένζυμα και βλέννη. Εκ των ενζύμων αυτών, μόνο η αμυλάση εκκρίνεται σε σχετικώς μεγάλες ποσότητες από τους αδένες του εντέρου. Επίσης τα αποπίπτοντα κύτταρα στον αυλό του εντέρου, εμπλουτίζουν με ενδοκυττάρια ένζυμα το εντερικό περιεχόμενο (μαλτάση, πεπτιδάσες, νουκλεοτιδάσες, λιπάση, λακτάση, κτλ).²³

Λειτουργίες του παχέος εντέρου

Μετά τη δίοδο του περιεχόμενου του λεπτού εντέρου από την ειλεοτυφλική βαλβίδα, η διαδικασία της πέψης έχει σχεδόν ολοκληρωθεί. Το περιεχόμενο υφίσταται τις εξής διεργασίες στο παχύ έντερο:

- α. Απορρόφηση νατρίου, ύδατος και χολικών οξέων
- β. Απορρόφηση μικρομοριακών ενώσεων

γ. Έκκριση βλέννης

δ. Ολοκλήρωση της διαδικασίας της πέψης

ε. Μικροβιακές διεργασίες. Τα μικρόβια του παχέος εντέρου αποδομούν τα λευκώματα ενώ από τη δράση τους προκύπτουν οι βιταμίνες B1, B2, B12, K, βιοτίνη, νιασίνη και φυλλικό οξύ.³⁰

στ. Διεργασίες ζύμωσης. Μέσω της δράσης μικροβιακών ενζύμων στους σύνθετους υδατάνθρακες, τους μη αμυλούχους πολυσακχαρίτες, το άμυλο, τις πηκτίνες και τις κυτταρίνες, παράγονται δια ζυμόσεως βουτυρικό οξύ, γαλακτικό οξύ, λιπαρά οξέα, κλπ.^{31,32,33}

2. Εντερικός φραγμός και βακτηριακή διαμετάθεση

Ο ΓΕΣ, με την επιφάνεια του βλεννογόνου του, αποτελεί το μεγαλύτερο σε επιφάνεια όριο μεταξύ εσωτερικού και εξωτερικού περιβάλλοντος στον οργανισμό. Με τη λειτουργία του ως ηθμός εκλεκτικής διαπερατότητας, επιτρέπει την μεταφορά από τον εντερικό αυλό στη κυκλοφορία των διαφόρων θρεπτικών ουσιών, ενώ με τη λειτουργία του ως φραγμός εμποδίζει την είσοδο βακτηρίων, ενδοτοξινών, προφλεγμονωδών ουσιών και ενδοαυλικών αντιγόνων. Ο φραγμός αυτός ονομάζεται βλεννογόσιος εντερικός φραγμός. Η δομική και λειτουργική ακεραιότητα αυτού του φραγμού αποτελεί συνθήκη ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού. Παρότι έχουν διενεργηθεί πολλές μελέτες σχετικά με τους μηχανισμούς που διέπουν τη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου, τις διαταραχές τους κατά τις διάφορες παθολογικές καταστάσεις, καθώς και με διάφορες μεθόδους αποκατάστασης των διαταραχών αυτών, αρκετά σημεία δεν έχουν ακόμη πλήρως διευκρινιστεί.

2.1 Δομικά συστατικά του εντερικού φραγμού και ο λειτουργικός τους ρόλος

Ο εντερικός φραγμός περιλαμβάνει ένα σύνολο μη ειδικών αμυντικών μηχανισμών, αλλά και ειδική -τοπική και συστηματική- ανοσολογική απάντηση. Στους μη ειδικούς μηχανισμούς περιλαμβάνονται διάφοροι φραγμοί της διόδου μικροβίων και ουσιών από τον εντερικό αυλό προς την αιματική κυκλοφορία. Οι μηχανισμοί και παράγοντες που αποτελούν τον εντερικό φραγμό υποδιαιρούνται σε ενδοαυλικούς, επιθηλιακούς και υποβλεννογόνιους (Πίνακας 1).³⁴

Παραγοντες	Μη ειδικοί αμυντικοί μηχανισμοί	Ανοσολογική άμυνα
Ενδοαυλικοί	Εντερική χλωρίδα Κινητικότητα Πρωτεολυτικά ένζυμα Όξινο pH	Εκκριτική IgA
Επιθηλιακοί	Ακίνητο υδάτινο στρώμα Στρώμα βλέννης Μικρολάχνες Επιθηλιακά κύτταρα Αποφρακτικές συνάψεις	Κύτταρα Μ Λεμφοκύτταρα
Ενδοθηλιακοί	Συνδετικός ιστός Ενδοθήλιο τριχοειδών Αιματική ροή	Ουδετερόφιλα Λεμφοκύτταρα Μαστοκύτταρα Μακροφάγα Ηωσινόφιλα

Πίνακας 1: Παράγοντες και μηχανισμοί του εντερικού φραγμού.

2.1.1 Ενδοαυλικοί Παράγοντες

Εντερική χλωρίδα- Κινητικότητα

Η βακτηριακή χλωρίδα του εντέρου περιλαμβάνει αερόβιους και αναερόβιους μικροοργανισμούς. Η χλωρίδα στο λεπτό έντερο αποτελείται περίπου από 10^3 CFU/ml, ενώ στο παχύ έντερο υπάρχουν συνήθως περισσότερα από 10^5 CFU/ml. Εντοπίζονται πάνω από 400 είδη μικροοργανισμών, με τα αναερόβια στελέχη να αποτελούν τη πλειοψηφία. νοσολογικοί παράγοντες, οι ενδοαυλικές εκκρίσεις και η εντερική κινητικότητα, παίζουν καθοριστικό ρόλο ως προς τη διατήρηση της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας. Παρατηρείται αμφίδρομη αλληλεπίδραση του εντερικού επιθηλίου με διάφορα μικρόβια. Ορισμένα βακτήρια γίνονται ανεκτά και αντιμετωπίζονται ως συμβιώντες οργανισμοί και άλλα αναγνωρίζονται ως παθογόνα. Η ύπαρξη φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας συμβάλλει σημαντικά στην άμυνα του ξενιστή μέσω της αντίστασης σε ενδεχόμενο αποικισμό από παθογόνους μικροοργανισμούς. Μελέτες έχουν καταδείξει ότι η διαταραχή της εντερικής βακτηριακής χλωρίδας καθιστά τον ξενιστή επιρρεπή σε λοιμώξεις και πως η ακεραιότητα του εντερικού φραγμού δύναται να διαταραχθεί από τα παθογόνα μικρόβια.^{34,35} Η ενδογενής εντερική χλωρίδα συμβάλλει επίσης στη διατήρηση της φυσιολογικής ιστολογικής δομής του εντέρου, καθώς πιθανές διαταραχές της χλωρίδας μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση των λεμφοκυττάρων στο βλεννογόνο και υποβλεννογόνο και σε εντερική ατροφία .³⁶ Πλήθος μελετών έχουν αναδείξει ότι οι διαταραχές της εντερικής χλωρίδας συνδέονται με δυσμενή επίπτωση στον εντερικό φραγμό καθώς και με ΒΔ και ενδοτοξιναιμία.³⁷

Η εντερική κινητικότητα συντελλεί στη διατήρηση ισορροπίας ανάμεσα στην ενδογενή εντερική μικροβιακή χλωρίδα και στην απομάκρυνσή της, εμποδίζοντας πιθανή υπερανάπτυξη εντερικών βακτηρίων. Οι διαταραχές της εντερικής κινητικότητας και η αύξηση στον χρόνο διάβασης του εντερικού περιεχομένου συνδέονται με δυσλειτουργία του εντερικού φραγμού, υπερανάπτυξη βακτηρίων και ΒΔ.³⁸

Εκκριτική IgA (s-IgA)

Ένας από τους κυριότερους ανοσολογικούς προστατευτικούς μηχανισμούς του ΓΕΣ είναι η έκκριση της IgA. Το μόριο της IgA σχηματίζεται από δύο βαριές αλυσίδες α και δύο ελαφριές αλυσίδες, κ ή λ. Διακρίνονται δύο υποομάδες, η IgA1 και IgA2, οι οποίες διαφέρουν ως προς τις διαφορετικές βαριές αλυσίδες που περιέχουν. Η IgA1 αποτελεί την πλειονότητα της IgA στον ορό και παράγεται στο μυελό των οστών. Η IgA έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 5 ημέρες, αποτελώντας το 15% των ανοσοσφαιρινών του ορού.^{39,40}

Η εκκριτική IgA (s-IgA) αποτελεί την κύρια ανοσοσφαιρίνη στις ρινικές και γαστρεντερικές εκκρίσεις, στα δάκρυα, στη σίελο και στις υπόλοιπες βλενώδεις εκκρίσεις του σώματος, με χαρακτηριστική ιδιότητα την αντοχή στη πρωτεόλυση. Η σύνθεση και έκκριση της γίνεται στον εντερικό λεμφικό ιστό (GALT), καθώς και στον βρογχικό (BALT). Στη συνέχεια ακολουθεί η μετανάστευση των ανοσοκυττάρων που περιέχουν IgA από το βρογχικό και τον εντερικό βλεννογόνο, η περαιτέρω διαφοροποίηση τους σε πλασματοκύτταρα και ο αποικισμός της βασικής μεμβράνης των βλεννογόνων του σώματος. Η s-IgA είναι διμερές μόριο, αποτελούμενο από δύο όμοια μόρια IgA και δύο γλυκοπρωτεΐνες, τον εκκριτικό παράγοντα και την αλυσίδα J.^{39,41-43}

Η παρουσία των IgA ανοσοσφαιρινών στους βλεννογόνους του σώματος προσφέρει αυξημένη αντίσταση στις μικροβιακές φλεγμονές. Η IgA, σε αντίθεση με τις άλλες ανοσοσφαιρίνες, δεν ενεργοποιεί το σύστημα του συμπληρώματος, δεν ευοδώνει την κυτταρική οψωνοποίηση και δε προκαλεί την καταστροφή των παθογόνων μικροοργανισμών ή αντιγόνων. Η s-IgA στον εντερικό αυλό συνδέεται με μικροβιακά και ιογενή αντιγόνα, εμποδίζοντας την προσκόλληση βακτηρίων και ιών στην βλεννογονική επιφάνεια, ενώ παράλληλα απενεργοποιεί βακτηριακά προϊόντα όπως η ενδοτοξίνη. Επιπλέον εμποδίζει την απορρόφηση των αντιγόνων από το έντερο αλλά και την αντιγραφή των ιών που μπορεί να έχουν ήδη εισέλθει στα επιθηλιακά κύτταρα. Η s-IgA ανιχνεύεται επίσης στο μητρικό γάλα, μέσω τοθ οποίου μεταφέρεται στο νεογέννητο, με αποτέλεσμα τη παθητική ανοσοποίηση για διάφορα παθογόνα, ιδίως για αυτά που εισάγονται από τον ΓΕΣ.^{40,41,43,44}

2.1.2 Επιθηλιακοί Παράγοντες

Ακίνητο υδάτινο στρώμα

Το ακίνητο υδάτινο στρώμα σχηματίζει μια επιφανειακή επικάλυψη για το εντερικό επιθήλιο, έχοντας πάχος 100-800 μm. Εξαρτάται από την εντερική κινητικότητα και ασκεί περιορισμό στη μεταφορά φαρμάκων και θρεπτικών συστατικών, κυρίως λιποδιαλυτών ουσιών που διέρχονται από τη στιβάδα αυτή μετά το σχηματισμό μικτών μικκυλίων.^{45,46}

Στρώμα βλέννης

Το εντερικό επιθήλιο καλύπτεται από ένα στρώμα βλέννης, μιας παχύρρευστης έκκρισης αποτελούμενης από ηλεκτρολύτες, νερό, και γλυκοπρωτεΐνες, οι οποίες προέρχονται από τα λαγνοειδή κύτταρα. Παρατηρούνται δύο στρώματα : ένα σταθερά προσκολλημένο στα επιθηλιακά κύτταρα έσω στρώμα βλέννης και ένα χαλαρό έξω στρώμα, αποτελούμενο από βλέννη μερικώς αποδομημένη. Στο έξω στρώμα εντοπίζεται πλήθος βακτηρίων της φυσιολογικής χλωρίδας, ενώ το πυκνό έσω στρώμα εμποδίζει τη δίοδο βακτηρίων.

Το στρώμα αυτό αποτελεί σημαντικό αμυντικό μηχανισμό του εντερικού επιθηλίου. Προστατεύει από προσκόλληση μικροβίων, μηχανική κάκωση, χημική πέψη, ενώ λειτουργεί ως ηθμός περιορίζοντας τη διέλευση των διαφόρων μορίων προς το επιθήλιο. Ο περιορισμός αφορά ως επί το πλείστον τα μεγαλύτερα μόρια (πχ τα αντιγόνα) και λιγότερο τα μικρότερα μόρια (όπως πχ οι διάφορες θρεπτικές ουσίες). Οι αλύσει υδατανθράκων στη βλέννη αποτελούν θρεπτικά συστατικά, αλλά λειτουργούν επίσης και ως υποδοχείς για τη προσκόλληση συγκεκριμένων βακτηρίων που ασκούν σημαντικές δράσεις ως προς τη διατήρηση, της ομοιόστασης, της ακεραιότητας και της

λειτουργίας του εντέρου. Επιπλέον, στον αυλό, η έκκριση βλέννης απομακρύνει μηχανικά τα διάφορα εντερικά περιεχόμενα από το επιθήλιο.⁴⁷

Τα επιθηλιακά κύτταρα

Η ακεραιότητα των επιθηλιακών κυττάρων του ΓΕΣ και των μοριακών τους συνδέσεων αποτελεί τον βασικότερο παράγοντα ακεραιότητας και αποτελεσματικότητας του εντερικού φραγμού. Το εντερικό επιθήλιο προέρχεται από αρχέγονα κύτταρα που εντοπίζονται στην κρύπτη και από τη διαφοροποίησή τους προκύπτουν οι τέσσερις τύποι επιθηλιακών κυττάρων: α) τα απορροφητικά κύτταρα, β) τα λαγηνοειδή κύτταρα, γ) τα ενδοκρινικά και τέλος δ) τα κύτταρα Paneth.⁴⁸ Στη βάση των εντερικών κρυπτών εντοπίζονται αναγεννητικές μονάδες, αποτελούμενες από έναν δακτύλιο αρχέγονων κυττάρων. Τα επιθηλιακά κύτταρα σε κάθε λάχνη προέρχονται από όλες τις αναγεννητικές μονάδες των κρυπτών που εντοπίζονται στη βάση της. Τα απορροφητικά κύτταρα, τα λαγηνοειδή και τα ενδοκρινικά μεταναστεύουν στην κορυφή της λάχνης από την κρύπτη κατά την διαφοροποίησή τους, ενεργοποιείται ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος κοντά στη κορυφή της λάχνης και τελικά αποπίπτουν στον εντερικό αυλό. Η διαδικασία αυτή διαρκεί 2-5 ημέρες. Τα κύτταρα Paneth διαφοροποιούνται κατά τη διαδικασία της μετανάστευσής τους προς την βάση της κρύπτης. Εκεί παραμένουν για 20 ημέρες περίπου, πριν τελικά φαγοκυτταρωθούν.^{48,49} Η ανατομική και λειτουργική ακεραιότητα του επιθηλίου εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και του κυτταρικού θανάτου των εντερικών κυττάρων.

Ιδιαίτερο ρόλο για την ακεραιότητα των επιθηλιακών κυττάρων κατέχει το δίκτυο πρωτεϊνικών ινιδίων του κυτταροσκελετού. Ο κυτταροσκελετός συμβάλλει σημαντικά στη διατήρηση της ενδοκυττάριας κινητικότητας και της κυτταρικής δομής, ενώ σχηματίζει σημεία διακυτταρικής επαφής εκτός κυτταροπλάσματος.⁵⁰ Οι τρεις τύποι πρωτεϊνικών ινιδίων που τον αποτελούν, είναι τα ινίδια ακτίνης, οι μικροσωληνίσκοι και τα διάμεσα ινίδια. Από μελέτες σε σειρές διαφοροποιημένων εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, έχει φανεί ότι το οξειδωτικό stress προκαλεί αποδόμηση της

ακτίνης και των μικροσωληνίσκων και επακόλουθη αύξηση της διαπερατότητας του επιθηλίου.^{51,52} Επίσης, έχειδειχθεί ότι φάρμακα όπως η κολχικίνη και διάφορα αντιμυτωτικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν αποδόμηση των μικροσωληνίσκων με συνέπεια σοβαρή κυτταρική δυσλειτουργία, αλλά και αύξηση της εντερικής διαπερατότητας στην περίπτωση του εντερικού βλεννογόνου.⁵⁰

Αποφρακτικές συνάψεις

Οι αποφρακτικές συνάψεις (tight junctions) αποτελούν διακυτταρικές δομές στο κορυφαίο τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης που σχηματίζουν μια αποφρακτική ζώνη (zonula occludens) και φέρνουν παρακείμενα κύτταρα σε στενή επαφή. Παρατηρούνται δύο διαφορετικοί φραγμοί: 1) ανάμεσα στο κορυφαίο και στο πλαγιοβασικό τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης, θέτοντας εμπόδιο στην ανταλλαγή πρωτεϊνών και λιπιδίων μεταξύ τους 2) ανάμεσα στο κορυφαίο και στο βασικό τμήμα του επιθηλίου όπου συμμετέχουν και οι αποφρακτικές συνάψεις. Ο πρώτος φραγμός διατηρεί την πολικότητα του κυττάρου, ενώ ο δεύτερος την παρακυττάρια διαπερατότητα.⁵³ Το χάσμα ανάμεσα στα επιθηλιακά κύτταρα είναι της τάξεως των 20 nm στο σημείο των αποφρακτικών συνάψεων. Διασταυρούμενα ινίδια, ορατά στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, διαπερνούν αυτό το χάσμα και ο αριθμός τους σχετίζεται με αντιστρόφως ανάλογο τρόπο με το βαθμό διαπερατότητας της σύνδεσης.⁵⁴ Οι αποφρακτικές συνάψεις σχηματίζονται από κυτταροπλασματικές και διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, με κυριότερες τις κλωδίνες, την οκλουδίνη και τα JAM (junctional adhesion molecule). Οι πρωτεΐνες αυτές σχηματίζουν τα ινίδια και διαπερνώντας τις κυτταρικές μεμβράνες, συνδέονται με το κυτταροσκελετό και δημιουργούν δομές ελεγχόμενης διόδου των διαφόρων μορίων στον παρακυττάριο χώρο (σχήμα 2).⁵⁵

Η οκλουδίνη αποτελείται από ένα μακρύ ενδοκυττάριο τμήμα και δυο εξοκυττάριους βρόγχους, ενώ ο βαθμός και οι θέσεις φωσφορυλίωσης της καθορίζουν το ρόλο και τη λειτουργία της στο κύτταρο. Υψηλός βαθμός φωσφορυλίωσης οκλουδίνης σε θέσεις σερίνης/θρεονίνης εντοπίζεται κυρίως σε αποφρακτικές συνάψεις και συνδυάζεται με ελάττωση της παρακυττάριας διαπερατότητας.⁵⁶ Αντίθετα, η αποφωσφορυλίωση σε θέσεις σερίνης/θρεονίνης ή η φωσφορυλίωση σε

θέσεις τυροσίνης συνδυάζεται με ενδοκυττάρια εντόπιση του μορίου και με αύξηση της παρακυττάριας διαπερατότητας.^{57,58}

Οι κλωδίνες αποτελούν μια υπεροικογένεια περισσότερων από 24 διαμεμβρανικών πρωτεϊνών με ιδιαίτερη σημασία στη δημιουργία των αποφρακτικών ζωνών. Εμφανίζουν ένα ενδοκυττάριο αμινο-τελικό και ένα καρβοξυ-τελικό άκρο, δύο εξωκυττάρια και μια ενδοκυττάρια αγκύλη, καθώς και τέσσερα διαμεμβρανικά τμήματα.⁵⁹ Σχηματίζουν διαμεμβρανικό και διακυττάρια δίκτυο που ρυθμίζει την παρακυττάρια διαπερατότητα, τη διατήρηση της διεπιθηλιακής αντίστασης, την επιθηλιακή πολικότητα και την εκλεκτική διαπερατότητα φορτισμένων ιόντων και μορίων, ενώ η διαφορετική έκφραση των κλωδινών ευθύνεται για τις διαφορές που παρατηρούνται στους διάφορους ιστούς ως προς αυτές τις παραμέτρους.⁵⁹⁻⁶¹ Κάποιες κλωδίνες λειτουργούν ως υποδοχείς για διάφορα μόρια, όπως πχ για την εντεροτοξίνη του *Clostridium perfringens* η οποία συνδέεται ισχυρά και εκλεκτικά με τις κλωδίνες 3 και 4, με συνέπεια λειτουργικές και δομικές μεταβολές στη κυτταρική μεμβράνη.⁶²⁻⁶⁴

Οι πρωτεΐνες JAM (junction adhesion molecule) είναι διαμεμβρανικά μόρια που ανήκουν στην οικογένεια των ανοσοσφαιρινών.⁶⁵ Αποτελούνται από ένα διαμεμβρανικό τμήμα, ένα εξωκυττάρια αμινο-τελικό και ένα ενδοκυττάρια καρβοξυ-τελικό άκρο, συμβάλλουν στην ελεύθερη διάχυση πρωτεϊνών στη λιπιδική διπλοστιβάδα και στον περιορισμό της διόδου κυττάρων (πχ λευκοκυττάρων) μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω των αποφρακτικών συνάψεων.^{59,66-68}

Διάφορα μακρομόρια κάτω από τις αποφρακτικές συνάψεις, σχηματίζουν τις αποφρακτικές πλάκες (tight junctional plaque), οι οποίες αλληλεπιδρούν με τα μοριακά συστατικά των αποφρακτικών συνάψεων. Τα μόρια που τις απαρτίζουν είναι τα εξής:

Αποφρακτική Ζώνη – 1 (ZO-1, Zonula Occludens-1)

Είναι μια φωσφοπρωτεΐνη, η οποία αλληλεπιδρά με τις πρωτεΐνες των αποφρακτικών συνάψεων αλλά και με τα μόρια AF6, κινγκουλίνη, ZO-2 και ZO-3, συνδέοντάς τα με τον κυτταροσκελετό της ακτίνης.⁵⁹

Αποφρακτική Ζώνη – 2 (ZO-2, Zonula Occludens-2)

Έχουν αναγνωρισθεί δύο ισομορφές της ZO-2, ενώ το μόριο αυτό αλληλεπιδρά με τις κλωδίνες, την οκλουδίνη, την κινγκουλίνη και τη ZO-1 και την κινγκουλίνη, με το καρβοξυ-τελικό άκρο της να ενώνεται με τον κυτταροσκελετό της ακτίνης.⁵⁹

Αποφρακτική Ζώνη – 3 (ZO-3, Zonula Occludens-3)

Η ZO-3 είναι μια πρωτεΐνη η οποία συνδέεται με τη ZO-1 και τη ZO-2, χωρίς να διαθέτει μακρύ καρβοξυ-τελικό άκρο όπως τα δύο αυτά μόρια. Σημειώνεται πως δεν υπάρχει άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ ZO-2 και ZO-3. Επιπλέον, η ZO-3 αλληλεπιδρά με την οκλουδίνη τις κλωδίνες, την κοννεξίνη, την ακτίνη και την κινγκουλίνη.⁵⁹

Αφαδίνη (AF-6/Afadin)

Πρόκειται για μια πρωτεΐνη η οποία αλληλεπιδρά με το JAM, τη ZO-1, την κινγκουλίνη και την ακτίνη, ενώ φαίνεται ότι συμβάλλει στο σχηματισμό των αποφρακτικών συνάψεων.⁵⁹

Κινγκουλίνη (Cingulin)

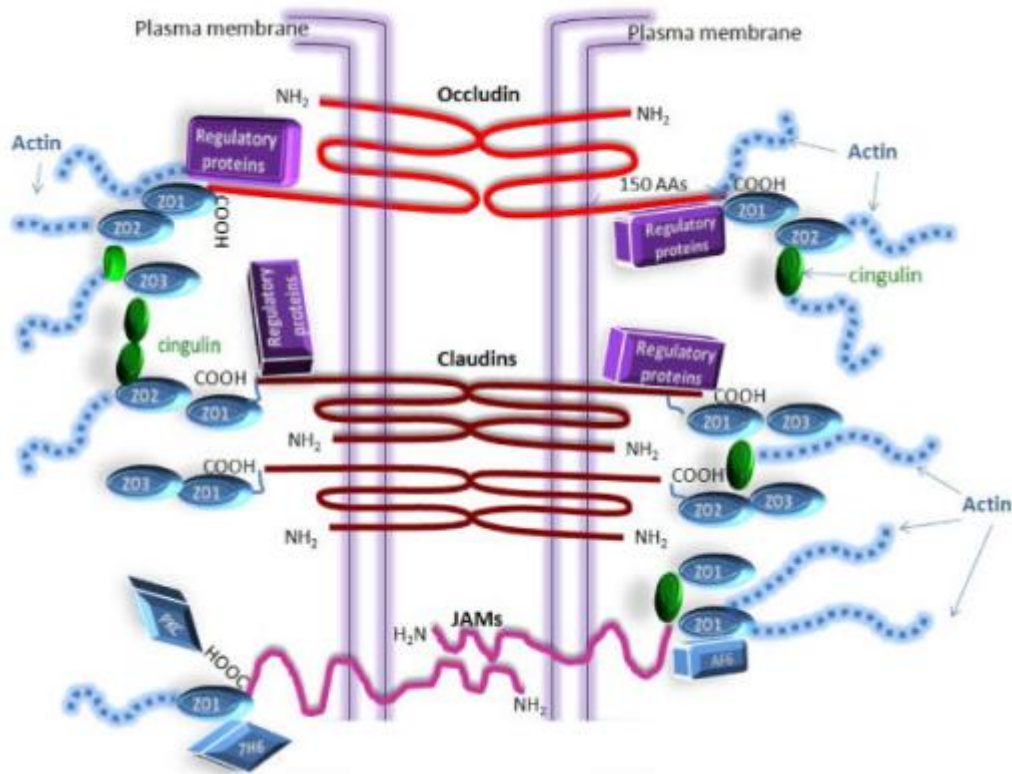
Είναι μια πρωτεΐνη, το όνομά της οποίας προέρχεται από τη λατινική λέξη “cingere” που μεταφράζεται ως «(περι)κυκλώνω». Αποτελείται από ένα κεντρικό τμήμα με δομή α-έλικας, ένα καρβοξυ-τελικό άκρο και μια σφαιρική αμινοτελική κεφαλή. Το κεντρικό της τμήμα της αλληλεπιδρά με το JAM, την F-ακτίνη, τη μυοσίνη και τις ZO-1, ZO-2, και ZO-3.⁵⁹

Συμπλεκίνη (Symplekin)

Η πρωτεΐνη αυτή δεν ανευρίσκεται στο ενδοθήλιο και περιλαμβάνει τέσσερα τμήματα σύνδεσης σήματος με τον πυρήνα, τα οποία αλληλεπιδρούν με τα προϊόντα κατακερματισμού του 3- άκρου πρόδρομων μορφών του m-RNA.⁵⁹

Αντιγόνο 7H6

Είναι μια πρωτεΐνη της οικογένειας των πρωτεϊνών με μια περιοχή ATP-άσης και μια περιοχή α -ελίκων σπειροειδούς διαμόρφωσης. Στις αποφρακτικές συνάψεις εντοπίζεται μόνο η φωσφορυλιωμένη της μορφή.⁵⁹



Σχήμα 2: Σχηματική απεικόνιση της δομής της αποφρακτικής σύνδεσης μεταξύ δυο παρακείμενων επιθηλιακών κυττάρων

Οι αποφρακτικές συνάψεις λειτουργούν ως εκλεκτικοί πόροι που επιτρέπουν την παθητική διάχυση μικρών μορίων και ύδατος ενώ εμποδίζουν τη διόδο κυττάρων και μεγαλομοριακών ουσιών. Η διαπερατότητα τους βγαίνει μειούμενη από το ανώτερο προς το κατώτερο ΓΕΣ, με διακυμάνσεις όμως ακόμα και στο ίδιο τμήμα του εντερικού βλεννογόνου.⁶⁹ Η παθητική παρακυττάρια διαπερατότητα για το νερό και τους ηλεκτρολύτες είναι μεγαλύτερη στη περιοχή της κρύπτης σε σχέση με τη λάχνη λόγω διαφορών στο είδος των αποφρακτικών συνάψεων και στον αριθμό των ινιδίων στις

δυο περιοχές.⁷⁰ Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει το διαμεμβρανικό στοιχείο των αποφρακτικών ζωνών, καθότι εμποδίζει την κυκλοφορία λιπιδίων και πρωτεϊνών ανάμεσα στην κορυφαία και στην βασεοπλευρική κυτταρική μεμβράνη, ενώ το ενδοκυττάριο στοιχείο ενεργοποιεί διαύλους επικοινωνίας με τον πυρήνα, αποτελώντας αισθητήρα εξωκυτταρικών γεγονότων.

Η ρύθμιση των αποφρακτικών συνάψεων είναι μια δυναμική διαδικασία που επηρεάζεται από εξωκυτταρικούς και ενδοκυτταρικούς παράγοντες. Οι ενδοκυττάριοι παράγοντες αφορούν τη φάση του κυτταρικού κύκλου, την ενεργειακή εξάντληση και τις αλλαγές στα επίπεδα του cAMP (κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη).^{71,72} Η ελάττωση των επιπέδων του ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη) οδηγεί σε μειωμένη έκφραση των αποφρακτικών συνάψεων, ενώ αντιθέτως η ελάττωση των επιπέδων του cAMP οδηγεί σε αυξημένη διεπιθηλιακή αντίσταση και σε μειωμένη παρακυττάρια διαπερατότητα.

Οι εξωκυτταρικοί παράγοντες αφορούν την αλληλεπίδραση των πρωτεϊνών των αποφρακτικών ζωνών με άλλα μόρια. Συγκεκριμένα:

- Η αλληλεπίδραση με διάφορα αντιγόνα του εξωκυττάριου χώρου, όπως για παράδειγμα η αλληλεπίδραση της οκλουδίνης και των κλωδινών 3 και 4 με την εντεροτοξίνη που προέρχεται από το *Clostridium perfringens*, όπως έχει ήδη αναφερθεί.⁶²
- Η αλληλεπίδραση αντιγόνων της κυτταρικής μεμβράνης των λευκών αιμοσφαιρίων με το ενδοθήλιο οδηγεί σε διαχωρισμό των αποφρακτικών ζωνών σε ειδικές θέσεις.⁷³
- Πρωτεάσες που προέρχονται από τα λευκά αιμοσφαίρια προκαλούν τη διάσπαση των αποφρακτικών ζωνών.⁷⁴
- Αυξητικοί παράγοντες επιδρούν στα επιθήλια με αποτέλεσμα την αποδιοργάνωση των αποφρακτικών συνάψεων και της λειτουργίας του φραγμού.⁷⁵
- Τα κορτικοειδή προκαλούν διάσπαση του επιθηλιακού φραγμού μέσω φωσφορυλίωσης.⁷⁶
- Οι ιντερφερόνες και οι ιντερλευκίνες ανάλογα με τον συγκεκριμένο τύπο τους, μπορούν να ενισχύουν ή να διαταράσσουν τις αποφρακτικές συνάψεις.⁷⁷⁻⁷⁹

- Τα λευκοτριένια D4 επιδρούν στις αποφρακτικές συνάψεις μέσω επανοργάνωσης του δικτύου της ακτίνης.⁸⁰

Το οξειδωτικό stress προκαλεί φωσφορυλίωση της οκλουδίνης σε θέσεις τυροσίνης, με επακόλουθη απομάκρυνση της από τις αποφρακτικές συνάψεις, τη μετακίνηση της ενδοκυτταρίως και την αύξηση της παρακυττάριας διαπερατότητας, ενώ η ελάττωση των επιπέδων ασβεστίου συνδυάζεται επίσης με διαταραχή του φραγμού.^{81,82}

Τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, όπως και σε κάθε επιθηλιακό ιστό, συνδέονται με αποφρακτικές συνάψεις μεταξύ τους. Η οκλουδίνη και οι κλωδίνες εκφράζονται από τα εντεροκύτταρα με σκοπό τη ρύθμιση της λειτουργίας φραγμού και της παρακυττάριας διαπερατότητα στον εντερικό βλεννογόνο. Αντιθέτως, η αποδιοργάνωση της δομής των αποφρακτικών συνάψεων και η επακόλουθη ανεπάρκεια του επιθηλιακού φραγμού οδηγεί σε μη ελεγχόμενη απώλεια ηλεκτρολυτών και νερού. Οι αποφρακτικές συνάψεις συμμετέχουν στη παθοφυσιολογία αρκετών εντερικών νοσημάτων, φλεγμονωδών και μη. Διάσπαση της δομής ή/και διαταραχή της λειτουργίας τους έχει αναδειχθεί σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, μεταξύ των οποίων η ιδιοπαθής φλεγμονώης νόσος του εντέρου, η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, η εντεροπάθεια του HIV, η κοιλιοκάκη, η βακτηριακή γαστρεντερίτιδα και η ΒΔ.⁸³⁻⁸⁸

Μικρολάχνες και κορυφαίο τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης

Οι μικρολάχνες της ψυκτροειδούς παρυφής είναι ένα σημαντικό στοιχείο του εντερικού φραγμού εξαιτίας του φορτίου και του μεγέθους τους. Η ενδοκυττάρωση λαμβάνει χώρα μεταξύ των μικρολαχνών στο κορυφαίο τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης.⁸⁹ Η απόσταση ανάμεσα στις μικρολάχνες είναι της τάξης των 25 nm, παρόμοιου μεγέθους δηλαδή με τις διαστάσεις που έχουν ορισμένα μακρομόρια, όπως για παράδειγμα η αλβουμίνη.⁹⁰ Οι μικρολάχνες, επιπλέον, διαθέτουν αρνητικό φορτίο, εμποδίζοντας έτσι μόρια του ίδιου φορτίου να εισέλθουν, ακόμα και στη περίπτωση που η διάμετρός τους είναι κάτω από 25 nm. Παθολογικές καταστάσεις, όπως οι λοιμώξεις, που οδηγούν σε καταστροφή των μικρολαχνών, επηρεάζουν την επάρκεια

του φραγμού καθώς μεγαλύτερα μόρια δύνανται πλέον να εισέλθουν με τη διακυτταρική οδό.⁹¹

2.1.3 Ενδοθηλιακοί Παράγοντες

Συνδετικός ιστός χορίου

Ο ακριβής ρόλος του συνδετικού ιστού του χορίου στην ακεραιότητα του εντερικού φραγμού δεν είναι πλήρως γνωστός. Ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις πως ο συγκεκριμένος παράγοντας μπορεί να τροποποιεί επιθηλιακούς παραγόντες, επηρεάζοντας έμμεσα στη λειτουργία του φραγμού. Για παράδειγμα, έχει φανεί πως η ενδοτοξίνη ελαττώνει τη διεπιθηλιακή αντίσταση (TER) και αυξάνει τη διαπερατότητα επιδρώντας στις αποφρακτικές συνάψεις, μόνο όμως εφόσον απελευθερωθούν μεσολαβητές από τους ινοβλάστες της lamina propria.⁹²

Αιματική ροή

Η επαρκής ιστική άρδευση είναι βασική προϋπόθεση για τη διατήρηση όλων των κυτταρικών λειτουργιών. Συνεπώς, η δομική ακεραιότητα και λειτουργική επάρκεια του εντερικού φραγμού βασίζεται στην ικανοποιητική αιματική ροή στο βλεννογόνο, ώστε να διατηρηθεί η παροχή θρεπτικών συστατικών και κυρίως οξυγόνου, που θα δώσει στα κύτταρα τη δυνατότητα να παράξουν ATP για τις διάφορες λειτουργίες τους.⁹³ Η επαρκής αιμάτωση είναι επίσης απαραίτητη για την απομάκρυνση των τοξικών προϊόντων του μεταβολισμού, όπως για παράδειγμα των ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Έχει δειχθεί ότι η ενεργειακή εξάντληση του κυττάρου προκαλεί

απορρύθμιση της δομής και της λειτουργίας των αποφρακτικών συνάψεων και επακόλουθη αύξηση της επιθηλιακής διαπερατότητας.^{94,95}

Ενδοθήλιο τριχοειδών (ενδοθηλιακός φραγμός)

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα καλύπτουν τον αυλό των αιμοφόρων αγγείων, και εντοπιζόμενα επί της βασικής μεμβράνης δημιουργούν φραγμό στην εξαγγείωση υγρών, μακρομορίων και έμμορφων συστατικών του αίματος. Επιπλέον, εκκρίνουν διάφορες ουσίες στο αίμα ρυθμίζοντας τη λειτουργία και τη δομή του κυκλοφορικού συστήματος, ενώ μπορούν να ασκούν αντιπηκτική-ινωδολυτική-αντιαιμοπεταλιακή δράση, να επιδρούν στην αγγειογένεση και να ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο και την αιματική ροή.⁹⁶ Σημαντικός είναι ο ρόλος του ενδοθηλίου στην παθοφυσιολογία της φλεγμονής αλλά και της ανοσολογικής αντίδρασης, τοπικής και συστηματικής. Συγκεκριμένα, διάφορες παθολογικές καταστάσεις ωθούν το ενδοθήλιο στη διέγερση της προσκόλλησης ΠΜΠ, αιμοπεταλίων και μονοκυττάρων σε αυτό, μέσω της επαγωγής της σύνθεσης των μορίων προσκόλλησης ELAM-1 (endothelial-leukocyte adhesion molecule-1) ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) και PECAM-1 (platelet-endothelial cell adhesion molecule 1), του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), αλλά και των ιντερλευκινών 1 και 6 (IL-1, IL-6) και της προσταγλανδίνης I₂.⁹⁷

Ο ενδοθηλιακός φραγμός, σε σύγκριση με τον επιθηλιακό, παρουσιάζει σημαντικά μεγαλύτερη διαπερατότητα σε μικρά ιόντα και ελαφρώς μεγαλύτερη διαπερατότητα μακρομοριακών ουσιών.⁹⁸ Πιο συγκεκριμένα, το ενδοθήλιο είναι έξι φορές πιο διαπερατό ως προς μικρά μόρια (ακτίνας 1,4 nm), αλλά μόνο δύο φορές πιο διαπερατό για μόρια της τάξης μεγέθους της αλβουμίνης, σε σχέση με τον επιθηλιακό φραγμό.⁹⁹ Η σχεδόν ελεύθερη μετακίνηση μικρών μορίων που επιτρέπει το ενδοθήλιο, βοηθά στην αποκατάσταση της ισορροπίας ως προς τη μετακίνηση των υγρών από τον ενδαγγειακό στον εξωαγγειακό χώρο, η οποία καθορίζεται από τη κλίση της υδροστατικής και της κολλοειδωσμοτικής πίεσης. Είναι γνωστό ότι η διαπερατότητα σε μακρομόρια, όπως είναι η αλβουμίνη, είναι καθοριστικής σημασίας για τη διατήρηση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης. Έχει δειχθεί ότι το πρότυπο της

περιορισμένης διάχυσης είναι αυτό που χαρακτηρίζει τη μετακίνηση μακρομορίων διαμέσου του ενδοθηλίου, υποδηλώνοντας μια αλληλεπίδραση ανάμεσα στις μακρομοριακές ουσίες και σε τουλάχιστον δύο ομάδες «πόρων» - σε ένα μικρό αριθμό μεγάλων πόρων ακτίνας 20-25 nm και σε ένα μεγάλο αριθμό μικρών πόρων ακτίνας 5-8 nm.¹⁰⁰

Η διαπερατότητα του ενδοθηλιακού φραγμού καθορίζεται από διάφορους παράγοντες που δύνανται να επηρεάσουν την ακεραιότητα και τη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων. Κατά την ισχαιμία και επαναιμάτωση (I/E) μπορεί να προκληθεί ενδοθηλιακή βλάβη. Στη φάση της ισχαιμίας, στα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζεται αναερόβιος μεταβολισμός και επακόλουθη γαλακτική οξέωση, εξάλειψη των ενεργειακών αποθεμάτων και κυτταρικός θάνατος. Στη φάση της επαναιμάτωσης, ο σχηματισμός δραστικών μορφών οξυγόνου μέσω της δράσης της οξειδάσης της ξανθίνης (XO) οδηγεί σε λιπιδική υπεροξειδωση και σε ενεργοποίηση του +ού της απόπτωσης.¹⁰¹ Επιπλέον, ένα πλήθος φλεγμονωδών μεσολαβητών (PAF, TNF, κινίνες, συμπλήρωμα, λευκοτριένια) μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία του ενδοθηλιακού φραγμού με μηχανισμούς που αφορούν τις αποφρακτικές συνάψεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων.¹⁰²

2.1.4 Το σύστημα ανοσίας του εντέρου

Η ανοσολογική λειτουργία του ΓΕΣ συνίσταται ιδανικά στη ρύθμιση της ισορροπίας της ανοσολογικής απάντησης ούτως ώστε να προστατεύεται ο οργανισμός από τα παθογόνα μικρόβια, αλλά και από την άλλη πλευρά να αποφεύγεται η επιβλαβής αντίδραση απέναντι στα βακτήρια της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας, στα αντιγόνα του εντερικού σωλήνα, και στα αντιγόνα που περιέχονται στις τροφές. Η διαταραχή της ισορροπίας προς την μια ή την άλλη κατεύθυνση οδηγεί σε παθολογικές καταστάσεις.¹⁰³ Η άμυνα του ΓΕΣ αναπτύσσεται σε δύο επίπεδα, συγκεκριμένα στον εντερικό αυλό και στο εντερικό τοίχωμα. Το πρώτο επίπεδο άμυνας ασκείται με μηχανισμούς όπως η έκκριση γαστρικού οξέος, πεπτικών ενζύμων αλλά και πεπτιδίων (καθελικιδίνη, ντεφενσίνες και λυσοζύμη) με αντιμικροβιακή δράση, οι οποίες σε

συνεργασία με τις ανοσοσφαιρίνες που εκκρίνονται στον εντερικό αυλό (κυρίως s-IgA), προκαλούν τη καταστροφή και την αποβολή στα κόπρανα αρκετών παθογόνων μικροοργανισμών, οι οποίοι με αυτό το τρόπο δεν έρχονται ποτέ σε επαφή με το εντερικό τοίχωμα.¹⁰⁴ Ο επιθηλιακός φραγμός του εντέρου και η ειδική ανοσολογική απάντηση μέσω της παρουσίας λεμφικού ιστού εντός του εντερικού τοιχώματος, σχηματίζουν την τελευταία αλλά και ουσιαστικότερη γραμμή άμυνας, που μάλιστα εξειδικεύεται ανάλογα με την αναγνωρισιμότητα του κάθε αντιγόνου. Ο λεμφικός ιστός εμφανίζεται στο λεπτό έντερο με τις πλάκες του Peyer και σε μεμονωμένα λεμφοζύδια στη σκωληκοειδή απόφυση αλλά και κατά μήκος του εντέρου, συγκροτώντας τον σχετιζόμενο με το έντερο λεμφικό ιστό (GALT), ενώ παρατηρούνται και μεμονωμένα λεμφοκύτταρα στη βασική μεμβράνη και εντός του εντερικού επιθηλίου (ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα). Τέλος, οι μεσεντέριοι λεμφαδένες (MLN's) αποτελούν έναν επιπλέον ηθμό στην είσοδο παθογόνων μικροοργανισμών, λειτουργώντας ως ενδιάμεσοι σταθμοί για τη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης.¹⁰⁵

Οι πλάκες του Peyer εντοπίζονται στην υποβλεννογόνια στιβάδα, κατά το αντιμεσεντερικό χείλος του λεπτού εντέρου. Καλύπτονται από εξειδικευμένο επιθήλιο, από έναν υποεπιθηλιακό θόλο αποτελούμενο από μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα, και στο κέντρο τους εντοπίζονται απαγωγά λεμφαγγεία, Β-λεμφικά θυλάκια με βλαστικά κέντρα και Τ-λεμφοκύτταρα. Χαρακτηριστικό του επιθηλίου που καλύπτει τις πλάκες του Peyer είναι η παρουσία των Μ-κυττάρων (membranous cells), η αποστολή των οποίων είναι η απορρόφηση από τον εντερικό αυλό αντιγόνων, που στη συνέχεια μεταφέρονται προς τη βάση των κυττάρων αυτών. Εκεί προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα και δενδριτικά και μακροφάγα κύτταρα του υποεπιθηλιακού θόλου.^{105,106}

Στην επόμενη φάση της ανοσολογικής απάντησης λαμβάνει χώρα η «παρουσίαση» των αντιγόνων από τα δενδριτικά στα CD4 λεμφοκύτταρα εντός των πλακών του Peyer. Η επακόλουθη ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή Τ-βοηθητικών και Τ-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων τα οποία ανάλογα με τις κυτοκίνες που εκκρίνουν, καθορίζουν το είδος και την ένταση της ανοσολογικής απάντησης ως προς το συγκεκριμένο ερέθισμα. Η απάντηση αυτή εκφράζεται μέσω της κυτταρικής ανοσίας που εκφράζεται με τα Τ-λεμφοκύτταρα, αλλά και μέσω της χυμικής ανοσίας

που αφορά την παραγωγή εξειδικευμένων αντισωμάτων από τα πλασματοκύτταρα, υπό την καθοδήγηση των T-βοηθητικών κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά και τα παράγωγά τους δύνανται μέσω των επιχωρίων λεμφαδένων να εισέλθουν στη συστηματική κυκλοφορία και να προκαλέσουν ανοσολογική αντίδραση και σε άλλους βλεννογόνους.^{105,107}

Ένα ανοσολογικό φαινόμενο με εξαιρετική σημασία είναι αυτό της ανοχής σε συγκεκριμένα αντιγόνα, δηλαδή της έλλειψης ανοσολογικής απάντησης απέναντι στη φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου και στα χρήσιμα αντιγόνα που περιλαμβάνονται στις τροφές. Η ανοχή μεσολαβείται από έναν κεντρικό μηχανισμό που προκαλεί τη καταστολή στο θύμο των T-λεμφοκυττάρων έναντι ιδίων αντιγόνων, και από έναν περιφερικό μηχανισμό με διάφορες ανοσολογικές διεργασίες που οδηγούν σε ανεργία, διαγραφή ή καταστολή του κλώνου των λεμφοκυττάρων τα οποία διαφορετικά θα προκαλούσαν την έναρξη της φλεγμονής. Το φαινόμενο αυτό διατηρείται με την ανοσιακή μνήμη. Η διαταραχή της φυσιολογικής ανοχής οδηγεί σε παθολογική ανοσολογική αντίδραση απέναντι στα αντιγόνα των τροφών, όπως συμβαίνει με την τροφική αλλεργία και απέναντι στη φυσιολογική εντερικής χλωρίδα, φαινόμενο που συμμετέχει στη παθοφυσιολογία της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.¹⁰⁸

2.1.5 Φυσιολογία της εντερικής διαπερατότητας

Η μεταφορά των διαφόρων ουσιών στο λεπτό έντερο επιτελείται διαμέσου των επιθηλιακών κυττάρων (διακυτταρικά) αλλά και μέσω των αποφρακτικών συνάψεων που συνδέουν τα κύτταρα αυτά (παρακυτταρικά) και που είναι μερικώς διαπερατές σε μικρά διαλυμένα μόρια και στο νερό.¹⁰⁹ Η διαπερατότητα αυτή βαίνει μειούμενη από το ανώτερο προς το κατώτερο λεπτό έντερο, ενώ και στο ίδιο εντερικό τμήμα η περιοχή των κρυπών είναι περισσότερο διαβατή από εκείνη των λαχνών. Οι διαφορές αυτές εξηγούνται από τον διαφορετικό αριθμό των νηματίων που γεφυρώνουν το χάσμα ανάμεσα στα κύτταρα στα εκάστοτε εντερικά τμήματα.^{69,110} Έχει βρεθεί ότι πάνω από το 85% της μεταφοράς ουσιών μέσω του εντερικού επιθηλίου επιτελείται με την παρακυττάρια οδό η οποία επιτρέπει μόνο τη παθητική μεταφορά.¹⁰⁹ Η λειτουργία

φραγμού των αποφρακτικών συνάψεων και συνεπώς διαπερατότητα από την παρακυττάρια οδό ρυθμίζονται από την επίδραση διαφόρων παραγόντων, ενώ ενδεχόμενη διαταραχή τους αποτελεί μέρος της παθοφυσιολογίας διάφορων νοσημάτων (σχήμα 3). Η διακυττάρια διαπερατότητα αφορά κυρίως τη μεταφορά θρεπτικών συστατικών όπως αμινοξέα, πεπτίδια, υδατάνθρακες, λιπαρά οξέα, βιταμίνες και μέταλλα μέσω ειδικών διαύλων και μεταφορέων στην κορυφαία και την πλαγιοβασική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης.¹¹¹ Μια τρίτη οδός δημιουργείται σε περιοχές αποφολίδωσης του επιθηλίου στις κορυφές των λαχνών, και μάλιστα μέσω αυτής της οδού είναι δυνατή η δίοδος ουσιών μεγάλου μοριακού βάρους.¹¹²

2.2 Βακτηριακή διαμετάθεση

Βακτηριακή διαμετάθεση (bacterial translocation- ΒΔ) είναι η δίοδος βιώσιμων βακτηρίων μέσω του εντερικού βλεννογόνου, από τον ΓΕΣ προς άλλες θέσεις, όπως στη συστηματική και πυλαία κυκλοφορία, στους μεσεντέριους λεμφαδένες ή/και σε άλλα όργανα.¹¹³ Ο όρος ΒΔ έχει διευρυνθεί και περιλαμβάνει ακόμα τη δίοδο ενδοτοξινών και αντιγόνων από τον ΓΕΣ στη κυκλοφορία. Η διέλευση των βακτηρίων από τον εντερικό βλεννογόνο γίνεται από τη διακυττάρια ή/και τη παρακυττάρια οδό (σχήμα 3), ενώ συστατικά βακτηρίων όπως οι ενδοτοξίνες εισέρχονται στη κυκλοφορία, (α) μέσω της εντερικής φλεβικής απορροής στη πυλαία φλέβα, ή/και (β) μέσω της εντερικής λεμφικής απορροής στο μείζονα θωρακικό πόρο. Το φαινόμενο αυτό έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία καθώς η διαμετάθεση ενδοτοξινών και βακτηρίων από το ΓΕΣ στο αίμα και σε άλλα όργανα δύναται να πυροδοτήσει την έκκριση-ενεργοποίηση προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών και την ανάπτυξη συστηματικής

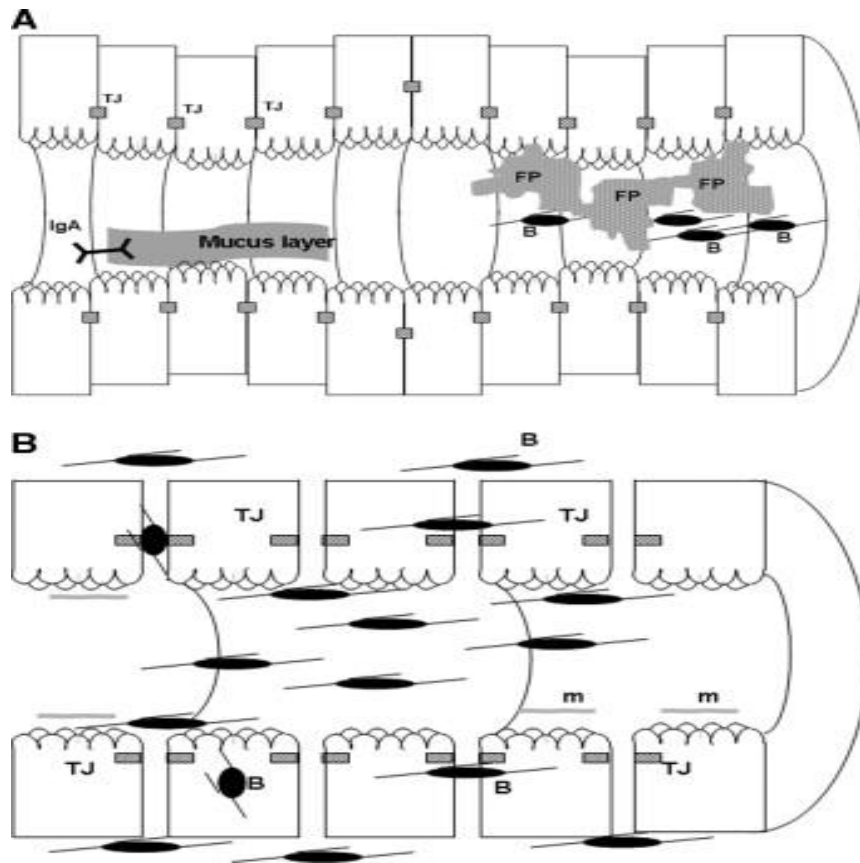
φλεγμονώδους αντίδρασης αλλά και των συνδρόμων της σήψης και της πολλαπλής οργανικής ανεπάρκειας (MODS).^{114,115}

2.2.1 Παράγοντες που ευνοούν την εμφάνιση ΒΔ

Οι αμυντικοί μηχανισμοί απέναντι στην ΒΔ συνίστανται στην έκκριση γαστρικού οξέος, παγκρεατικών ένζυμων, χολής και βλέννης, στην κινητικότητα του πεπτικού, στη παρουσία του σχετιζόμενου με το έντερο λεμφικό ιστό (GALT) αλλά και του επιθηλιακού κυτταρικού φραγμού. Παράγοντες οι οποίοι συνδυάζονται με ανεπάρκεια των μηχανισμών αυτών και συνεπώς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΒΔ είναι:

- *Ανοσοκαταστολή-Ανοσοανεπάρκεια*

Η ανεπάρκεια ή η καταστολή του ανοσολογικού συστήματος επηρεάζει τη λειτουργία του εντερικού φραγμού. Υπό φυσιολογικές συνθήκες οι μικροοργανισμοί φαγοκυτταρώνονται προ της άφιξής τους στους μεσεντέριους λεμφαδένες ή πριν εισέλθουν στα λεμφαγγεία. Σε περιπτώσεις ανοσοκαταστολής όμως, οι αμυντικοί αυτοί μηχανισμοί ανεπαρκούν και επιτρέπουν την διέλευση των μικροοργανισμών. Νοσήματα όπως λεμφώματα και λευχαιμίες, καθώς και καταστάσεις που συνδυάζονται με ανοσοκαταστολή όπως υποσιτισμός, HIV λοίμωξη, χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και προχωρημένη ηλικία σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΒΔ.¹¹⁵⁻¹¹⁷



Σχήμα 3: A, Φυσιολογική λειτουργία εντερικού φραγμού. Καθώς τα βακτήρια (B) και τα σωματίδια τροφών (FP) περνούν μέσω του εντερικού σωλήνα, η φυσιολογική λειτουργία του εντερικού φραγμού διατηρείται από τις αποφρακτικές συνάψεις (TJ), τον περισταλτισμό, την έκκριση IgA και την ύπαρξη του στρώματος βλέννης. B, Παθολογική λειτουργία του εντερικού φραγμού. Σε παθολογικές καταστάσεις όπως πχ η καταπληξία, καταργείται ο περισταλτισμός, διαταράσσεται η λειτουργία των αποφρακτικών συνάψεων (TJ), ενώ μειώνεται η έκκριση βλέννης (m), με αποτέλεσμα να καθίσταται δυνατή η διακυττάρια και η παρακυττάρια δίοδος βακτηρίων (B) και των προϊόντων τους.

- Διαταραχές της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας

Ο ΓΕΣ περιέχει μια μεγάλη ποικιλία αερόβων κι αναερόβιων βακτηρίων σε διαφορετικές συγκεντρώσεις σε κάθε τμήμα του. Το ανώτερο πεπτικό συνήθως είναι στείρο βακτηρίων. Στον τελικό ειλεό η συγκέντρωση βακτηρίων είναι της τάξης των 10^8 /ml ενώ ο αριθμός αυτός αυξάνεται σε $>10^{12}$ /ml μετά την ειλεοτυφλική βαλβίδα.

Η παρουσία αυτών των ενδογενών βακτηρίων είναι ιδιαίτερης σημασίας καθώς εμποδίζουν τον αποικισμό από εξωγενή παθογόνα, οδηγώντας στην επονομαζόμενη αντίσταση αποικισμού. Διαταραχές της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας από την επίδραση παραγόντων όπως υποσιτισμός, εντερική απόφραξη, αλλαγές της εντερικής κινητικότητας, παρεντερική διατροφή, αντιβιοτικά, γαστροπροστατευτικά και αγγειοδραστικά φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν την αντίσταση αποικισμού, να μεταβάλλουν την ενδοαυλική βακτηριακή συγκέντρωση ή την αναλογία τους, δημιουργώντας ευνοϊκές συνθήκες για την υπερανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών και τη ΒΔ.^{115,118} Επιπλέον, έχειδειχθεί ότι η πιθανότητα διαμετάθεσης ενός βακτηριακού στελέχους δεν εξαρτάται μόνο από την ενδοαυλική συγκέντρωσή του, αλλά και από άλλους παράγοντες όπως οι συνθήκες που επικρατούν ενδοαυτικά αλλά και η λοιμογόνος δύναμη ενός βακτηρίου.¹¹⁹

- *Βλάβη της αρχιτεκτονικής του εντερικού βλεννογόνου*

Διάφορες παθολογικές καταστάσεις μπορούν να επηρεάσουν τη δομική ακεραιότητα και τη λειτουργική επάρκεια του εντερικού φραγμού. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται νόσοι όπως σήψη/ ενδοτοξιναιμία, κίρρωση, βαριά παγκρεατίτιδα, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και άλλες φλεγμονές του εντέρου και του περιτοναίου.¹²⁰⁻¹²⁵ Χειρουργικές παθολογικές καταστάσεις όπως μεταμοσχεύσεις, εγκαύματα, τραύμα, αιμορραγικό shock, αποφρακτικός ίκτερος και εντερική I-E συνδέονται επίσης με ανεπάρκεια του εντερικού φραγμού.^{115,126,127} Η παρεντερική διατροφή και ο υποσιτισμός προκαλούν ατροφία του εντερικού βλεννογόνου, ενώ η βλάβη από ακτινοβολία οδηγεί σε καταστροφή της αρχιτεκτονικής του.¹²⁸⁻¹³⁰ Επιπλέον, η εμφάνιση συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, από οποιαδήποτε αιτιολογία, δύναται να οδηγήσει σε δομική βλάβη του εντερικού φραγμού και ΒΔ.¹¹⁵

- *Άλλοι παράγοντες*

Διάφοροι άλλοι παράγοντες έχουν συσχετιστεί με ΒΔ σε πειραματικές μελέτες. Ανάμεσά τους είναι το κάπνισμα, το αλκοόλ, το stress και διάφορα φάρμακα όπως μη

στεροειδή αντιφλεγμονώδη, χημειοθεραπευτικά και ανοσοκατασταλτικά, καθώς και κάποια αντιβιοτικά.^{115,131}

2.2.2 Παράγοντες που προστατεύουν από εντερική βλάβη και ΒΔ

Η ανάγκη για τον περιορισμό του φαινομένου της ΒΔ και των συνεπειών του, οδήγησε στην έρευνα για την ανάπτυξη μεθόδων και παραγόντων που θα διατηρήσουν την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού και θα περιορίσουν τη διέλευση εντερικών βακτηρίων και ενδοτοξίνης μέσω αυτού. Το μεγαλύτερο μέρος της έρευνας στον τομέα αυτό περιλαμβάνει πειραματικές μελέτες ενώ οι κλινικές δοκιμές είναι σαφώς λιγότερες.

Η χορήγηση ορισμένων αμινοξέων έχει δειχθεί ότι περιορίζει την εντερική βλάβη και το φαινομένου της ΒΔ σε πειραματικά μοντέλα. Η γλουταμίνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη μείωση της ΒΔ με μηχανισμούς που σχετίζονται με αύξηση έκκρισης της s-IgA, παροχή τροφικών συστατικών στα εντεροκύτταρα, προαγωγή της εντερικής σύνθεσης γλουταθειόνης και βελτίωση της τοπικής ανοσιακής απάντησης.^{132,133} Η αργινίνη είναι ένα μη απαραίτητο αμινοξύ, όπως και η γλουταμίνη, και η χορήγηση της σχετίζεται με μείωση της ΒΔ, όπως έχει φανεί σε πειραματικά μοντέλα, μέσω της ευεργετικής δράσης των μεταβολιτών της (του NO και των πολυαμινών) στην επάρκεια του εντερικού φραγμού αλλά και της τοπικής ανοσοτροποποιητικής της δράσης.^{134,135} Η κιτρουλίνη, που αποτελεί πρόδρομο μόριο της αργινίνης, διατήρησε την ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνιου φραγμού και περιόρισε τη ΒΔ σε ένα πειραματικό μοντέλο εντερικής απόφραξης, ασκώντας τοπική ανοσοτροποποιητική δράση.¹³⁶

Έχει φανεί πειραματικά ότι τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά και ορισμένα μη απορροφήσιμα αντιβιοτικά ασκούν προστατευτική δράση στον εντερικό φραγμό. Τα προβιοτικά αποτελούν μη παθογόνους ζωντανούς μικροοργανισμούς οι οποίοι προσφέρουν όφελος στην υγεία του ξενιστή εφόσον χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες. Πιστεύεται ότι τα προβιοτικά σταθεροποιούν την εντερική χλωρίδα,

αποτρέπουν τον αποικισμό από παθογόνα βακτήρια και ευοδώνουν το σύστημα ανοσίας του εντέρου.¹³⁷ Διάφορες πειραματικές μελέτες έχουν αναδείξει ότι η χορήγηση στελεχών *Bifidobacterium*, *Saccharomyces* και *Lactobacillus* είναι αποτελεσματική ως προς τη προστασία της δομικής και λειτουργικής ακεραιότητας του εντερικού φραγμού, αποτρέποντας την εμφάνιση ΒΔ.¹³⁷⁻¹⁴⁰ Τα πρεβιοτικά (ινουλίνη, ολιγοσακχαρίτες) αποτελούν μη απορροφήσιμες ουσίες στο έντερο που ευοδώνουν την ανάπτυξη ωφέλιμων βακτηρίων στο ΓΕΣ, μειώνοντας παράλληλα τον αποικισμό και την ανάπτυξη παθογόνων στελεχών. Τα μη απορροφήσιμα αντιβιοτικά (όπως για παράδειγμα η ριφαξιμίνη) έχουν αποδειχθεί επίσης ευεργετικά στο εντερικό μικροπεριβάλλον.¹⁴¹⁻¹⁴⁷

Αυξητικοί και τροφικοί παράγοντες, όπως νευροτενσίνη, βομβεσίνη, επιδερμικός αυξητικός παράγων, αυξητική ορμόνη και ινσουλινομορφος αυξητικός παράγων I έχουν επίσης αναδείξει θετικά αποτελέσματα ως προς τη διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού και τον περιορισμό της ΒΔ.^{127,148-150} Η κεντρική θέση του οξειδωτικού stress στη παθοφυσιολογία της εντερικής βλάβης I/E κατήυθνε την έρευνα στη χορήγηση αντιοξειδωτικών παραγόντων σε πειραματικά μοντέλα I/E, όπου φάνηκε ότι αντιοξειδωτικά όπως το σελήνιο, η Ν-ακετυλοκυστεΐνη, η ρεσβερατρόλη και η μελατονίνη επιδεικνύουν θετικά αποτελέσματα ως προς τον περιορισμό της οξειδωτικής εντερικής βλάβης και της διαμετάθεσης βακτηρίων.¹⁵¹⁻¹⁵⁴ Τέλος, ορισμένα προκινητικά (όπως για παράδειγμα η σιζαπρίδη κι η προπρανολόλη), ορισμένα αντιβιοτικά (όπως οι κινολόνες) και διάφορα άλλα φάρμακα (όπως η σουκραλφάτη, τα χολικά οξέα και τα ανάλογα προσταγλανδίνης) έχουν επίσης αποδειχθεί αποτελεσματικά στη προστασία του εντερικού φραγμού.^{95,135}

2.2.3 Η βακτηριακή διαμετάθεση στον άνθρωπο και η κλινική σημασία της.

Το φαινόμενο της ΒΔ έχει εκτενώς μελετηθεί πειραματικά σε μοντέλα που μιμούνται παθολογικές καταστάσεις, σχετιζόμενες με βλάβη και ανεπάρκεια του εντερικού φραγμού. Η τεκμηρίωση της ύπαρξης ΒΔ επιτελείται με άμεσες και έμμεσες μεθόδους. Η άμεση τεκμηρίωση διενεργείται με καλλιέργεια μεσεντέριων λεμφαδένων

και άλλων ιστών και με χρήση ραδιοσημασμένων βακτηρίων, ενώ οι έμμεσες μέθοδοι περιλαμβάνουν ταυτοποίηση βακτηρίων με προέλευση από τον ΓΕΣ σε καλλιέργειες αίματος από τη συστηματική ή πυλαία κυκλοφορία, ανίχνευση βακτηριακού DNA με τη μέθοδο PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) ή ανεύρεση ενδοτοξίνης σε διάφορα βιολογικά υγρά.¹¹⁵

Το φαινόμενο της ΒΔ παρατηρείται και στους ανθρώπους.¹⁵⁶ ΒΔ έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς μετά από χειρουργείο (συχνότερα σε ασθενείς με εντερική απόφραξη και σε ανοσοκατεσταλμένους)¹⁵⁵, σε μεταμοσχευμένους, σε εγκαυματίες, σε ασθενείς με παρεντερική διατροφή και σε ασθενείς που πάσχουν από νοσήματα όπως αποφρακτικό ίκτερο, καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος, παγκρεατίτιδα, καρκίνο παχέος εντέρου και λευχαιμία.^{157,158} Η ΒΔ συνδυάζεται με σηπτικές επιπλοκές στους ανθρώπους χωρίς όμως αύξηση της θνητότητας. Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν το ρόλο του εντέρου ως μια πιθανή δεξαμενή παθογόνων βακτηρίων, δεδομένης της ανίχνευσης μεγάλου αριθμού νοσοκομειακών λοιμώξεων από βακτήρια της εντερικής χλωρίδας.¹¹⁹ Εντούτοις, η απόδειξη πως ο υποκείμενος μηχανισμός της λοίμωξης είναι η ΒΔ δεν είναι συνήθως εφικτή, κυρίως λόγω των ηθικών και μεθοδολογικών ζητημάτων που προκύπτουν σχετικά με τη λήψη καλλιιεργειών μεσεντέρων λεμφαδένων ή την αιμοληψία από την πυλαία φλέβα, που αποτελούν αναγκαίες διαδικασίες για την κατηγορηματική τεκμηρίωση της ύπαρξης ΒΔ. Σε μια κλινική μελέτη διενεργήθηκε καλλιέργεια μεσεντέρων λεμφαδένων,¹¹⁶ διαπιστώθηκε σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σηπτικών επιπλοκών μετεγχειρητικά στους ασθενείς εκείνους στους οποίους υπήρξε ΒΔ, ενώ τεκμηριώθηκε ταύτιση ανάμεσα στα μικρόβια που απομονώνονταν με τις καλλιέργειες και σε αυτά που προκαλούσαν τη σήψη. Φάνηκε επίσης ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΒΔ είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με άπω εντερική απόφραξη, σε περιπτώσεις επείγοντος χειρουργείου και σε ηλικιωμένους. Επιπλέον, μια προοπτική μελέτη σε ασθενείς που υπέστησαν χειρουργική επέμβαση, ανέδειξε την παρουσία βακτηρίων σε καλλιέργεια μεσεντέρων λεμφαδένων σε ποσοστό 21% και την ταύτιση των βακτηρίων αυτών των καλλιιεργειών με βακτήρια που απομονώθηκαν σε καλλιέργειες από γαστρικό υγρό και από σηπτικές εστίες.¹¹⁹

Ωστόσο, η κλινική σημασία της ΒΔ είναι υπό αμφισβήτηση, ενώ παράλληλα πιστεύεται ότι σε κάποιο βαθμό αποτελεί φυσιολογική διεργασία που έχει στόχο τη

πρόκληση τοπικής ανοσιακής απάντησης και απόκτηση ανοχής, μέσα από την έκθεση του ΓΕΣ σε κάποια αντιγόνα. Μάλιστα, κάποιες μελέτες έχουν αναδείξει την ύπαρξη εντερικών βακτηριδίων σε μεσεντέριους λεμφαδένες στο 10-20% υγιών πειραματόζωων και στο 5-10% υγιών ανθρώπων,¹¹⁵ ενώ ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν την άποψη ότι η ΒΔ δεν αποτελεί την αιτία των σηπτικών επιπλοκών αλλά το αποτέλεσμα αυτών, μέσω πυροδότησης συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης από άλλες πηγές, και με επακόλουθη βλαπτική επίδρασή της στον εντερικό φραγμό.¹⁵⁹ Η εκλεκτική εντερική αποστείρωση έχει δοκιμαστεί σε βαρέως πάσχοντες αλλά τα αποτελέσματα της ως προς την επίδραση στη θνητότητα είναι αντικρουόμενα, ενώ άλλες μελέτες απέτυχαν να αναδείξουν συσχέτιση ανάμεσα στην εντερική διαπερατότητα και στην ανάπτυξη σηπτικού συνδρόμου ή MODS σε ασθενείς με αιμορραγική καταπληξία ή τραύμα.^{160,161,162} Τέλος, σε αποφρακτικό ίκτερο, που αποτελεί κλασσικό πειραματικό μοντέλο τεκμηρίωσης σημαντικού βαθμού ΒΔ σε πειραματόζωα, οι μελέτες στους ανθρώπους αδυνατούν είτε να αναδείξουν ΒΔ^{116,155} είτε να τεκμηριώσουν συσχέτιση της με σηπτικές επιπλοκές.¹⁶³

Συμπερασματικά, η ΒΔ είναι ένα φαινόμενο το οποίο μπορεί να παρατηρηθεί και στον άνθρωπο, είτε σε πάσχοντες από διάφορα νοσήματα είτε ακόμα και σε υγιείς, εντούτοις η κλινική σημασία και η συσχέτιση του με την εμφάνιση σήψης και MODS δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί πλήρως.

3. Σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης

Οι συνέπειες της διακοπής της αιμάτωσης ενός οργάνου είναι γνωστό ότι αποτελούν ιδιαίτερα κρίσιμο παράγοντα ως προς την έκβαση καταστάσεων όπως το

μυοκαρδιακό έμφραγμα, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η ισχαιμία των άκρων και η μεταμόσχευση οργάνων. Είναι εύλογο ότι η έγκαιρη αποκατάσταση της αιματικής ροής σε έναν ιστό ή όργανο που ισχαιμεί, είναι απαραίτητη ώστε να μην εγκατασταθεί μόνιμη βλάβη. Εντούτοις, η επαναιμάτωση αυτή καθεαυτή μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη αύξηση του βαθμού και της έκτασης των ιστικών βλαβών, σε σχέση με την ισχαιμία. Για παράδειγμα, έχει δειχθεί ότι οι ιστολογικές διαταραχές μετά από 3 ώρες ισχαιμίας του ήπατος ή του εντέρου ακολουθούμενης από 1 ώρα επαναιμάτωσης, είναι πολύ βαρύτερες συγκρινόμενες με τις διαταραχές που εμφανίζονται μετά από 4 ώρες μόνο ισχαιμίας.^{8,164}

Το σύνολο των διαταραχών που παρατηρούνται μετά από επαναιμάτωση βιώσιμων ισχαιμικών ιστών αποτελούν το σύνδρομο ισχαιμίας– επαναιμάτωσης (ΣΙΕ).^{165,166} Το ΣΙΕ δύναται να εμφανιστεί σε διάφορες κλινικές καταστάσεις, π.χ. μετά από θρομβόλυση ή αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων, καρδιοπνευμονική παράκαμψη, αγγειακές επεμβάσεις και μεταμόσχευση οργάνων. Η επαναιμάτωση μετά από ισχαιμία οδηγεί σε τοπική φλεγμονώδη απάντηση που μπορεί να έχει ως συνέπεια εκτεταμένη διαταραχή της μικροκυκλοφορίας. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις δύναται να αναπτυχθεί το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (systemic inflammatory response syndrome SIRS). Οι διαταραχές μπορούν να επεκταθούν και πέρα από την ισχαιμική περιοχή, προσβάλλοντας απομακρυσμένα όργανα, όπως το μυοκάρδιο, το ήπαρ, οι νεφροί ή οι πνεύμονες, καταλήγοντας ακόμα και σε σύνδρομο δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων (multiple organ dysfunction syndrome MODS), που ευθύνεται για το 30- 40% της θνητότητας στις μονάδες εντατικής θεραπείας.¹⁶⁷

Οι γνώσεις μας σχετικά με τη παθοφυσιολογία, τη κλινική εικόνα και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις για την πρόληψη ή θεραπεία του ΣΙΕ εμπλουτίζονται συνεχώς μέσα από πειραματικές και κλινικές μελέτες που διενεργούνται, ενώ πολλές φορές αναθεωρούνται.¹⁶⁸ Σίγουρα υπάρχει ανάγκη για τυχαίοποιημένες μελέτες ώστε να ελεγχθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα διαφόρων διαγνωστικών και θεραπευτικών στρατηγικών που έχουν προταθεί κατά καιρούς.

3.1 Ιστορική αναδρομή

Ο Volkman το 1881 περιέγραψε την ισχαιμική σύσπαση μυός μετά από κάταγμα. Ο Jepson το 1926 έδειξε πειραματικά ότι την ισχαιμική περίδεση σκέλους σε σκυλιά ακολουθεί ανάπτυξη οιδήματος, ο Dennis το 1945 εφάρμοσε απολίνωση μηριαίας φλέβας με απονευροτομή αποσυμπιέζοντας έτσι τον οιδηματώδη μυ, ενώ οι Patman, Roulos, και Shires το 1964 χρησιμοποίησαν την απονευροτομή για να αποσυμπιέσουν τον οιδηματώδη μυ μετά από αρτηριακό τραυματισμό σε 76 ασθενείς. Στη δεκαετία του 1920 ο Cannon με την εργασία του για τους τοξικούς παράγοντες τους σχετιζόμενους με την καταπληξία, έθεσε τις βάσεις για την μελέτη της επαναιμάτωσης και των επιπλοκών της. Οι Bjering και Husveldt αναφέρθηκαν το 1937 σε νεφρικές βλάβες προκαλούμενες από καταπληξία. Ο Bywaters επεσήμανε την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας μετά από κατάχωση των άκρων κατά τους βομβαρδισμούς στο Λονδίνο τη περίοδο του 2ου παγκοσμίου πολέμου, αναγνωρίζοντας τη μυοσφαιρίνη ως τη καφέ χρωστική ουσία που παρατηρούταν στα ούρα των ασθενών αυτών. Ο Haimonici το 1960 χρησιμοποίησε τον όρο "μυονεφροπαθητικό-μεταβολικό σύνδρομο" για να περιγράψει τη νεφρική ανεπάρκεια μετά από επαναιμάτωση άκρων, τεκμηριώνοντας πρώτος τον κίνδυνο της επαναιμάτωσης των ισχαιμικών άκρων. Περίπου μετά από μια δεκαετία παρατηρήθηκε θνητότητα που πλησίαζε το 85% όταν γινόταν επαναιμάτωση σε παραλυτικά ισχαιμικά άκρα, και η θνητότητα αυτή αποδόθηκε σε καρδιοπνευμονικά αίτια.¹⁶⁹

3.2 Παθοφυσιολογία

Η ομοιόσταση του οξυγόνου αποτελεί ουσιώδη διαδικασία για τη διατήρηση της ζωής. Η ανάγκη για παραγωγή ATP μέσω οξειδωτικής φωσφορυλίωσης συνυπάρχει με τον κίνδυνο οξειδωτικής βλάβης στα νουκλεϊνικά οξέα, τα λιπίδια και τις πρωτεΐνες των κυττάρων. Συνεπώς, η συγκέντρωση του οξυγόνου στα κύτταρα πρέπει να ρυθμίζεται στενά. Η αναστολή της αιματικής παροχής στους σκελετικούς μύες

ακολουθείται από μια σειρά βιοχημικών, μεταβολικών και ηλεκτρολυτικών διαταραχών που εξαρτώνται από το χρόνο και τη βαρύτητα της ισχαιμίας. Μάλιστα αυτές οι μεταβολές εμφανίζονται στη φάση αποκατάστασης της αιματικής παροχής.

Στους αερόβιους οργανισμούς, η παροχή οξυγόνου στα μυϊκά κύτταρα, καθώς και η οξειδωτική φωσφορυλίωση αποτελούν ουσιώδεις διαδικασίες για την παραγωγή ενέργειας και τη διατήρηση της ομοιόστασης. Η διακοπή της προσφοράς οξυγόνου που χαρακτηρίζει την οξεία ισχαιμία προκαλεί στροφή του μεταβολισμού στην αναερόβια οδό όπου παράγεται πυρουβικό οξύ, το οποίο μη δυνάμενο να εισέλθει στον κύκλο του κιτρικού οξέος μετατρέπεται με τη δράση της γαλακτικής δεϋδρογενάσης σε γαλακτικό οξύ. Το γαλακτικό οξύ κατόπιν αποβάλλεται από τα κύτταρα, μεταφέρεται στο ήπαρ, και μετατρέπεται σε γλυκόζη μέσω της οδού της γλυκονεογενέσεως (κύκλος του Cori).^{170,171} Στις μελέτες αναφέρεται λοιπόν αύξηση του γαλακτικού οξέος στο αίμα με μικρές μεταβολές του πυρουβικού οξέος, οδηγώντας έτσι σε αύξηση του λόγου γαλακτικού/πυρουβικού οξέος. Οι μεταβολή αυτή εξαρτάται από το βαθμό της ισχαιμίας. Σε ήπια/ ατελή ισχαιμία ή σε ύπαρξη επαρκούς παράπλευρης κυκλοφορίας το γαλακτικό οξύ δεν αυξάνεται πολύ, τα επίπεδα του πυρουβικού οξέως σχεδόν παραμένουν αμετάβλητα και άρα η αύξηση του λόγου γαλακτικού/πυρουβικού οξέος είναι μικρή. Στην επαναιμάτωση, οι μεταβολές εξαρτώνται και από το χρόνο και το βαθμό της προηγηθείσας ισχαιμίας με τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος να παραμένουν αυξημένα για χρονικό διάστημα ανάλογο του χρόνου ισχαιμίας. Τα ενδοκυττάρια επίπεδα γαλακτικού οξέος φτάνουν κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας σε υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα στο φλεβικό αίμα που προέρχεται από την ισχαιμική περιοχή, χωρίς το ενδοκυττάριο πυρουβικό οξύ να παρουσιάζει σημαντικές μεταβολές. Συνεπώς ο λόγος ενδοκυττάριου γαλακτικού/ πυρουβικού οξέος είναι μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο λόγο στο φλεβικό αίμα από το πάσχον τμήμα. Στη φάση της επαναιμάτωσης η αύξηση του γαλακτικού οξέος ενδοκυττάρια συνεχίζεται, με παράλληλη όμως αύξηση και του ενδοκυττάριου πυρουβικού οξέος με αποτέλεσμα τη μείωση του λόγου ενδοκυττάριου γαλακτικού/ πυρουβικού οξέος.¹⁷²⁻¹⁷⁵

Η ενεργειακή κατάσταση των κυττάρων εξαρτάται από τις δύο πηγές ενέργειας. Η μια είναι η πηγή των αδενυλικών (ATP+ADP+AMP) και η άλλη είναι η πηγή της κρεατίνης (PC+Cr). Το ATP είναι το άμεσα χρησιμοποιούμενο μόριο στο μυϊκό κύτταρο προς την παραγωγή ενέργειας και την εκτέλεση των μυϊκών δραστηριοτήτων.

Παράγεται με οξειδωτική φωσφορυλίωση, παρουσία οξυγόνου, στα μιτοχόνδρια. Στην οξεία ισχαιμία επέρχεται μείωση των ATP που παράγονται πλέον μόνο με αναερόβια γλυκόλυση και με κατανάλωση φωσφοκρεατίνης (PCr)



Σε παρατεταμένη ισχαιμία παρατηρείται κατανάλωση και της πηγής των αδενυλικών με το ATP να διασπάται έως το επίπεδο της αδενοσίνης.



Τα προϊόντα της διάσπασης του ATP μέχρι και το επίπεδο του AMP δε διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη και δύνανται να χρησιμοποιηθούν ξανά. Η αδενοσίνη αντίθετα διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη. Άρα, παραγωγή αδενοσίνης οδηγεί στη μεταφορά της στον εξωκυττάριο χώρο και στερεί το κύτταρο από υπόστρωμα παραγωγής ενέργειας. Περαιτέρω διάσπαση της αδενοσίνης καταλήγει στο σχηματισμό υποξανθίνης, η οποία κατά την επαναιμάτωση οδηγεί στην παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου.¹⁷⁵

Οι σκελετικοί μύες έχουν το χαρακτηριστικό της μη μετατροπής της αφυδρογονάσης της ξανθίνης (XDH) σε XO σε συνθήκες ισχαιμίας. Αυτό συνεισφέρει στη μεγαλύτερη αντοχή των σκελετικών μυών σε σχέση με άλλους ιστούς και όργανα σε συνθήκες ισχαιμίας.^{173,176-178}. Το ATP μετά την επαναιμάτωση παραμένει χαμηλό με μια τάση αύξησως ανάλογα με τη διάρκεια της ισχαιμίας. Το ενεργειακό φορτίο και η δεξαμενή αδενυλικών και PCr επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα σε χρόνο ανάλογο της ισχαιμικής βλάβης. Η μη αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων ATP, ή η εντόνως βραδεία επανάκαμψη τους, αντικατοπτρίζει εκτεταμένη βλάβη των κυτταρικών μεμβρανών, καθώς και βλάβη των μιτοχονδρίων των μυϊκών κυττάρων.^{173,176-178}

Οι τρανσαμινάσες είναι ιδιαίτερα σημαντικές όσον αφορά το μεταβολισμό των αμινοξέων. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν δείκτες μυϊκής βλάβης με αύξηση των επιπέδων τους, ανάλογη με το βαθμό ισχαιμίας. Σε ήπιες περιπτώσεις τα φυσιολογικά επίπεδα αποκαθίστανται εντός λίγων ημερών. Νεκρωτικές και μη αναστρέψιμες

βλάβες των μυών συνδυάζονται με σταθερά υψηλά επίπεδα τρανσαμινασών. Η αξιολόγηση των επιπέδων των ενζύμων αυτών (SGOT, SGPT, CPK) σε περιπτώσεις ισχαιμίας και επαναιμάτωσης χρήζει εντούτοις ιδιαίτερης προσοχής λόγω χαμηλής ειδικότητας και απαιτείται συναξιολόγηση με την κλινική εικόνα και πιθανά χειρουργικά ευρήματα.¹⁷⁹⁻¹⁸²

Η ισχαιμία, όταν παρατείνεται οδηγεί σε διάφορες κυτταρικές, δομικές και μεταβολικές διαταραχές. Παρ'ότι η ανοχή μεταξύ διαφορετικών τύπων κυττάρων στην υποξία ποικίλει και εξαρτάται από τους διάφορους προσαρμοστικούς μηχανισμούς, εκτεταμένες περιόδους ανοξίας ή σοβαρής υποξίας οδηγεί αναπόφευκτα σε κυτταρική νέκρωση. Είναι γνωστό ότι οι μύες ανέχονται την ισχαιμία για διάστημα περίπου 4-6 ωρών, ενώ το αντίστοιχο χρονικό διάστημα για τα νεύρα είναι 8 ώρες, για το λίπος 13 ώρες, για το δέρμα 24 ώρες, ενώ για τα οστά έως και 4 ημέρες.¹⁸³

Η μείωση στην οξειδωτική φωσφορυλίωση που προκαλείται από την ισχαιμία προκαλεί παύση σύνθεσης των πλούσιων σε ενέργεια φωσφορικών αλάτων όπως το ATP και η φωσφοκρεατίνη. Συνεπώς, η λειτουργία των αντλίων ιόντων στις μεμβράνες που εξαρτάται από το ATP τροποποιείται, ευοδώνοντας την είσοδο ασβεστίου, νατρίου και ύδατος στα κύτταρα. Επιπροσθέτως, ο καταβολισμός νουκλεοτιδίων αδενίνης κατά τη φάση της ισχαιμίας προκαλεί ενδοκυττάρια συσσώρευση υποξανθίνης, η οποία στη συνέχεια, όταν επαναπροσφέρεται το μοριακό οξυγόνο, μετατρέπεται σε τοξικούς δραστικούς μεταβολίτες οξυγόνου (ΔΜΟ) (reactive oxygen species ROS).¹⁸⁴ Η ισχαιμία προκαλεί την έκφραση ορισμένων προ-φλεγμονωδών προϊόντων στο ενδοθήλιο (π.χ. κυτοκίνες, μόρια προσκόλλησης λευκών αιμοσφαιρίων) και αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (π.χ. ενδοθηλίνη, θρομβοξάνη A2) και καταστέλλει την έκφραση προστατευτικών μορίων [π.χ. συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (NOS), θρομβομοντουλίνη] και αγγειοδιασταλτικών παραγόντων [π.χ. προστακυκλίνη, μονοξείδιο του αζώτου (NO)].^{166,185} Με αυτό το τρόπο η ισχαιμία οδηγεί σε μια προ-φλεγμονώδη κατάσταση που καθιστά τον ιστό ευάλωτο στη περαιτέρω βλάβη από την επαναιμάτωση.

Ενδοθηλιακά κύτταρα

Το ενδοθήλιο αποτελεί μια δυναμική δομή που δρα ρυθμιστικά στα αγγεία, επηρεάζοντας ιδιότητες όπως η ροή, η διαπερατότητα και η μετανάστευση κυττάρων. Με αυτό το τρόπο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του ΣΙΕ. Το ΣΙΕ επιφέρει πολλές μεταβολές στα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως διαταραχές στη κατανομή των ιόντων, εκπόλωση και αυξανόμενη ρευστότητα μεμβρανών, οίδημα, αποδιοργάνωση του κυτταροσκελετού, χημειοταξία και συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων. Διάφοροι μηχανισμοί που πιθανώς εμπλέκονται σε αυτές τις διαταραχές είναι η οξειδωτική βλάβη των μεμβρανών, η ωσμωτική καταπόνηση και η απορρύθμιση της ιοντικής ομοιόστασης.^{186,187} Η εκπόλωση των μεμβρανών αποτελεί μια από τις πρώτες μεταβολές του ενδοθηλίου στο ΣΙΕ και μεσολαβείται από την έλλειψη ενέργειο-εξαρτώμενης ανταλλαγής ιόντων, σαν συνέπεια της ελάττωσης των μορίων ATP κατά την ισχαιμία, καθώς και από τη διαταραχή των ροο-ρυθμιζόμενων καναλιών K⁺.¹⁸⁸ Μια άλλη μελέτη που καταπιάστηκε με τις επιδράσεις των ΔΜΟ στο ενδοθήλιο κατέδειξε αντιδράσεις εκπόλωσης και υπερπόλωσης μεμβρανών ανάλογες από τις συγκεντρώσεις του καλίου.¹⁸⁹

Οι ΔΜΟ αποτελούν κομβικούς μεσολαβητές στις επιβλαβείς επιδράσεις του ΣΙΕ. Σε ένα μοντέλο I-E σε εντερικό ιστό, η ελάττωση της περιεκτικότητας σε οξυγόνο στη φάση της επαναιματοσεως μείωσε σημαντικά την έκταση της βλάβης, τονίζοντας το ρόλο των ΔΜΟ.¹⁹⁰ Ποικίλες μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα των αντιοξειδωτικών παράγοντων στη προστασία από τις ιστολογικές μεταβολές που παρατηρούνται στο ΣΙΕ.¹⁹¹ Μελέτες σε ΣΙΕ στο μυοκάρδιο κατέδειξαν ότι οι διαταραχές στα ενδοθηλιακά κύτταρα περιορίστηκαν σημαντικά κατά την επαναιμάτωση από τη δεσφεροξαμίνη, όχι όμως με καταλάση ή δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD), αναδεικνύοντας το ρόλο των ριζών υδροξυλίου (OH[·]) στο ΣΙΕ του μυοκαρδίου.¹⁹² Οι ρόλοι των διαφόρων ΔΜΟ φαίνεται να εξαρτώνται από το είδος του ιστού αλλά και την έκταση και διάρκεια του ΣΙΕ.

Το οξειδωτικό stress κατά το ΣΙΕ ενεργοποιεί τη διαδικασία της απόπτωσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Πέραν από τις άμεσες επιπτώσεις τους, όπως η υπεροξειδωση λιπιδίων, οι ΔΜΟ καταστέλλουν τη δράση αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών στα κύτταρα, όπως των πρωτεϊνών Bcl-2. Φυσιολογικά, κάποια προϊόντα αυτών των πρωτεϊνών, διαπερνούν τη μεμβράνη και δρουν αποτρεπτικά στην απόπτωση.¹⁹³ Τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου λόγω βλάβης των μεμβρανών και της επηρεασμένης ομοιόστασης

ιόντων, προκαλεί ενεργοποίηση ενδοκυττάρων ενζύμων, όπως ενδοουκλεάσεων, πρωτεάσεων και λιπάσεων που σηματοδοτούν τη διαδικασία της απόπτωσης. Σημαντικό ρόλο για την αυξημένη εισροή ασβεστίου στο ΣΙΕ κατέχουν τα μιτοχόνδρια, τα οποία όμως έχουν περιορισμένη ικανότητα ρύθμισης της εισροής του ασβεστίου, ιδίως όταν αυτή είναι έντονη.¹⁹⁴

Αρτηριόλια: μειωμένη ενδοθήλιο – εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των αρτηριολίων στο ΣΙΕ εκφράζεται αρχικά ως μειωμένη ενδοθήλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή, ενώ η ευαισθησία τους σε αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες αυξάνεται μετά την επαναιμάτωση.¹⁹⁵ Ο Palmer το 1987 ανέδειξε την ύπαρξη ενδοθήλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής και αναγνώρισε το NO ως το μεσολαβητή της αγγειακής χάλασης.¹⁹⁶ Έκτοτε θεωρείται σημαντικός παθογενετικός μηχανισμός δυσλειτουργίας των αρτηριδίων ως απάντηση σε μια σειρά βλαπτικών παραγόντων, χωρίς να αποτελεί όμως το μοναδικό μηχανισμό επηρεασμένης αγγειοδραστικότητας στο ΣΙΕ, καθώς εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες.

Το NO συντίθεται από τις συνθετάσες του NO (NOS) οι οποίες μετατρέπουν την L-αργινίνη σε NO και κιτρουλίνη, έχοντας ως συμπαραγόντες την τετραϋδροβιοπτερίνη και την NADPH. Οι δύο μορφές του ενζύμου που υπάρχουν στα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι η ενδοθηλιακή NOS (eNOS), η οποία εκφράζεται διαρκώς, και η επαγώγιμη μορφή (inducible iNOS). Στα ενδοθηλιακά κύτταρα υπάρχει ανταγωνισμός μεταξύ NOS και αργινάσης για την L-αργινίνη. Η δραστηριότητα της αργινάσης έχει βρεθεί ότι αυξάνεται μετά από ΣΙΕ, με συνέπεια την ελάττωση της L-αργινίνης που είναι απαραίτητη για τη σύνθεση του NO, ενώ η αναστολή της δραστηριότητας της αργινάσης στο ΣΙΕ διατηρεί σε κάποιο βαθμό την ενδοθήλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή.¹⁹⁷

Η διάρκεια και ο βαθμός της ισχαιμίας επηρεάζει τη βαρύτητα της ενδοθηλιακής βλάβης και δυσλειτουργίας στο ΣΙΕ. Σε γενικές γραμμές, η σημαντικότερη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμφανίζεται πρώιμα, με δυνατότητα βελτίωσης μετά την επαναιμάτωση.^{198,199} Πειραματικές μελέτες ισχαιμίας κάτω άκρων έχουν αναδείξει την

πρώιμη εξασθένηση της ενδοθήλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής των αρτηριολίων και την όψιμη λειτουργική διαταραχή των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος. Οι διαταραχές αυτές επηρεάζουν τη ροή αίματος μέσω της σύσπασης των λείων μυϊκών ινών, εμποδίζοντας σε κάποιο βαθμό τη διαδικασία της επαναιμάτωσης.²⁰⁰ Επιπλέον έχει αναδειχθεί η ύπαρξη διαφορετικής απάντησης στην ισχαιμία ανάλογα με το μέγεθος των αρτηριολίων, και συγκεκριμένα ότι στα μικρότερα προβλεπνογόνα αρτηριόλια υπάρχει μεγαλύτερη εξασθένηση της ενδοθήλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής.²⁰¹

Μειωμένη ενδοθήλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στα πλαίσια του ΣΙΕ έχει αναδειχθεί σε πνεύμονες, σε εντερικό ιστό, σε σκελετικούς μυς και στον εγκέφαλο,²⁰²⁻²⁰⁶ με ποικίλη ένταση στην απάντηση. Συγκεκριμένα, ακόμη και μικρές περίοδοι υποξίας οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στα εγκεφαλικά αρτηριόλια²⁰⁵, ενώ οι νεφροί έχουν επιδείξει σημαντική αντοχή σε ισχαιμία με βάση πειραματικά δεδομένα.²⁰⁶ Παρ'ότι είναι γνωστό πως το NO αποτελεί τον μεσολαβητή της ενδοθήλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής, ο ακριβής μηχανισμός της εξασθένησής της στο ΣΙΕ δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Η παρατήρηση ότι η εξασθένηση αυτή είναι εντονότερη στη φάση της επαναιμάτωσης, υποδεικνύει τους ΔΜΟ ως πιθανούς μεσολαβητές της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.²⁰⁷ Οι Flynn και συν.²⁰⁸ ανέδειξαν το ρόλο της ΧΟ ως μεσολαβητή της επηρεασμένης αιματικής ροής στη μεσεντέριο μικροκυκλοφορία, καθώς και την αποτελεσματικότητα της αλλοπουρινόλης, ενός ανασταλτικού παράγοντα της ΧΟ, στο περιορισμό αυτής της διαταραχής, καταδεικνύοντας το ρόλο των ΔΜΟ ως μεσολαβητές στο εντερικό ΣΙΕ, αλλά και υποδεικνύοντας έναν πιθανό θεραπευτικό στόχο.

Τριχοειδή: ανεπάρκεια ενδοθηλιακού φραγμού -φαινόμενο μη-επανακυκλοφορίας

Οι διαταραχές στα τριχοειδή στο ΣΙΕ χαρακτηρίζονται από μείωση στον αριθμό τους και από αύξηση στη διήθηση των υγρών. Η ελάττωση του αριθμού των αιματούμενων τριχοειδών μετά από ΣΙΕ δύναται να αποδοθεί στη στένωση ή στην απόφραξη του αγγείου. Η επιστράτευση των λευκοκυττάρων καθώς και η προσκόλληση των αιμοπεταλίων μπορεί να οδηγήσουν στη συμφόρηση και απόφραξη

των τριχοειδών, ενώ η διάσπαση του ενδοθηλιακού φραγμού και η αυξημένη διαπερατότητα προκαλούν ανάπτυξη διάμεσου οιδήματος και συμπίεση του αγγείου που δεν επιτρέπει την αποτελεσματική αιμάτωση ακόμα και όταν αποκαθίσταται η συστηματική πίεση. Μελέτες σε μεθαιμορραγική καταπληξία σε πειραματόζωα επιβεβαιώνουν αυτές τις μεταβολές, με τη διαρροή μακρομορίων και την αγγειακή συμπίεση να αποτελούν τους αρχικούς μηχανισμούς της μειωμένης τριχοειδικής αιμάτωσης.²⁰⁹

Στους πνεύμονες, ακόμη και βραχείες περιόδους ισχαιμίας, έχειδειχθεί ότι προκαλούν αυξημένη πνευμονική αγγειακή διαπερατότητα.²¹⁰ Η διαταραχή της πνευμονικής μικροκυκλοφορίας στο ΣΙΕ έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελέτων. Η τριχοειδική βλάβη έχει βρεθεί ότι οφείλεται στη διαταραχή των πρωτεϊνών που συμβάλλουν στη λειτουργία του ενδοθηλιακού φραγμού. Η μείωση των μορίων ATP και η παρουσία των ΔΜΟ στο ΣΙΕ έχειδειχθεί ότι προκαλούν διάσπαση του κυτοσκελετού και των μεσοκυττάρων συνδέσεων, ενώ η συστηματική φλεγμονή φαίνεται ότι μειώνει την έκφραση των μορίων καντχερίνης στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, αυξάνοντας τη διαπερατότητα του ενδοθηλιακού φραγμού. Όσον αφορά το ρόλο των λευκοκυττάρων, έχειδειχθεί ότι αφού ενεργοποιηθούν καθίστανται άκαμπτα, έχοντας μια αργή διέλευση στα τριχοειδή που συμβάλλει στην απόφραξη των αγγείων. Επιπλέον, απελευθερώνουν αποθηκευμένες ΔΜΟ και προκαλούν διάσπαση των μεσοκυττάρων συνδέσεων, βλάπτοντας την ακεραιότητα του ενδοθηλιακού φραγμού.²¹¹

Μετα-τριχοειδή φλεβίδια: ο κεντρικός ρόλος των πολυμορφοπύρηνων

Οι διαταραχές στα μετα-τριχοειδή φλεβίδια στο ΣΙΕ εμφανίζονται ως συνέπεια πρωτίστως της συσσώρευσης λευκοκυττάρων και της απελευθέρωσης ΔΜΟ. Τα ΠΜΠ αποτελούν τη κύρια υποκατηγορία λευκοκυττάρων με συμμετοχή στη φλεβική απάντηση σε ισχαιμία και προκαλούν βλάβη, είτε μέσω διάσπασης των μεσοκυττάρων συνδέσεων, είτε μέσω των αλληλεπιδράσεων με άλλες κατηγορίες κυττάρων.²¹² Συνέπεια αυτών των διαταραχών είναι η αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα σε μακρομόρια. Το διάχυτο ιστικό οίδημα και η πιθανή αιμοδυναμική αστάθεια που

ακολουθεί λόγω μείωσης του ενδοαγγειακού όγκου, προκαλούν επιβλαβείς τοπικές και συστηματικές επιδράσεις. Σημαντικό ρόλο σε αυτές τις διαδικασίες διαδραματίζει η Π-Σελεκτίνη, ένα μόριο προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, ενώ άλλες μελέτες έχουν αναδείξει τη σημασία και άλλων μορίων προσκόλλησης όπως το ICAM-1 στην ενδοθηλιακή επιφάνεια και των CD11 και CD1852 στην επιφάνεια των ΠΜΠ.^{213,214}

Τα λευκοκύτταρα συμβάλλουν στη συσσώρευση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων στα μετα-τριχοειδή φλεβίδια στα πλαίσια του ΣΙΕ.²¹⁵ Οι συνθήκες χαμηλής ροής οδηγούν σε αλληλεπίδραση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων, που διευκολύνει τη δέσμευση αιμοπεταλίων στο φλεβικό τοίχωμα. Επιπλέον, η θρομβίνη έχειδειχθεί ότι αυξάνει την προκαλούμενη από ισχαιμία συσσώρευση και προσκόλληση λευκοκυττάρων στο ΣΙΕ, αναδεικνύοντας ένα πιθανό θεραπευτικό ρόλο για τους αντιθρομβωτικούς παράγοντες.²¹⁶

Οι ΔΜΟ διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην αγγειακή βλάβη. Οδηγούν στην έκκριση λευκοτριένης B4 και του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από τα ενδοθηλιακά και τα μαστικά κύτταρα, με συνέπεια την ενεργοποίηση και συσσώρευση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων στα φλεβίδια, που εν συνεχεία προκαλούν εξαγγείωση λευκωματίνης.^{217,218} Η έκκριση ΔΜΟ από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, με πηγές όπως η ΧΟ στη φάση της επαναιμάτωσης, έχειδειχθεί ότι συμβάλλει σημαντικά στη μέτα-ισχαιμική αγγειακή και ιστική βλάβη.²¹⁹

Αγγειακά αποτελέσματα της υποξίας

Η παθογένεια του ΣΙΕ αρχίζει με την υποξική προσβολή του αγγειακού ενδοθηλίου το οποίο επιτελεί λειτουργία φραγμού και ρυθμίζει τη μετακίνηση των ΠΜΠ.¹⁷⁰ Η υποξία δρα μέσω μεταγραφικών και μη-μεταγραφικών οδών.¹⁷¹ Τα ΠΜΠ μετακινούνται από τον ενδοαγγειακό στο διάμεσο χώρο κατά τη διάρκεια της υποξίας και συμμετέχουν σημαντικά στην ιστική βλάβη στη φάση της επαναιμάτωσης. Η προσκόλληση των ΠΜΠ στο ενδοθήλιο αποδιοργανώνει τους ιστικούς φραγμούς και συμβάλλει στην εξαγγείωση και δημιουργία οιδήματος.

Διάφοροι ενδογενείς μηχανισμοί δρουν προστατευτικά στον αγγειακό φραγμό κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας. Τα ενεργοποιημένα ΠΜΠ εκκρίνουν διάφορους μεσολαβητές, συμπεριλαμβανομένων των νουκλεοτιδίων της αδενίνης, με ρυθμιστικό ρόλο στην αγγειακή διαπερατότητα. Συγκεκριμένα, η αδενοσίνη προστατεύει τον ενδοθηλιακό φραγμό αποκαθιστώντας την επαφή των κυττάρων μεταξύ τους μετά τη φάση της μετανάστευσης των ΠΜΠ. Συνεπώς, κατά την υποξία αρχίζει μια προστατευτική διαδικασία για τον ενδοθηλιακό φραγμό, μέσω κυρίως αυξημένης εξωκυττάριας συγκέντρωσης αδενοσίνης. Εντούτοις, τα ΠΜΠ εκκρίνουν και μεσολαβητές που μπορούν να διαταράξουν τον ενδοθηλιακό φραγμό, όπως η πρωτεΐνη που συνδέεται με την ηπαρίνη, προκαλώντας αποδιοργάνωση του κυτοσκελετού καθώς και χάσματα, με συνέπεια την αύξηση της διαπερατότητας.

Ο ρόλος των λευκών αιμοσφαιρίων

Σημαντικό βήμα στη παθοφυσιολογία του ΣΙΕ είναι η ενεργοποίηση, χημειοταξία, μετανάστευση και προσκόλληση λευκών αιμοσφαιρίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα.¹⁸⁸ Η αλληλεπίδραση των λευκών αιμοσφαιρίων με το αγγειακό ενδοθήλιο επιτελείται μέσω μιας σειράς βημάτων που αφορούν την ολίσθηση του λευκού αιμοσφαιρίου στο ενδοθήλιο, την προσκόλληση και τη μετανάστευση του. Η διαδικασία αρχίζει με την αλληλεπίδραση της ενδοθηλιακής P- Selectin με τα λευκά αιμοσφαίρια, η οποία προκαλεί μια ενδιάμεση σύνδεση μεταξύ του ολισθαίνοντος λευκοκυττάρου και ενδοθηλίου. Η αλληλεπίδραση του ICAM-1 και των $\beta 2$ integrins CD11a/CD18 και CD11b/CD18 του λευκού αιμοσφαιρίου οδηγεί σταθερή προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων, ενώ το PECAM-1 που εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα διευκολύνει τη μετανάστευση των λευκών αιμοσφαιρίων στο διάμεσο χώρο. Τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα στον εξωαγγειακό χώρο εκκρίνουν ΔΜΟ, πρωτεάσες και ελαστάσες, με αποτέλεσμα την αυξημένη μικροαγγειακή διαπερατότητα, τη θρόμβωση, το οίδημα και τελικά το θάνατο των κυττάρων.^{188,221}

Φαινόμενο μη-επανακυκλοφορίας

Το φαινόμενο μη-επανακυκλοφορίας είναι η κλινική κατάσταση στην οποία η ροή αίματος σε ένα ισχαιμικό όργανο δεν αποκαθίσταται πλήρως παρά την αποκατάσταση της αγγειακής βλάβης. Πιθανοί αιτιολογικοί μηχανισμοί είναι η αυξημένη συγκόλληση μεταξύ λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, η προσκόλληση λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, το διάμεσο οίδημα και η επηρεασμένη ενδοθήλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή.^{192,222} Οι πιθανές κλινικές εκδηλώσεις αυτού του φαινομένου είναι αποτυχία ενός μεταμοσχευμένου οργάνου, η συνεχιζόμενη οργανική δυσλειτουργία ή επέκταση του μεγέθους ενός εμφράγματος παρά την επαναιμάτωση. Πειραματικές μελέτες καταδεικνύουν το σημαντικό ρόλο της προσκόλλησης των λευκών αιμοσφαιρίων σε αυτό το φαινόμενο, καθώς έχει φανεί ότι η μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων οδηγεί σε βελτίωση της στεφανιαίας ροής αίματος, περιορίζει το μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράγματος και μειώνει τις κοιλιακές αρρυθμίες.

Δραστικοί μεταβολίτες οξυγόνου

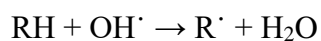
Ένα αποφασιστικό βήμα πρόκλησης ιστικής βλάβης μετά από I/E είναι η παραγωγή ελεύθερων ριζών από μοριακό οξυγόνο, με τη δράση της XO, τη μεταφορά των ηλεκτρονίων στη μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα, τη δράση προσταγλανδινών, την ενεργοποίηση των ΠΜΠ, αλλά και από ενδοθηλιακά κύτταρα.¹⁹⁰ Φυσιολογικά, το μοριακό οξυγόνο (O_2) υπόκειται στην αναγωγή ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια, με αποτέλεσμα το σχηματισμό H_2O . Περίπου 1% με 2% του O_2 ξεφεύγει από αυτή τη πορεία και υπόκειται σε αναγωγή ενός ηλεκτρονίου, σχηματίζοντας ελεύθερες ρίζες οξυγόνου $O_2^{\cdot-}$. Οι ελεύθερες ρίζες φυσιολογικά εξουδετερώνονται από ενδογενή αντιοξειδωτικά ένζυμα, κατά τη φάση της επαναιμάτωσης όμως προκύπτει μια υπερβολικά μεγάλη συγκέντρωση ελεύθερων ριζών. Αυτή η διαδικασία οδηγεί σε οξειδωτικό stress με επακόλουθα βλαπτικά αποτελέσματα.¹⁹¹ Μέσα από τη πληθώρα ελευθέρων ριζών, εκείνες με το σπουδαιότερο ρόλο στα βιολογικά συστήματα είναι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ή γενικότερα οι ΔΜΟ. Οι ελεύθερες ρίζες είναι οι χημικές ουσίες που έχουν στην εξωτερική τους στιβάδα ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο.¹⁹² Οι

ελεύθερες ρίζες είναι ουσίες εξαιρετικά ασταθείς και δραστικές, έχοντας την ισχυρή τάση να αποκαταστήσουν το ασύζευκτο ηλεκτρόνιο, αντιδρώντας με οργανικές και ανόργανες ενώσεις, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λιπίδια, νουκλεϊκά οξέα και κυτταρικές μεμβράνες.¹⁸³

Στη φάση της ισχαιμίας το ATP καταβολίζεται και παράγεται υποξανθίνη. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η υποξανθίνη με την XDH οξειδώνεται σε ξανθίνη. Κατά την ισχαιμία προκαλείται αναστολή της αντλίας Ca^{++} με αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και τη μετατροπή της XDH σε XO, σε βαθμό ανάλογο με το χρόνο ισχαιμίας. Η αντίδραση αυτή είναι εντονότερη στον εντερικό ιστό σε σχέση με τους άλλους ιστούς, με αποτέλεσμα τα επίπεδα της XO να αποτελούν έναν αξιόπιστο δείκτη εντερικής ισχαιμίας.¹⁹³ Στη φάση της επαναιμάτωσης, το O_2 προσφέρεται στους ιστούς εκ νέου και αντιδρά με την υποξανθίνη και την XO παράγοντας υπεροξείδιο ($O_2^{\cdot -}$), το οποίο με τη σειρά του μετατρέπεται σε υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) μέσω της δράσης της SOD (σχήμα 4). Η καταλάση ή η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, μετατρέπει το H_2O_2 σε H_2O .¹⁹⁰ Παρουσία σιδήρου όμως, το H_2O_2 μπορεί να μετατραπεί σε υδροξυλικές ρίζες (OH^{\cdot}) με την αντίδραση Fenton, που είναι πολύ τοξικές και τοξικές:¹⁹⁴

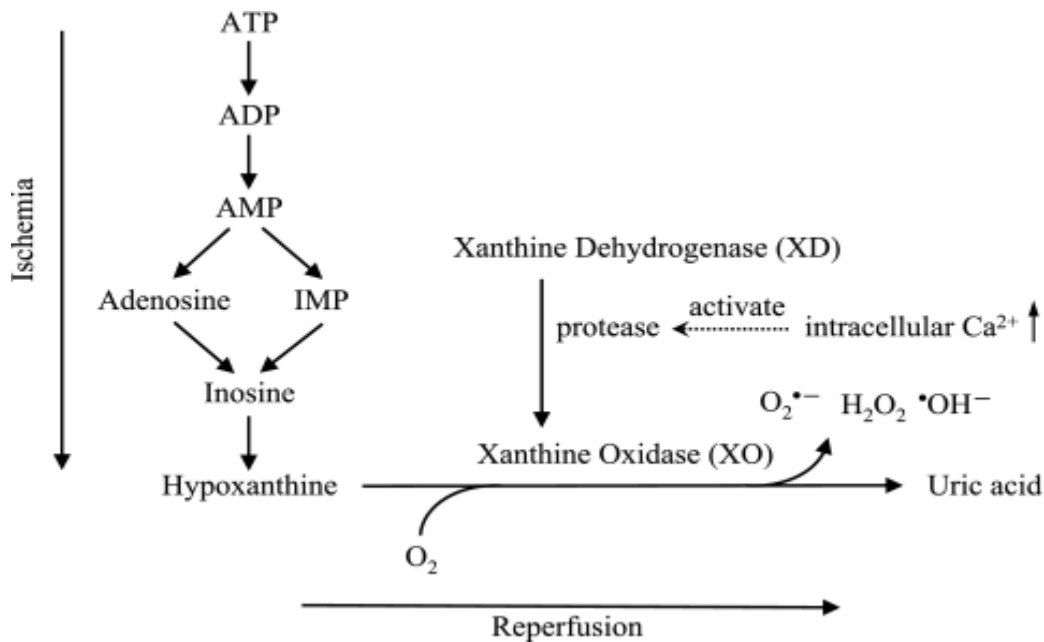
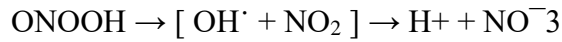


Οι OH^{\cdot} έχουν τη δυνατότητα να αφαιρούν υδρογόνο από τις οργανικές ενώσεις και με αυτό το τρόπο προκύπτουν διάφορες νέες ρίζες. Για παράδειγμα, η αφαίρεση υδρογόνου από τα λιπίδια των μεμβρανών (RH) προκαλεί το σχηματισμό ελευθέρων ριζών με κέντρο τον άνθρακα (R^{\cdot}) και την έναρξη της διαδικασίας της λιπιδικής υπεροξειδωσίας.¹⁹⁵



Αυτή η μεταβολή οδηγεί στην απελευθέρωση ουσιών που προωθούν την προσκόλληση των ΠΜΠ στα ενδοθηλιακά κύτταρα της μικροκυκλοφορίας, με πρόκληση επιπλέον βλάβης σε αυτά μέσω απελευθέρωση διαφόρων προτεασών αλλά και υπεροξειδάσης.¹⁹³

Τα ανιόντα υπεροξειδίου αντιδρούν με το NO παράγοντας υπεροξυνιτρικό οξύ (ONOOH), το οποίο αποσυντίθεται άμεσα με αποτέλεσμα το σχηματισμό ενδιάμεσων προϊόντων με κυτταροτοξική δράση παρόμοια με αυτή της OH^\cdot :^{196,197}



Σχήμα 4: Μηχανισμός της παραγωγής ΔΜΟ μέσω του συστήματος ξανθίνης/XO κατά την I-E

Αυτά τα προϊόντα προωθούν τη διαδικασία της λιπιδικής υπεροξειδωση και επιπλέον προκαλούν πρωτεϊνικές μεταβολές καθώς και διαταραχές στο DNA, προκαλώντας κυτταρικό θάνατο. Ενώ όλες οι δομές του κυττάρου είναι ευαίσθητες στη δράση των ΔΜΟ, μεγαλύτερη είναι η διαταραχή της κυτταρικής μεμβράνης, με

μεταβολές στη δομή και τη διαπερατότητά της, ως αποτέλεσμα της λιπιδικής υπεροξειδωσης.

Οι αντιδράσεις μεταξύ λιπιδίων και ελεύθερων ριζών σχηματίζουν λιπιδικά υπεροξειδία, τα οποία αποτελούν επίσης ελεύθερες ρίζες, αρχίζοντας μια εκ νέου οξειδωτική μετατροπή των λιπαρών οξέων. Ως αποτέλεσμα έχουμε μεταβολές στις πρωτεΐνες των κυτταρικών μεμβρανών, με διαταραχή στην ανταλλαγή των ιόντων καθώς και απελευθέρωση του περιεχομένου των οργανιδίων. Για παράδειγμα, η λύση της μεμβράνης των λυσοσωματίων απελευθερώνει υδρολάσες, που προκαλούν αυτοπεψία και κυτταρικό θάνατο.¹⁸³ Επιπλέον, οι ΔΜΟ έχουν την ικανότητα να προκαλούν τη προσκόλληση και ενεργοποίηση των ΠΜΠ. Η χημειοταξία των φλεγμονωδών κυττάρων κατά τη διάρκεια της I-E ρυθμίζεται από διάφορες χημειοκίνες (C5a, IL-8, LTB4, PAF), που παράγονται αλλά και από την ύπαρξη διαφόρων μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια τόσο των ενδοθηλιακών όσο και των φλεγμονωδών κυττάρων [σελεκτίνες, ιντεγκρίνες b2 (CD11/CD18) και ανοσοσφαιρίνες (ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1)].¹⁹⁸

Η μετανάστευση των λευκοκυττάρων περιλαμβάνει την προσέγγιση του κυτταρικού τοιχώματος, το κύλισμα στο ενδοθήλιο και τη συγκόλληση πριν τη μετανάστευσή μέσω του ενδοθηλίου.^{183,198} Τα ενεργοποιημένα ΠΜΠ μετά από την προσκόλληση και μετανάστευση τους προκαλούν τοπική βλάβη με απελευθέρωση ελεύθερων ριζών και πρωτεολυτικών ενζύμων (κολλαγενάση, καθεψίνη G, ελαστάση). Ένα κρίσιμο σημείο για την ανάπτυξη του συνδρόμου δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων είναι η παγίδευση των ενεργοποιημένων ΠΜΠ στο αγγειακό ενδοθήλιο των πνευμόνων και άλλων οργάνων.¹⁹⁰ Σε φυσιολογικούς επίμυες έχει δειχθεί ότι τα μόρια προσκόλλησης ICAM-1 και VCAM-1 (μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων-1) εκφράζονται κανονικά στο αγγειακό ενδοθήλιο. Σε περιβάλλον όμως I-E, αυτά τα μόρια υπερεκφράζονται στο αγγειακό ενδοθήλιο, στα φλεγμονώδη κύτταρα και στο συνδετικό ιστό αυξάνοντας την προσκόλληση και τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων στο σημείο ιστικής βλάβης του λεπτού εντέρου. Η απόφραξη της μικροκυκλοφορίας αποδίδεται κυρίως στη προσκόλληση των ΠΜΠ στα τριχοειδή και συνιστά το φαινόμενο μη επαναφοράς της ροής (no reflow phenomenon).¹⁹⁶

Το NO αποτελεί μια ιδιαίτερα σημαντική ελεύθερη ρίζα που σχηματίζεται κατά τη διάρκεια I-E. Φυσιολογικά παράγεται με μετατροπή της L-αργινίνης σε L-κίτρουλλίνη.

Τα ένζυμα που καταλύουν την αντίδραση αυτή ονομάζονται συνθετάσες του NO (NOS), με ισoenζυμα που χαρακτηρίζονται από συνεχή βιοσύνθεση (cNOS μορφή) ή από επαγόμενη βιοσύνθεση (iNOS μορφή).^{199,200} Η υπερβολική παραγωγή NO μέσω της iNOS μορφής συμμετέχει στην παθοφυσιολογία του ΣΙΕ του εντέρου.²⁰¹ Αντιθέτως, η παραγωγή NO μέσω της cNOS μορφής μπορεί να παίζει προστατευτικό ρόλο για τον εντερικό ιστό κατά την διάρκεια της I-E.²⁰² Το NO ασκεί ευεργετικές αγγειοδιασταλτικά επιδράσεις στη μικροκυκλοφορία, παραδόξως όμως μπορεί να συμβάλλει στην παραγωγή κυτταροτοξικών ελευθέρων ριζών.²⁰³ Φυσιολογικά το NO είναι ένα μόριο ευεργετικό ως αγγειοφόρος ή ρυθμιστής, κατά τη διάρκεια οξειδωτικού stress όμως είναι δυνητικά τοξικό.²⁰⁴

Οι Naito και συν.²⁰⁵ έδειξαν ότι η προκληθείσα φλεγμονή σε επίμυες στα πλαίσια εντερικής I/E οδηγούσε σε οξειδωτικό stress με υψηλή παραγωγή NO, μέσω αυξημένης δραστηριότητας της iNOS μορφής. Η ιστική I/E ενεργοποιούν κινάσες οι οποίες μετατρέπονται σε μεταφραστικούς παράγοντες [πυρηνικός παράγοντας-κΒ (NF-κΒ) και πρωτεΐνη ενεργοποιητής-1 (PA-1)], που δρουν ως ρυθμιστές έκφρασης προφλεγμονωδών γονιδίων. Ως τελικά προϊόντα προκύπτουν ένζυμα (iNOS, φωσφολιπάση A2, κυκλοοξυγενάση), μόρια προσκόλλησης (ICAM-1) και κυτοκίνες (TNF-α, IL-1, IL-6).²⁰⁶ Ο παράγοντας NF-κΒ, ο οποίος διατηρείται στο κυτταρόπλασμα σε μια λανθάνουσα μορφή, κάτω από ορισμένες συνθήκες δύναται να ρυθμίζει τη μεταγραφή μετά από μεταφορά στον πυρήνα.²⁰¹ Ο παράγοντας NF-κΒ έχει δειχθεί ότι συμβάλλει στην παραγωγή και επιδιόρθωση της εντερικής βλάβης I-E.²⁰⁷ Ο παράγοντας αυτός ενεργοποιείται στο έντερο μέσω προφλεγμονωδών ερεθισμάτων και η ενεργοποίηση του προκαλεί έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, οι οποίες με τη σειρά τους συμμετέχουν στη πρόκληση και διατήρηση της φλεγμονώδους απάντησης. Εντούτοις, ο παράγοντας NF-κΒ διαθέτει και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος μπορεί να προκαλέσει μεταφορά του παράγοντα NF-κΒ και σε αυξημένη παραγωγή της iNOS μορφής.²⁰⁷ Το σύστημα του συμπληρώματος συμμετέχει στη προκληση βαλβών από I-E συμβάλλοντας στην αυξημένη παραγωγή O_2^- , μέσω ενεργοποίησης των ΠΜΠ, αλλά και μείωσης των επιπέδων του SOD στη φάση της επαναιμάτωσης.²⁰¹ Ο παράγοντας 5 του συμπληρώματος (C5) περιορίζει τις εντερικές βλάβες μέσω ρύθμισης μορίων όπως

TNF- α , ICAM-1 και IL-1 α .²⁰⁸ Σε I-E εντέρου, το συμπλήρωμα έχει δειχθεί πειραματικά ότι αυξάνει την έκφραση της iNOS ισομορφής στο εντερικό επιθήλιο.^{201,209}

Έχει φανεί ότι και άλλες σειρές κυττάρων εκτός από τα ενδοθηλιακά και τα ΠΜΠ συμμετέχουν στην παθογέννηση των βλαβών I/E. Τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται στο μικροαγγειακό δίκτυο αμέσως μετά από I/E και ρυθμίζουν τη λειτουργία των λευκοκυττάρων, παράγουν ελεύθερες ρίζες, καθώς και προφλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως τον παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων, το PDGF (αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας), λευκοτριένια, TXA₂, σεροτονίνη.²¹⁰ Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενδοθηλιακών κυττάρων και αιμοπεταλίων στην I-E, μεσολαβούνται από την ενδοθηλιακή P σελεκτίνη, ενώ η αλληλεπίδραση μεταξύ αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων προάγεται από την αιμοπεταλιακή P σελεκτίνη.²¹⁰ Οι αλληλεπιδράσεις αυτών των δύο κυτταρικών τύπων κυττάρων προκαλούν αμοιβαία ενεργοποίηση, αύξηση της έκφραση των μορίων προσκόλλησης, διέγερση της παραγωγής O₂⁻ και της φαγοκυτταρική λευκοκυτταρικής δραστηριότητας.²¹¹

Η σεροτονίνη (5-HT) αποτελεί μια βιοενεργό αμίνη, η οποία συμμετέχει σε κάποια φυσιολογικά φαινόμενα όπως νευροδιαβίβαση, αγγειοσύσπαση, ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, εντερική κινητικότητα, αλλά και σε κάποια παθολογικά όπως στις εντερικές βλάβες της I-E.²¹² Η MMP-9, μια ενδοπρωτεάση που περιέχει ψευδάργυρο και συμμετέχει σε φλεγμονώδεις απαντήσεις, όπως η I-E ήπατος, μυοκαρδίου και παγκρέατος, πιθανώς με τη βοήθεια πρωτεολυτικής ενεργοποίησης από παγκρεατική τρυψίνη.²¹³ Επιπλέον, μια ακόμα ουσία που συμμετέχει στη παθοφυσιολογία του ΣΙΕ είναι ο PAF.²¹⁴ Ο PAF αποτελεί έναν λιπιδικό μεσολαβητή της φλεγμονής και προκαλεί κυτταρική απόπτωση, στα πλαίσια βλάβης I-E.

Στο παρελθόν ως κύριο αποτέλεσμα ισχαιμίας στα επιθηλιακά κύτταρα θεωρούταν η νέκρωση. Πρόσφατα δεδομένα καταδεικνύουν την απόπτωση ως πιθανά τον κύριο συντελεστή κυτταρικού θανάτου στα πλαίσια ΣΙΕ.²¹⁵ Σε αντίθεση με την κυτταρική νέκρωση, η απόπτωση αποτελεί μια ενεργό διαδικασία γενετικά καθορισμένων μορφολογικών αλλαγών των κυττάρων με σκοπό την αυτοκαταστροφή.²¹⁶ Εκτελεστές του προγραμματισμένου αυτού κυτταρικού θανάτου είναι ενδοπρωτεάσες που ονομάζονται κασπάσες.²¹⁷ Έχει βρεθεί πειραματικά ότι η iNOS ισομορφή σχετίζεται με αυξημένη απόπτωση στον εντερικό βλεννογόνο μετά από I-E.²¹⁸ Αναστολείς της

απόπτωσης όπως η γλυκίνη σε ιστό με I/E μπορούν να αποτρέψουν την ανάπτυξη βλάβης και δυσλειτουργίας των οργάνων.^{218,219}

Η ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων είναι μια σοβαρή επιπλοκή μετά από I-E εντέρου, περιλαμβάνοντας όργανα όπως καρδιά, ήπαρ, νεφρούς και πνεύμονες.²²⁰⁻²²³ Οι ΔΜΟ δίνουν την έναρξη σε μια σειρά γεγονότων όπως η ενεργοποίηση των ΠΜΠ, η απελευθέρωση βλαπτικών ουσιών (ισταμίνη, PAF), η αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, η ιστική βλάβη και η βακτηριακή διαμετάθεση. Έχει φανεί ότι το οξύ πνευμονικό οίδημα μετά από I-E οφείλεται στην αύξηση της μικροαγγειακής διαπερατότητας του πνεύμονα σε υγρά και πρωτεΐνες, καθώς και σε αύξηση της υδροστατικής μικροαγγειακής πίεσης.^{224,225}

Ο ρόλος του συμπληρώματος

Το ΣΙΕ προκαλεί ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος και την έκκριση διαφόρων φλεγμονωδών μεσολαβητών που μεταβάλλουν την αγγειακή ομοιόσταση, όπως τα τμήματα συμπληρώματος iC3b και C5b-9 και οι αναφυλατοξίνες C3a και C5a. Το C5a είναι περίπου 20 φορές ισχυρότερο από το C3a και δύναται να προωθήσει περαιτέρω τη φλεγμονώδη διαδικασία επάγοντας το σχηματισμό διαφόρων προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως TNF-α, IL-1, IL-6 και της χημειοτακτικής πρωτεΐνης -1 των μονοκυττάρων (MCP-1).²²⁵ Το iC3b συμβάλλει στην προσκόλληση στο αγγειακό ενδοθήλιο λευκών αιμοσφαιρίων μέσω του β2 integrin CD11b/CD18. Το C5b-9 ενεργοποιεί το NF-kB, αυξάνοντας την έκφραση των μορίων προσκόλλησης των λευκών αιμοσφαιρίων, ενώ διεγείρει τη χημειοταξία των λευκών αιμοσφαιρίων μέσω της έκκρισης MCP-1 και ενδοθηλιακής IL-8. Επιπλέον, το C5b-9 άμεσα μεταβάλλει τον αγγειακό τόνο αναστέλλοντας την ενδοθήλιοεξαρτώμενη χάλαση και ελαττώνοντας τον ενδοθηλιακό κυκλικό γουανόσινο-5'- φωσφορικό οξύ (cGMP). Η μεταβολή της αγγειακής ομοιόστασης και η διέγερση της προσκόλλησης στο αγγειακό ενδοθήλιο των λευκών αιμοσφαιρίων, δυνητικά προκαλεί περιορισμό της ροής αίματος στους ισχαιμικούς ιστούς.

Απομακρυσμένα αποτελέσματα

Στα πλαίσια του ΣΙΕ προκαλούνται τοπικές βλάβες στη θέση της ισχαιμίας, με τα πιο καταστρεπτικά όμως αποτελέσματα να οφείλονται πιθανά σε MODS, που αποτελεί το κύριο αίτιο θανάτου των ασθενών στις μονάδες εντατικής θεραπείας και αναπτύσσεται ως συνέπεια I/E διαφόρων ιστών, όπως του ήπατος, των σκελετικών μυών και του εντέρου.²²⁶⁻²³⁰ Η αναπνευστική ανεπάρκεια, προκαλούμενη από αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και συσσώρευση στις κυψελίδες υγρού πλούσιου σε ΠΜΠ, αποτελεί συχνά τη πρώτη κλινική εκδήλωση MODS, ενώ στα πλαίσια του συνδρόμου είναι δυνατό να εκδηλωθεί δυσλειτουργία ήπατος, μυοκαρδίου, νεφρών, γαστρεντερικού και κεντρικού νευρικού συστήματος.

Τα ΠΜΠ θεωρούνται βασικοί μεσολαβητές της βλάβης και δυσλειτουργίας απομακρυσμένων οργάνων. Χορήγηση ανοσοκατασταλτικών έχει φανεί ότι περιορίζει τη πνευμονική βλάβη μετά από I/E εντέρου, στοιχείο που καταδεικνύει το κεντρικό ρόλο της ανοσολογικής απάντησης^{231,232}. Εντούτοις, η ενεργοποίηση των ΠΜΠ εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως το σύστημα του συμπληρώματος, ο σχηματισμός μορίων προσκόλλησης και η παρουσία ΔΜΟ και κυτοκινών^{233,234}. Έχει φανεί ότι ο αποκλεισμός του καταρράκτη του συμπληρώματος μπορεί να περιορίσει ή να αποτρέψει τις απομακρυσμένες βλάβες²³⁵⁻²³⁷. Διάφορα μόρια προσκόλλησης (όπως P -, E - και του L- Selectin) έχουν αποδειχθεί σημαντικοί μεσολαβητές της βλάβης απομακρυσμένων οργάνων σε ΣΙΕ, ενώ ο αποκλεισμός της P- Selectin έχει φανεί ότι περιορίζει την εναπόθεση συμπληρώματος.²³⁸ Σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη απομακρυσμένων βλαβών παίζει η διακυττάρια σηματοδότηση μέσω κυτοκινών, όπως έχει φανεί για το παράγοντα νέκρωσης όγκων-άλφα (TNFα) σε ΣΙΕ μετά από ισχαιμία σκέλους ή εντέρου. Αξίζει να σημειωθεί ότι στα πλαίσια I/E εντέρου, η βακτηριακή διαμετάθεση προκαλεί την έκκριση TNFα από εντερικά μακρόφαγα.

Οι ΔΜΟ που σχηματίζονται στο ΣΙΕ συμβάλλουν στην εκδήλωση απομακρυσμένων βλαβών, μεταξύ άλλων επάγοντας την έκφραση διαφόρων κυτοκινών.²³⁹ Η ΧΟ αποτελεί βασική πηγή ΔΜΟ και απελευθερώνεται στη συστηματική κυκλοφορία μετά από I/E, προκαλώντας συστηματική παραγωγή ΔΜΟ και απομακρυσμένες βλάβες.^{240,241} Αναστολή της ΧΟ περιορίζει την ενεργοποίηση

ΠΜΠ και το οξειδωτικό stress μετά από εντερική I/E, αναδεικνύοντας έναν πιθανό θεραπευτικό στόχο.²⁴²

3.3 Εκτίμηση των βλαβών ισχαιμίας-επαναιμάτωσης

Η I-E σε εντερικό ιστό δύναται να εκτιμηθεί με τον υπολογισμό αιμοδυναμικών παραμέτρων και διαφόρων προϊόντων που προκύπτουν από τις βλάβες I-E με τη χρήση παθολογοανατομικών και ιστομορφολογικών μεθόδων. Η μέση αρτηριακή πίεση μετράται με τη χρήση καθετήρων στη καρωτίδα ή μηριαία αρτηρία. Η καρδιακή συχνότητα, η εντερική μικροαγγειακή κυκλοφορία και παράμετροι των αερίων αίματος όπως pH, pO₂, pCO₂, HCO₃ και έλλειμμα βάσης, επίσης εκτιμώνται σε πειραματικά μοντέλα I-E εντέρου.²⁴³⁻²⁴⁷

Η λιπιδική υπεροξείδωση αποτελεί έναν συχνά χρησιμοποιούμενο δείκτη για το οξειδωτικό στρές και τη συσχέτιση του με τη κυτταρική βλάβη, ενώ διενεργείται και μέτρηση των βλαβών του DNA και των πρωτεϊνών.²⁴⁸ Η ανίχνευση ελεύθερων ριζών σε βιολογικά συστήματα είναι εξαιρετικά δύσκολη εξαιτίας της υψηλής ταχύτητας αντίδρασης και της χαμηλής τους συγκέντρωσης. Άμεση ανίχνευση ελεύθερων ριζών δύναται να πραγματοποιηθεί με τη μέθοδο του χημειοφθορισμού, της σαλυκυλικής υδροξυλίωσης και του παραμαγνητικού συντονισμού των ηλεκτρονίων. Έμμεση ανίχνευση των ελεύθερων ριζών και κατ'επέκταση των οξειδωτικών βλαβών γίνεται με χρωματομετρικές και φασματοφωτομετρικές μεθόδους που μετρούν ενζυμική δραστηριότητα (GSHPx και GSH-Rd, καταλάση SOD) και/ή συγκέντρωση των τριπεπτιδίων (GSH, GSSG) σε ιστούς, αίμα και άλλα βιολογικά υγρά.²⁴⁹⁻²⁵¹ Για την έμμεση ανίχνευση του NO χρησιμοποιείται μεταξύ άλλων μεθόδων χημειοφθορισμός ή ποσοτικός προσδιορισμός μεταβολιτών του NO, όπως το νιτρώδες και το νιτρικό οξύ.

Έχει δειχθεί πειραματικά ότι το μέγεθος και η συχνότητα της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εντέρου (βασικός ηλεκτρικός ρυθμός) είναι ευαίσθητα στην

ισχαιμία και εμφανίζουν μεταβολές πριν την εμφάνιση ιστολογικών αλλαγών.²⁵² Έχει επίσης φανεί πειραματικά ότι τα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο πλάσμα μπορούν να λειτουργήσουν ως ένας ακόμα δείκτης εντερικής βλάβης.^{253,254} Επιπλέον δύναται να πραγματοποιηθεί προσδιορισμός σε πλάσμα και ούρα των πρωτεϊνών που δεσμεύουν τα εντερικά λιπαρά οξέα και φυσιολογικά εντοπίζονται στον εντερικό βλεννογόνο.²⁵⁵

Οι παθολογοανατομικές βλάβες του εντερικού ιστού μετά από I-E αξιολογούνται με βάση τη διαβάθμιση κατά Chiu και συνεργάτες.²⁵⁵

Βαθμός 0 Τα παρασκευάσματα παρουσιάζουν φυσιολογικές εντερικές λάχνες.

Βαθμός 1 Τα παρασκευάσματα έχουν στην κορυφή των λαχνών μικρή ανόρθωση του επιθηλίου από τη βασική μεμβράνη.

Βαθμός 2 Στα παρασκευάσματα παρατηρείται απόπτωση του επιθηλίου στην κορυφή των λαχνών.

Βαθμός 3 Παρατηρείται απόπτωση του επιθηλίου από την επιφάνεια των λαχνών σε ποσοστό 50-70%.

Βαθμός 4 Τα παρασκευάσματα αυτής της κατηγορίας παρουσιάζουν απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων από τις λάχνες και μερική νέκρωση του βλεννογόνου. Οι βλάβες αυτές είναι απίθανο να χαρακτηριστούν ως αναστρέψιμες.

Βαθμός 5 Τα παρασκευάσματα παρουσιάζουν βλάβες ολικής νέκρωσης του βλεννογόνου με επέκτασή της στους υπόλοιπους χιτώνες.

3.4 Κλινικές εκδηλώσεις ισχαιμίας-επαναιμάτωσης

Το ΣΙΕ περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που κυμαίνονται από παροδικές αρρυθμίες έως και την εμφάνιση MODS. Η απάντηση στην I/E μπορεί να διαφέρει μεταξύ των ατόμων, ενώ συννοσηρότητες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η

υπερχοληστερολαιμία και η υπέρταση αυξάνουν την ευαισθησία και ευπάθεια του οργανισμού.

Μυοκάρδιο

Το μυοκάρδιο είναι δυνατό να παρουσιάσει ποικίλο βαθμό δυσλειτουργίας μετά από επαναιμάτωση. Η συστολική δυσλειτουργία μπορεί να είναι παροδική και πλήρως ή εν μέρει αντιστρέψιμη με το χρόνο, ανάλογα με το βαθμό και τη διάρκεια της ισχαιμίας, αλλά και με την εμφάνιση ή όχι του φαινομένου μη επανακυκλοφορίας. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί ινότροπη ή μηχανική υποστήριξη και να εγκατασταθεί μόνιμη μυοκαρδιακή δυσλειτουργία. Συχνή είναι επίσης η εμφάνιση αρρυθμιών επαναιμάτωσης όπως ο επιταχυνόμενος ιδιοκοιλιακός ρυθμός, οι οποίες οφείλονται στις αλλαγές συγκέντρωσης των ιόντων στα μυοκαρδιακά κύτταρα και συνήθως έχουν καλοήγη χαρακτήρα. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται, περιλαμβάνουν το μικροαγγειακό σπασμό, τη μειωμένη επανασύνθεση ATP, την κυτταροτοξική βλάβη από τους ΔΜΟ, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, και τη διαταραγμένη διακίνηση του ενδοκυτταρίου ασβεστίου που μπορούν να οδηγήσουν σε κυτταρική νέκρωση ή/και απόπτωση.²⁵⁶⁻²⁵⁸

Κεντρικό νευρικό σύστημα

Η βλάβη I/E στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) συμβάλλει στη νοσηρότητα και θνησιμότητα μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αποκατάσταση στενωπής καρωτίδας και μετά από τραύμα κεφαλής και εκδηλώνεται κλινικά ως επιδείνωση της κινητικής, αισθητικής ή γνωστικής λειτουργίας, ενώ μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στο θάνατο. Σε ΣΙΕ του ΚΝΣ παρατηρείται διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, με επακόλουθο εγκεφαλικό οίδημα, αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης και διήθηση του περιβάλλοντα εγκεφαλικού ιστού από λευκά αιμοσφαίρια.²⁵⁹ Τα λευκά αιμοσφαίρια μπορούν να προκαλέσουν περαιτέρω βλάβη του ιστού, κυρίως στη μεταβατική ζώνη, μέσω απελευθέρωσης πρωτεασών και ΔΜΟ. Επιπλέον, παρατηρείται αντιδραστική υπεραίμια που μπορεί να επιδεινώσει το εγκεφαλικό οίδημα λόγω απώλειας της εγκεφαλικής αγγειοδραστικότητας.

ΓΕΣ

Διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως αιμορραγική καταπληξία, στραγγαλισμός του εντέρου καθώς και αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις μπορούν να οδηγήσουν σε ΣΙΕ του ΓΕΣ. Φυσιολογικά, ο εντερικός βλεννογόνιος φραγμός προστατεύει τον υπόλοιπο οργανισμό από το περιεχόμενο του εντερικού αυλού. Μετά από I/E ο φραγμός διασπάται και η εντερική διαπερατότητα αυξάνεται με συνέπεια την εμφάνιση ΒΔ στην πυλαία και συστηματική κυκλοφορία.¹⁶⁵ Επιπλέον προκαλείται περιορισμός της απορροφητικότητας και της κινητικότητας του εντέρου. Η ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος και των λευκών αιμοσφαιρίων από τα βακτήρια και τις ενδοτοξίνες μπορεί εν τέλει να οδηγήσει στην εμφάνιση του MODS.

Σύνδρομο πολυοργανικής δυσλειτουργίας (MODS)

Η πλέον καταστρεπτική συνέπεια στο ΣΙΕ είναι η ανάπτυξη βλαβών και δυσλειτουργίας σε απομακρυσμένα όργανα που σε σοβαρότερες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο. Η πολυοργανική ανεπάρκεια αποτελεί τη κυριότερη αιτία θανάτου στις μονάδες εντατικής θεραπείας, ενώ η θνησιμότητα που σχετίζεται με τη βαρύτητα του συνδρόμου και με τον αριθμό οργάνων που ανεπαρκούν. Οι πνεύμονες είναι τα όργανα που προσβάλλονται συχνότερα στους ασθενείς με MODS.²⁶⁰ Η ανεπάρκεια του αναπνευστικού συστήματος συχνά συνυπάρχει με ηπατική, νεφρική, μυοκαρδιακή, γαστρεντερική και δυσλειτουργία του ΚΝΣ. Το MODS χαρακτηρίζεται από αυξημένη μικροαγγειακή διαπερατότητα, δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και διαταραχή του συστήματος πήξης με δυνητικές συνέπειες τις θρομβώσεις, τις αιμορραγίες, τη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και την ανοσοκαταστολή. Η υψηλή θνητότητα του συνδρόμου αυτού έχει οδηγήσει στην έρευνα για την ανάπτυξη στρατηγικών ώστε να περιοριστούν ή/και να αποτραπούν οι συνέπειές του.

3.5 Θεραπευτική προσέγγιση

Τα τελευταία χρόνια έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας πιθανές μέθοδοι πρόληψης και περιορισμού της έκτασης του ΣΙΕ. Παρ'ότι πολλές θεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν επιδείξει θετικά αποτελέσματα σε πειραματικό επίπεδο, δεν έχουν φανεί αποτελεσματικές σε κλινικό επίπεδο ή δεν έχουν ελεχθεί ακόμα σε κλινικές δοκιμές. Συνεπώς η άμεση και έγκαιρη άρση της ισχαιμίας είναι και παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπευτικής προσέγγισης.

Λευκά αιμοσφαίρια

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που αφορούν τα λευκά αιμοσφαίρια έχουν ως στόχο την αναστολή είτε του σχηματισμού μορίων προσκόλλησης είτε της έκκρισης φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως η λευκοτριένη B₄ (LTB₄), η ισταμίνη, ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF), και ο TNF-α που επιφέρουν την ενεργοποίηση των λευκών αιμοσφαιρίων. Μονοκλωνικά αντισώματα τα οποία στοχεύουν τα μόρια προσκόλλησης των λευκών αιμοσφαιρίων ή/και διαλυτές μορφές τους έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά σε πειραματικό επίπεδο ως προς τη παρεμπόδιση της αλληλεπίδρασης ενδοθηλίου και λευκών αιμοσφαιρίων.²⁵⁸ Διάφορα αντιφλεγμονώδη φάρμακα, όπως τα γλυκοκορτικοειδή και η ασπιρίνη μειώνουν τη την έκφραση των κυτοκινών και τη σύνθεση των μορίων προσκόλλησης.²⁵⁹ Αν και αυτές οι προσεγγίσεις έχουν επιδείξει θετικά αποτελέσματα σε πειραματόζωα, τα δεδομένα ως προς το κλινικό επίπεδο είναι περιορισμένα.²⁶⁰

Αντιοξειδωτικά

Διάφοροι αντιοξειδωτικοί παράγοντες όπως ρεσβερατρόλη, N- ακετυλοκυστεΐνη, αλλοπουρινόλη και βιταμίνη E έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί σε διάφορα πειραματικά πρότυπα, αναδुकνύοντας έναν πιθανό ρόλο για την αντιοξειδωτική θεραπεία στο ΣΙΕ.²⁶¹ Διάφορες κλινικές μελέτες όμως ως προς την αποτελεσματικότητα της αντιοξειδωτικής θεραπείας ήταν διφορούμενα. Συνεπώς,

περισσότερες κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για να αποσαφηνιστεί ο ρόλος των αντιοξειδωτικών παραγόντων στο πλαίσιο του ΣΙΕ.

Αναστολείς συστήματος συμπληρώματος

Η αναστολή της ενεργοποίησης του συστήματος του συμπληρώματος έχει δείξει αποτελεσματικότητα σε ΣΙΕ διαφόρων ζωικών προτύπων. Για παράδειγμα, ένας αναστολέας μετατροπής του παράγοντα C3 χορηγούμενος πειραματικά περιόρισε το μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράγματος.^{262,263} Επιπλέον, σε μια κλινική μελέτη, ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο αντίσωμα, ειδικό για το ανθρώπινο C5 στοιχείο του συμπληρώματος, ελάττωσε σημαντικά την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και των λευκών αιμοσφαιρίων, τη μυοκαρδιακή βλάβη και τις γνωσιακές διαταραχές σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη με τη βοήθεια εξωσωματικής κυκλοφορίας.²⁶⁴

Ισχαιμική προετοιμασία

Ο όρος ισχαιμική προετοιμασία αφορά τη διαλλείπουσα έκθεση των ιστών σε ισχαιμία ή υποξία μικρής διάρκειας, η οποία μπορεί να προσφέρει προστασία από τα βλαβερά αποτελέσματα της Ι-Ε.²⁴⁷ Η αδενοσίνη και η ενεργοποίηση των α¹-αδρενεργικών υποδοχέων, συνβάλλουν αποφασιστικά στη διαδικασία της προσαρμογής μετά από πρόκληση ισχαιμίας, ενεργοποιώντας τις φωσφολιπάσες C ή D που ενεργοποιούν την C πρωτεϊνική κινάση, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στη φωσφορυλίωση των ευαίσθητων στο ATP διαύλων καλίου και στη μετακίνηση της 5'-νουκλεοτιδάσης στην κυτταρική επιφάνεια. Ως συνέπεια αυτών των μεταβολών, αυξάνονται τα κυτταρικά ενεργειακά αποθέματα, ή/και αναστέλλεται η προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων.²⁶⁵

Αντιθρομβίνη III

Η αντιθρομβίνη III αποτελεί έναν ενδογενή αναστολέα της θρομβίνης που επιπλέον προάγει την έκκριση του αγγειοδιασταλτικού παράγοντα προστακυκλίνη από τα

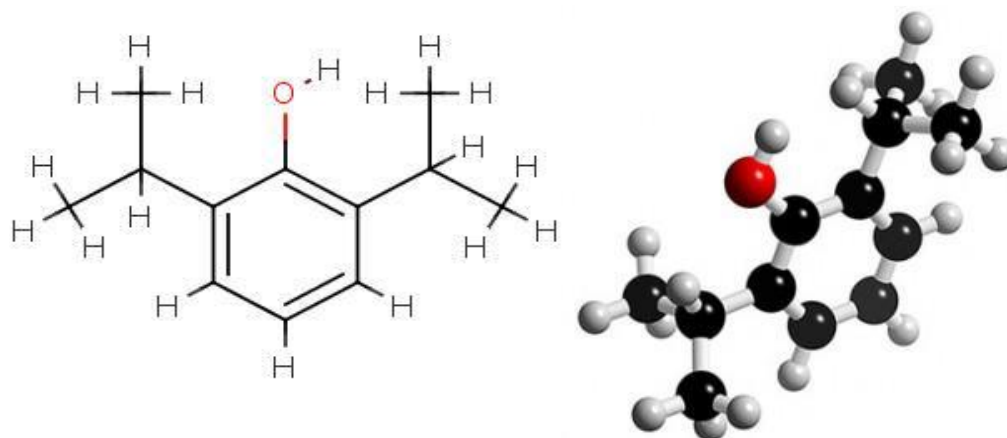
ενδοθηλιακά κύτταρα. Η δράση της ως αναστολέας της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και της ενεργοποίησης των λευκών αιμοσφαιρίων αλλά και η αγγειοδιασταλτική της ιδιότητα οδήγησαν στην υπόθεση ότι μπορεί να αποτελέσει έναν πιθανό θεραπευτικό παράγοντα στο ΣΙΕ. Αυτή η υπόθεση ενισχύεται από πειραματικά δεδομένα που δείχνουν ότι δύναται να καταστείλλει την οξεία φλεγμονώδη αντίδραση και να αποτρέψει την εμφάνιση διάχυτης ενδαγγειακής πήξης στα πλαίσια τραύματος, σήψης ή ενδοτοξιναιμίας. Πράγματι, η χορήγηση αντιθρομβίνης III σε πειραματικά μοντέλα I/E οργάνων όπως οι πνεύμονες και οι νεφροί αποδείχθηκε ότι περιορίζει σημαντικά το βαθμό των ιστικών βλαβών.²⁶⁶⁻²⁶⁸

4. Προποφόλη

Η προποφόλη είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο αναισθητικό φάρμακο, που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στην κλινική πράξη στα τέλη της δεκαετίας του 1980. Πρόκειται για ένα παράγωγο των αλκυλοφαινόλων (2, 6 δισοπροπυλοφαινόλη). Οι αναισθητικές ιδιότητες της προποφόλης διαπιστώθηκαν όταν χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε πειραματόζωα.^{269,270} Η προποφόλη διαπερνά γρήγορα τις βιολογικές μεμβράνες, όπως ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός, φτάνοντας ταχέως στις περιοχές στόχους στον εγκέφαλο με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται ταχέως η αναισθητική της δράση.²⁷⁰ Επιπλέον, γίνεται γρήγορη ανακατανομή από τον εγκέφαλο προς τους άλλους ιστούς και η ανάνηψη από την αναισθησία επιτυγχάνεται σε σύντομο χρονικό διάστημα (αφύπνιση σε διάστημα 5 λεπτών από την χορήγηση 1.5- 2.5 mg/kg που είναι η χρησιμοποιούμενη δόση για την εισαγωγή στην αναισθησία).²⁷¹ Πέραν των πολλαπλών πλεονεκτημάτων της ως αναισθητικός παράγοντας, η προποφόλη διαθέτει και αρκετές μη αναισθητικές ιδιότητες όπως η αναστολή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων²⁷², αντιοξειδωτικές και νευροπροστατευτικές ιδιότητες^{273,274} επίδραση στους υποδοχείς 5-υδροξυτρυπταμίνης τύπου 3²⁷⁵, καθώς και επίδραση και ενεργοποίηση του συμπλέγματος του γ-αμινοβουτυρικού οξέος.²⁷⁶

4.1 Χημική δομή - Μηχανισμός δράσης - Δοσολογία

Ο μηχανισμός επίτευξης γενικής αναισθησίας με τη προποφόλη θεωρείται ότι σχετίζεται με την ιδιότητα του φαρμάκου να επιτείνει την κατασταλτική δράση του γ-αμινοβουτυρικού οξέος στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η προποφόλη αποτελείται από έναν φαινολικό δακτύλιο με δύο προσκολλημένες ομάδες ισοπροπυλενίου (Εικόνα 2).



Σχήμα 5: Δομή της προποφόλης

Η έναρξη, η ισχύ και τα χαρακτηριστικά της αφύπνισης επηρεάζονται από αλλαγές στο μήκος της πλευρικής αλυσίδας. Η προποφόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη για εισαγωγή και διατήρηση της αναισθησίας καθώς και για καταστολή από την ενδοφλέβια οδό.²⁷⁷ Η αποτελεσματική δόση εισαγωγής σε αναισθησία με

προποφόλη 1% υπολογίζεται ότι είναι 2.0- 2.5 mg/kg βάρους σώματος ενδοφλεβίως σε υγιείς ενήλικες, ενώ απαιτείται μείωση της δόσης της επί χορήγησης προναρκώσεως με βενζοδιαζεπίνες και οπιοειδή. Σε άτομα άνω των 60 ετών, η δόση μειώνεται σε 1.5 mg/kg βάρους σώματος.²⁷⁸ Οι παιδιατρικοί ασθενείς έχουν συντομότερο χρόνο ανακατανομής και συνεπώς η δόση αυξάνεται κατά 1.5 φορά.²⁷⁹

Για τη διατήρηση της αναισθησίας χρησιμοποιείται η χορήγηση εφάπαξ δόσεων και η συνεχής έγχυση. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση εφάπαξ δόσεων προποφόλης οδηγεί σε κυμαινόμενες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα, γεγονός που πέραν του αυξημένου ποσού του φαρμάκου που πρέπει να χορηγείται, αυξάνει τις πιθανότητες επιπλοκών όπως υπόταση και αναπνευστική καταστολή.²⁸⁰ Η συνεχής έγχυση προποφόλης έχει ως αποτέλεσμα σταθερότερη συγκέντρωση της, μείωση της ποσότητας φαρμάκου που χορηγείται, καλύτερο έλεγχο του βάθους της αναισθησίας και ηπιότερη περίοδο αφύπνισης. Συνεπώς μειώνεται η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και επιτυγχάνεται ευκολότερα η επιθυμητή αιμοδυναμική σταθερότητα.²⁸¹ Αυτό καθίσταται ιδιαίτερα σημαντικό σε ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι είναι πιο επιρρεπείς σε υπερβολική υποτασική απάντηση.²⁸¹

Ο απαιτούμενος ρυθμός χορήγησης της προποφόλης για διατήρηση γενικής αναισθησίας είναι 80-150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.²⁷⁸ Οπιοειδή, πρωτοξείδιο ή/και πτητικά αναισθητικά δύνανται να χορηγηθούν μαζί με την προποφόλη. Προκειμένου να επιτευχθεί καταστολή με διατήρηση συνείδησης, η προποφόλη χορηγείται σε δόση 10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ είτε μόνη, είτε σε συνδυασμό με ένα οπιοειδές.²⁸² Ολική ενδοφλέβια αναισθησία σχετίζεται συνήθως με τη συγχορήγηση προποφόλης με κάποιο οπιοειδές,²⁸² ενώ η διακοπή της χορήγησης του οπιοειδούς 10-20 λεπτά πριν τη διακοπή χορήγησης της προποφόλης διατηρεί τη χαρακτηριστική γρήγορη και ήπια αφύπνιση.²⁸³

4.2 Φαρμακοκινητική

Η προποφόλη κατανέμεται γρήγορα από το αίμα στους ιστούς, μεταβολίζεται ταχέως και απελευθερώνεται αργά από τα περιφερικά διαμερίσματα στο αίμα. Πρόκειται για

έναν λιπόφιλο παράγοντα που εμφανίζει ταχεία έναρξη δράσης λόγω της ευκολίας με την οποία διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η υψηλή κάθαρση με το μεταβολισμό καθώς και η ταχεία ανακατανομή του φαρμάκου συμβάλλουν στην ταχεία μείωση των επιπέδων της στο πλάσμα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 3-12 ώρες και προκαλείται από την αργή επιστροφή του φαρμάκου από τα περιφερικά διαμερίσματα.²⁸⁴ Ο ταχείας κατανομής χρόνος ημίσειας ζωής που αντιπροσωπεύει την κατανομή του φαρμάκου από το αίμα στους ιστούς είναι 2-4 λεπτά ενώ ο βραδείας κατανομής χρόνος ημίσειας ζωής είναι 20-64 λεπτά και οφείλεται στη μεταβολική κάθαρση της προποφόλης από το αίμα.²⁷⁷

Ένα χαρακτηριστικό της προποφόλης που αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα της είναι η ταχεία αφύπνιση από την αναισθησία.²⁸⁵ Ο ταχύτερος χρόνος αφύπνισης που έχει αναφερθεί είναι 5 λεπτά²⁸⁵ και προσεγγίζει αυτόν των πτητικών αναισθητικών.²⁸⁶ Η αναισθησία που προκαλείται από προποφόλη συνοδεύεται λιγότερο συχνά από ναυτία, έμετο, τρόμο και κατάθλιψη.²⁸⁷ Η κάθαρση της προποφόλης επιτυγχάνεται στο ήπαρ, όπου μεταβολίζεται σε 4 ανενεργούς γλυκουρινικούς και θεικούς μεταβολίτες και στη συνέχεια αποβάλλεται στα ούρα.²⁸⁸ Η φαρμακοκινητική της δεν επηρεάζεται από το φύλο, την ηπατική ή νεφρική λειτουργία.²⁸⁹ Η δόση της προποφόλης πρέπει να προσαρμόζεται κατά τη συγχορήγηση διαφόρων φαρμάκων όπως της φεντανύλης ή του πρωτοξειδίου του αζώτου.²⁹⁰

4.3 Φαρμακοδυναμική

Η προποφόλη ασκεί σημαντικές επιδράσεις σε συστήματα όπως το κεντρικό νευρικό, το αναπνευστικό και το καρδιαγγειακό. Η παράλληλη χορήγηση βενζοδιαζεπινών, βαρβιτουρικών και οπιοειδών οδηγεί σε ταχεία ύπνωση.²⁹¹ Η αναισθησία επιτυγχάνεται μέσω της δράσης της προποφόλης στην α-υποομάδα των υποδοχέων του γ-αμινοβουτυρικού οξέος στον εγκέφαλο.²⁹² Η χορήγηση της οδηγεί στη μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής κατά 50% με ταυτόχρονη μείωση της

ενδοκράνιας πίεσης.²⁹¹ Αυτή η μείωση στην εγκεφαλική αιματική ροή αφορά κυρίως περιοχές που είναι υπεύθυνες για τη συνείδηση, τις συνεργικές πράξεις και τον έλεγχο του αυτόνομου συστήματος, δηλαδή τον μέσο θάλαμο, το σφηνοειδές λοβίο του ινιακού λοβού του εγκεφάλου, το προσφηνοειδές λοβίο, τις οπίσθιες υπερμεσολόβιες και τις πρόσθιες έλικες καθώς και τη δεξιά γωνιώδη έλικα.²⁹³ Οι ανάγκες του εγκεφάλου σε οξυγόνο μειώνονται κατά 18-36% ενώ διατηρείται η εγκεφαλική αυτορρύθμιση.²⁹⁴ Η μείωση των αγγειακών αντιστάσεων μπορεί να οδηγήσει σε υπόταση, η οποία είναι και η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου. Η προποφόλη ασκεί επίσης αρνητική ινότροπη δράση ενώ μπορεί να παρατηρηθεί βραδυκαρδία λόγω της επίδρασης του φαρμάκου στα κυκλώματα αγωγιμότητας ή στο αυτόνομο νευρικό σύστημα.²⁹¹ Η υποτασική επίδραση της προποφόλης επιτείνεται σε ταυτόχρονη ύπαρξη υποογκαιμίας καθώς και σε παράλληλη χορήγηση οπιοειδών.

Ο κατά λεπτό όγκος αερισμού και η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα επηρεάζονται από τη δόση της προποφόλης.²⁹⁵ Η προποφόλη και τα οπιοειδή οδηγούν αμφότερα σε καταστολή του αναπνευστικού συστήματος, οπότε η συγχορήγηση τους πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω της πιθανότητας πρόκλησης αναπνευστικής καταστολής και άπνοιας.²⁹⁶ Η προποφόλη καταργεί τα φαρυγγικά αντανακλαστικά και μειώνει τον τόνο των μασητήρων μυών με αποτέλεσμα να διευκολύνεται η διασωλήνωση.²⁹⁷ Η χορήγηση προποφόλης δεν επηρεάζει τη λειτουργία του ήπατος και τον φλοιοεπινεφριδιακό άξονα.²⁹⁸

4.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της προποφόλης είναι ο πόνος στο σημείο έγχυσης (31% των ασθενών).²⁹¹ Η υπόταση είναι επίσης μια συχνή και δυνητικά σοβαρή παρενέργεια της προποφόλης, συνήθως όμως είναι παροδική και ανταποκρίνεται στη μείωση του ρυθμού χορήγησής της. Βραδυκαρδία και αναπνευστική καταστολή μπορούν επίσης να παρατηρηθούν. Επιπλέον έχουν αναφερθεί μυοκλονίες, τρόμος, λόξυγκας και παραισθήσεις. Περιστατικά αναφυλακτικών αντιδράσεων μετά από χορήγηση προποφόλης έχουν επίσης

αναφερθεί, είναι όμως δύσκολο να διευκρινιστεί εάν οφείλονται στην προποφόλη ή στον λιπώδη φορέα.²⁹⁹ Κάποιες πιο σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι η πρόκληση ναυτίας, εμέτου καθώς και πράσινη χρώση των ούρων. Επιπλέον έχουν αναφερθεί περιστατικά κατάχρησης και εξάρτησης από την προποφόλη που όμως δεν αφορούν ασθενείς που λαμβάνουν προποφόλη για καταστολή ή αναισθησία.³⁰⁰

Σε παιδιά που λαμβάνουν καταστολή ενώ βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό για θεραπεία της λαρυγγοτραχειοβροχίτιδας καθώς και σε άλλες περιπτώσεις όπου απαιτείται μακράς διάρκειας χορήγηση προποφόλης έχουν αναφερθεί περιστατικά θανατηφόρας μεταβολικής οξέωσης, που είναι ένα από τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου έγχυσης προποφόλης. Τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του συνδρόμου που παρατηρήθηκε αρχικά σε βαρέως πάσχοντα παιδιά μετά από μακροχρόνια χορήγηση προποφόλης, είναι η νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια και η ραβδομυόλυση.³⁰¹

4.5 Προποφόλη και οξειδωτικό stress

Η δομή της προποφόλης προσομοιάζει αυτή της α-τοκοφερόλης (βιταμίνη E), ενός φυσικού αντιοξειδωτικού παράγοντα, ως προς το φαινολικό υδροξυλικό δακτύλιο. Όπως έχει δείχθει σε in vivo και σε in vitro μελέτες, η αντιοξειδωτική δράση της προποφόλης ασκείται μέσω της φαινολικής χημικής της δομής.³⁰² Η προποφόλη έχει βρεθεί ότι περιορίζει τη λιπιδική υπεροξειδωση σε διάφορα πειραματικά μοντέλα, ότι προστατεύει από το οξειδωτικό stress και ότι βελτιώνει την αντιοξειδωτική ικανότητα του ανθρώπινου πλάσματος.³⁰³ Έχει φανεί ότι η προποφόλη αντιδρά με οξειδωτικές ρίζες οδηγώντας στη δημιουργία μιας φαινοξυλικής ρίζας και έτσι χαρακτηρίζεται «καθαριστής» οξειδωτικών ριζών.³⁰⁴ Επιπλέον, η προποφόλη προστατεύει τα αστρογλοιακά κύτταρα από την κυτταροτοξικότητα των οξειδωτικών ριζών και από την απόπτωση, μέσω της ενεργοποίησης του «μονοπατιού» της αιμοξυγενάσης.³⁰⁵ Σε ένα πειραματικό μοντέλο πρόκλησης εγκεφαλικού επεισοδίου, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση της χορήγησης προποφόλης με την επιβίωση των εγκεφαλικών κυττάρων και τη νευρολογική έκβαση.³⁰⁶

Ο NFκB είναι ένας βασικός μεταγραφικός παράγοντας που κατέχει καίρια θέση στη παθοφυσιολογία του οξειδωτικού stress και της φλεγμονώδους απάντησης που ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας/επαναιμάτωσης. Έχει δειχθεί ότι η αναισθησία με ενδοφλέβια προποφόλη κατά τη διάρκεια υπερνεφρικού αορτικού αποκλεισμού, μειώνει την έκφραση του NFκB κατά την ισχαιμία/επαναιμάτωση και ως αποτέλεσμα μειώνεται η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ελευθέρων ριζών οξυγόνου.³⁰⁷

Η σύνθεση του NO απαιτεί τη συμμετοχή της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide synthase, NOS), που ανευρίσκεται σε δύο ισομορφές στα ενδοθηλιακά κύτταρα: την ενδοθηλιακή NOS (eNOS), η οποία εκφράζεται συνεχώς, και μια επαγωγίμη μορφή (inducible iNOS) που εκφράζεται κυρίως από τους διαμεσολαβητές της φλεγμονής. Η δραστηριότητα της iNOS οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις NO, το οποίο μετατρέπεται σε ρίζες υπεροξειδίου σε ταυτόχρονη παρουσία ελευθέρων ριζών οξυγόνου.³⁰⁸ Θεωρείται ότι η προποφόλη τροποποιεί τη λειτουργικότητα και των 2 ισομορφών του ενζύμου, αυξάνοντας τη βασική παραγωγή του NO, αλλά και ασκώντας άμεση ανασταλτική επίδραση στην iNOS, ειδικά όταν η παραγωγή διεγείρεται από την ενδοτοξίνη.^{308,309} Επιπλέον, έχει δειχθεί μια μείωση των προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών σε χειρουργικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε προποφόλη.³⁰⁸ Φαίνεται λοιπόν ότι η προποφόλη διεγείρει τις ευεργετικές λειτουργίες του NO, όπως την αγγειοδιαστολή ή την αναστολή της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων, ενώ αναστέλλει τις βλαπτικές επιδράσεις των μεσολαβητών του (αγγειοσύσπαση, κυτταροτοξικότητα κ.τ.λ).

5. Καρδιακή ανακοπή και καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση

5.1 Ιστορική αναδρομή

Ως όρος, η «καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση» (ΚΑΑ) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά πριν από 50 περίπου χρόνια. Εντούτοις, η εφαρμογή της ΚΑΑ συναντάται σε διάφορους αρχαίους πολιτισμούς. Η πρώτη απεικόνιση ΚΑΑ εμφανίζεται σε σπηλαιογραφίες των Μάγιας και των Ίνκας, οι οποίες χρονολογούνται περί το 3000 π.Χ. και αναπαριστούν την εμφύσηση καπνού στο ορθό θύματος καρδιακής ανακοπής (ΚΑ). Μια ακόμα καταγραφή ΚΑΑ συναντάμε στην αιγυπτιακή μυθολογία, όπου η Θεά Ίσιδα επαναφέρει στη ζωή τον Θεο Όσιρις, εκπνέοντας μέσα στο στόμα του.³¹⁰ Επιπλέον, αναφορά ΚΑΑ απαντάται και στη Βίβλο, και συγκεκριμένα ο Προφήτης Ελισσαίος, γύρω στο 800 π.Χ. επανάφερε στη ζωή ένα αγόρι, εφαρμόζοντας εμφύσηση αέρα στόμα με στόμα.³¹¹



Εικόνα 2. Ο Προφήτης Ελισσαίος επαναφέρει στη ζωή ένα παιδί.

Το 1000 μ.Χ έχουμε τη πρώτη αναφορά διενέργειας ενδοτραχειακής διασωλήνωσης με σκοπό τον αερισμό των πνευμόνων από τον Αβικέννα στο σύγγραμμα «Liber Canonis», ενώ ο Παράκελσος το 1530 περιγράφει αναζωογόνηση με αερισμό θετικών πιέσεων με την εφαρμογή σωλήνων στο στόμα ενός ασθενούς. Ο Ανδρέας Βεσάλιος το 1543, στο σύγγραμμά του «De humani corporis fabrica» περιγράφει την αναζωογόνηση ενός ζώου με εμφύσηση αέρα μέσω ενός σωλήνα. Το διάστημα ανάμεσα σε 1500 και 1800 εφαρμοζόταν η εμφύσηση αέρα με φουσερό από τζάκι στα θύματα ανακοπής. Το 1770 εμφανίζεται η τεχνική κρεμάσματος από τα πόδια, με ταυτόχρονη άσκηση πίεσης στο θώρακα των θυμάτων κατά τη φάση της εκπνοής. Το 1773 έχουμε αναφορά για τη «τεχνική του βαρελιού», κατά την οποία τα θύματα τοποθετούνταν σε ένα βαρέλι με παράλληλη μετακίνηση εμπρός-πίσω ώστε να εισέλθει και να εξέλθει αέρας στους πνεύμονές. Το 1803 στη Ρωσία εφαρμοζόταν η κάλυψη των ασθενών με χιόνι από τη μέση και κάτω με παράλληλη ρίψη ύδατος στον θώρακα και τη κεφαλή, αποσκοπώντας στη μείωση των μεταβολικών αναγκών τους.³¹²



Εικόνα 3. Εμφύσηση αέρα με φουσερό από τζάκι σε θύμα ανακοπής.

Το 1880 ο Kite δημοσίευσε την εργασία του με τίτλο «Προσέγγιση στην ανάνηψη από αιφνίδιο θάνατο», όπου περιέγραψε 125 επιτυχημένες και 317 ανεπιτυχείς αναζωογονήσεις.³¹³ Την ίδια περίοδο αναφέρεται η πρώτη -αποτυχημένη- προσπάθεια αναζωογόνησης με χειρισμούς δίκην «μασάζ» σε κλειστό θώρακα ασθενούς από τον Niehaus. Ο Elam το 1954 και ο Safar το 1958 περιέγραψαν την αναζωογόνηση στόμα-με-στόμα ενώ ο Kouwenhoven το 1960 ανέφερε την επιτυχημένη εφαρμογή καρδιακού «μασάζ» σε κλειστό θώρακα, τεχνική στην οποία στηρίζεται η ΚΑΑ έως και τη σημερινή εποχή.^{314,315} Ο Zoll περιέγραψε τον πρώτο επιτυχημένο απινιδισμό με την χρήση ηλεκτροδίων στο θώρακα το 1955, ενώ ο Lown το 1962 απέδειξε ότι το συνεχές ρεύμα ήταν πιο αποτελεσματικό από το εναλλασσόμενο.^{316,317} Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association- AHA) για πρώτη φορά θέσπισε αλγόριθμους για την αναζωογόνηση το 1973, ενώ το 1989 ιδρύθηκε το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης (European Resuscitation Council- ERC). Στις αρχές της δεκαετίας του 1990 άρχισε να επικρατεί η λογική της ενιαίας θεραπευτικής προσέγγισης των θυμάτων ΚΑ με τη περιγραφή της «Αλυσίδας της Επιβίωσης».³¹⁸ Από το 2000 και μετά η AHA και το ERC δημοσιεύουν κατευθυντήριες οδηγίες για την αναζωογόνηση κάθε 5 έτη.



Εικόνα 4. Η αλυσίδα της επιβίωσης.

5.2 Επιδημιολογία

Η ΚΑ αποτελεί μείζον υγειονομικό πρόβλημα. Ετησίως αναφέρονται 350.000-700.000 περιπτώσεις ΚΑ στον Ευρωπαϊκό χώρο, εντός και εκτός νοσοκομείου.³¹⁹ Σύμφωνα με τις επιδημιολογικές καταγραφές, η εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή έχει επίπτωση 38 πολίτες ανά 100.000 πληθυσμού, ενώ η πρόγνωση σε αυτούς τους ασθενείς εξακολουθεί να χαρακτηρίζεται ως δυσμενής παρά τις εντατικές προσπάθειες διεθνών οργανισμών τα τελευταία χρόνια.³²⁰ Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι η επιβίωση σε ενδονοσοκομειακή ανακοπή είναι περίπου 20%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό σε εξωνοσοκομειακή ανακοπή είναι περίπου 10%.³²¹ Τα ποσοστά αυτά δε παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές σε σχέση με τα αντίστοιχα καταγεγραμμένα ποσοστά προ 50ετίας.

Η πρόγνωση των θύματων ΚΑ έχει άμεση συσχέτιση με τον αρχικό υποκείμενο καρδιακό ρυθμό κατά την άφιξη των διασωστών. Οι πιθανότητες επαναφοράς της αυτόματης κυκλοφορίας και επιβίωσης έως την έξοδο από το νοσοκομείο μειώνονται όταν ο αρχικός ρυθμός που καταγράφεται είναι η ασυστολία.³²² Η κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) ως αρχικός ρυθμός παρατηρείται στο 25–30% των θυμάτων εξωνοσοκομειακής ΚΑ στην Ευρώπη. Κατά την έναρξη της εξωνοσοκομειακής ΚΑ το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν ΚΜ είναι υψηλότερο (περίπου 60%), όμως η χρονική καθυστέρηση έως την άφιξη των διασωστών και την πρώτη ανάλυση ρυθμού, έχει πλέον επέλθει εκφύλιση σε ασυστολία.³²³ Ενώ το ποσοστό επιβίωσης έως την έξοδο από το νοσοκομείο για τα θύματα εξωνοσοκομειακής ΚΑ είναι περίπου 10% για όλους τους υποκείμενους ρυθμούς, για την ΚΜ το ποσοστό αυτό διπλασιάζεται.³²⁴ Ωστόσο, ακόμα και αν επέλθει επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας, η μακροπρόθεσμη επιβίωση και η μετέπειτα ποιότητα ζωής δεν έχουν διασφαλιστεί. Περίπου το 80% των ασθενών που επιβιώνουν αρχικά από ΚΑ παραμένει σε κώμα, ενώ από αυτούς περίπου το 40% παραμένει σε φυτική κατάσταση και το 80% αποβιώνει μέσα σε διάστημα ενός έτους. Η πλήρης αποκατάσταση των εγκεφαλικών λειτουργιών είναι σπάνια.³²⁵

5.3 Φυσιολογία

Η ΚΑ είναι η κατάσταση όπου απουσιάζει η αυτόματη κυκλοφορία. Κατά τη διάρκειά της, παύεται η παροχή οξυγόνου στη καρδιά και στα υπόλοιπα όργανα, με συνέπεια τη σοβαρή κυτταρική βλάβη. Συνεπώς, οι παρεμβάσεις που απαιτούνται πρέπει να γίνουν άμεσα, καθώς η παρατεταμένη διακοπή της κυκλοφορίας θα έχει ως αποτέλεσμα ανεπανόρθωτες βλάβες στα διάφορα όργανα. Η εφαρμογή ΚΑΑ στοχεύει στη παροχή οξυγονωμένου αίματος προς τα ζωτικά όργανα, ενώ με την αποσυμπίεση του θωρακικού τοιχώματος επιτρέπεται η επιστροφή φλεβικού αίματος στην καρδιά, υποκαθιστώντας με αυτό τον τρόπο τη φυσιολογική κυκλοφορία.³²⁶

Ο μηχανισμός πρόκλησης αιματική ροή προς τα ζωτικά όργανα δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως και αποτελεί πεδίο έρευνας. Οι επικρατέστερες θεωρίες ως προς αυτόν το μηχανισμό είναι δύο: η «θεωρία της καρδιακής αντλίας» και η «θεωρία της θωρακικής αντλίας». Σύμφωνα με τη «θεωρία της καρδιακής αντλίας», η κυκλοφορία του αίματος προκύπτει μέσω μιας κλίσης πίεσης μεταξύ της αριστερής κοιλίας και της αορτής (και, αντίστοιχα, της δεξιάς κοιλίας και της πνευμονικής) που δημιουργείται με την άμεση συμπίεση των κοιλιών της καρδιάς μεταξύ του στέρνου και της σπονδυλικής στήλης. Η κλίση πίεσης αυτή προκαλεί το κλείσιμο των κολποκοιλιακών βαλβίδων και τη προώθηση του αίματος από τις κοιλίες προς την περιφέρεια. Η πλήρωση των κοιλιών συμβαίνει κατά τη θωρακική αποσυμπίεση.³¹⁵ Η «θεωρία της θωρακικής αντλίας» υποστηρίζει ότι η αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης κατά τη ΚΑΑ είναι αυτή που εξωθεί το αίμα προς την συστηματική κυκλοφορία. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με αυτή τη θεωρία οι θωρακικές συμπίεσεις προκαλούν προώθηση του αίματος μέσω οξείας αύξησης της ενδοθωρακικής πίεσης (5-25 mmHg), με ομοιόμορφη κατανομή αυτής της πίεσης στους κόλπους, στις κοιλίες και στις ενδοθωρακικές αγγειακές δομές, ενώ οι βαλβίδες των φλεβών αποτρέπουν την παλινδρόμηση αίματος από τις δεξιές κοιλότητες προς τις συστηματικές φλέβες. Συνεπώς, η καρδιά δε λειτουργεί σαν αντλία αλλά το αίμα απλά διακινείται μέσω

αυτής, ενώ οι κολποκοιλιακές βαλβίδες παραμένουν ανοιχτές κατά τη φάση της συμπίεσης.³¹⁵

Δύο κλινικές μελέτες στις οποίες πραγματοποιήθηκε διαθωρακικό ήχοκαρδιογράφημα κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ παρείχαν ευρήματα που υποστήριζαν τη «θεωρία της θωρακικής αντλίας», ενώ δύο μεταγενέστερες μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε διοισοφάγειο ήχοκαρδιογράφημα παρείχαν ενδείξεις υπέρ της «θεωρίας της καρδιακής αντλίας», καθώς έδειξαν ότι η μιτροειδής έκλεινε κατά τη θωρακική συμπίεση και άνοιγε κατά τη θωρακική αποσυμπίεση, ενώ ο όγκος των κοιλιών μειωνόταν κατά τη θωρακική συμπίεση.^{327,328} Μια άλλη μελέτη με μέγεθος δείγματος 17 περιπτώσεις ΚΑ, έδειξε ότι ο μηχανισμός πρόκλησης ροής αίματος κατά την ΚΑΑ δεν είναι πάντα ο ίδιος.³²⁹ Οι ερευνητές μελέτησαν την ροή αίματος δια της μιτροειδούς βαλβίδας καθώς και τη ροή στις πνευμονικές φλέβες. Στους 5 από τους 17 ασθενείς παρατηρήθηκε σύγκλιση της μιτροειδούς βαλβίδας κατά τη φάση της θωρακικής συμπίεσης, με ταυτόχρονη προώθηση αίματος προς τη περιφέρεια, ευρήματα που συμφωνούν με τη «θεωρία της καρδιακής αντλίας». Στους υπόλοιπους 12 ασθενείς όμως, η μιτροειδής δεν έκλεινε κατά τη θωρακική συμπίεση και αποσυμπίεση, ενώ η μέγιστη διαμιτροειδική ροή αίματος παρατηρήθηκε κατά τη φάση της θωρακικής συμπίεσης. Σε 8 από τους 12 αυτούς ασθενείς η ροή αίματος από τον αριστερό κόλπο προς την αριστερή κοιλία κατά τη φάση της θωρακικής συμπίεσης συνυπήρχε και με ροή αίματος από τις πνευμονικές φλέβες προς τον αριστερό κόλπο, ευρήματα που συμφωνούν με τη «θεωρία της θωρακικής αντλίας». Ωστόσο, στους υπόλοιπους 4 ασθενείς, η ροή αίματος προς τα προσω δια της μιτροειδούς βαλβίδας στην αριστερή κοιλία κατά τη θωρακική συμπίεση συνοδεύτηκε από παλίνδρομη ροή στις πνευμονικές φλέβες, αναγκάζοντας έτσι τους ερευνητές να προτείνουν και τη «θεωρία της αντλίας του αριστερού κόλπου», σύμφωνα με την οποία ο κύριος στόχος κατά τις θωρακικές συμπίεσεις δεν είναι η αριστερή κοιλία αλλά ο αριστερός κόλπος.

Η φάση της θωρακικής συμπίεσης ακολουθείται από τη φάση της αποσυμπίεσης. Η επαναφορά στην αρχική του θέση του θωρακικού τοιχώματος οδηγεί στη μείωση της ενδοθωρακικής πίεσης σε τιμές χαμηλότερες από την ατμοσφαιρική πίεση (περίπου -5 mmHg), με αποτέλεσμα την άντληση του αίματος από το περιφερικό φλεβικό δίκτυο, συμβάλλοντας έτσι στη φλεβική επαναφορά στο θώρακα.³³⁰ Η θωρακική αποσυμπίεση

έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς η όσο δυνατόν καλύτερη πλήρωση της καρδιάς με αίμα επιτρέπει τη προώθηση μεγαλύτερης ποσότητας αίματος προς την περιφέρεια κατά την επόμενη θωρακική συμπίεση. Επιπλέον, η αιμάτωση του μυοκαρδίου από τα στεφανιαία αγγεία συμβαίνει κατά τη φάση της αποσυμπίεσης. Όμως, κάθε θωρακική συμπίεση, εκτός από τη προώθηση αίματος στη περιφέρεια, προκαλεί και την έξοδο αέρα από τους πνεύμονες, ενώ αντίστοιχα κατά την αποσυμπίεση η υποατμοσφαιρική ενδοθωρακική πίεση δεν οδηγεί μόνο σε φλεβική επαναφορά αλλά και σε εισροή αέρα στους πνεύμονες, σε μια προσπάθεια εξίσωσης της ενδοθωρακικής πίεσης με την ατμοσφαιρική. Έτσι, μεγάλο μέρος από το «αιμοδυναμικό κέρδος» που προκύπτει από το μηχανισμό αντλίας που περιεγράφηκε παραπάνω, χάνεται λόγω της παθητικής εισόδου αέρα στον θώρακα.³³⁰ Ως αποτέλεσμα, με τη συμβατική ΚΑΑ δεν επιτυγχάνεται ικανοποιητική άρδευση των διαφόρων ζωτικών οργάνων. Συγκεκριμένα, ακόμη και με την εφαρμογή τεχνικά άρτιας ΚΑΑ επιτυγχάνεται παροχή στο 25–40% της φυσιολογικής καρδιακής παροχής.³³¹ Μια μελέτη σε αρουραίους έδειξε ότι παρά την ιδανική εφαρμογή συμβατικής ΚΑΑ η ροή αίματος στα ζωτικά όργανα ήταν μικρή σε σχέση με τη ροή κατά την αυτόματη κυκλοφορία ($27 \pm 16,6\%$ στον εγκέφαλο, $17,5 \pm 7,8\%$ στην καρδιά και μόλις $4,3 \pm 3,5\%$ στους νεφρούς).³³¹ Ποικίλες συσκευές έχουν αναπτυχθεί ώστε να βελτιωθεί η άρδευση των ζωτικών οργάνων κατά την εφαρμογή ΚΑΑ και συνεπώς η πρόγνωση των ασθενών.³³²

Η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων (ΠΠΣΑ) είναι η πίεση που καθορίζει την αιμάτωση του μυοκαρδίου τόσο κατά την αυτόματη κυκλοφορία όσο και κατά την ΚΑΑ. Η άρδευση του μυοκαρδίου φυσιολογικά γίνεται κυρίως κατά τη διαστολή. Κατά την εφαρμογή ΚΑΑ η διαστολή αντιστοιχεί στη φάση της θωρακικής αποσυμπίεσης και η ΠΠΣΣ ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ της πίεσης της αορτής και της πίεσης του δεξιού κόλπου κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης.³³³ Η ικανοποιητική ΠΠΣΣ είναι εξόχως σημαντική για την έκβαση της ΚΑΑ, καθώς έχειδειχθεί ότι αποτελεί το μοναδικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την επίτευξη επαναφοράς αυτόματης κυκλοφορίας και επομένως επιτυχούς αναζωογόνησης. Η επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας αλλά και η επιβίωση μετά από ΚΑ, έχουν συσχετιστεί με επίπεδα ΠΠΣΑ πάνω από 15 mmHg σε κλινικές μελέτες και πάνω από 25 mmHg σε πειραματικές.³³⁴

Οι πιθανοί υποκείμενοι ρυθμοί σε μια ΚΑ είναι τέσσερις: η άσφυγμη κοιλιακή ταχυκαρδία, η κοιλιακή μαρμαρυγή, η ασυστολία και η άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα. Οι δύο πρώτοι αποτελούν τη κατηγορία των απινιδώσιμων ρυθμών καθώς η αντιμετώπισή τους απαιτεί τη χορήγηση απινίδωσης, ενώ οι άλλοι δυο ονομάζονται μη απινιδώσιμοι, καθώς η απινίδωση δεν ενδείκνυται σε αυτούς. Το κυρίως χρησιμοποιούμενο φάρμακο κατά τη ΚΑΑ είναι η αδρεναλίνη, με ένδειξη για χορήγηση τόσο σε απινιδώσιμους, όσο και σε μη απινιδώσιμους ρυθμούς. Μέσω της α-αδρενεργικής της δράσης οδηγεί σε συστηματική αγγειοσύσπαση και επακόλουθη αύξηση της ΠΠΣΑ, ευοδώνοντας έτσι την άρδευση του μυοκαρδίου.³³⁵ Εντούτοις, σε καμία κλινική μελέτη δεν έχει δειχθεί αύξηση της επιβίωσης με τη χρήση αδρεναλίνης στη ΚΑ, ενώ η β-αδρενεργική της δράση προκαλεί αυξημένες ανάγκες για οξυγόνο στο ήδη ισχαιμικό μυοκάρδιο.³³⁶

Σχετικά με τους απινιδώσιμους ρυθμούς, οι Weisfeldt και Becker διατύπωσαν το μοντέλο των τριών χρονικών φάσεων, με βάση το οποίο η βέλτιστη θεραπεία εξαρτάται χρονικό διάστημα που έχει παρέλθει από την εμφάνιση της ΚΑ.³³⁷ Οι τρεις αυτές φάσεις είναι η ηλεκτρική, η κυκλοφορική και η μεταβολική. Η ηλεκτρική φάση αρχίζει με την εγκατάσταση της ΚΑ και διαρκεί έως και το 4ο λεπτό, αφορά διαταραχή στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς και απαιτεί άμεσα απινιδισμό. Ο απινιδισμός είναι η διέλευση διαμέσου του μυοκαρδίου ηλεκτρικού ρεύματος ικανής ενέργειας ώστε να εκπολώσει κρίσιμη μάζα καρδιακού μυός, δίνοντας την ευκαρία σε κάποιο βηματοδοτικό κέντρο της καρδιάς να αναλάβει και να παρέλθει έτσι η παθολογική ηλεκτρική δραστηριότητα που οδήγησε στη ΚΑ.³³⁸ Ο απινιδισμός αποτελεί βασικότερη θεραπευτική παρέμβαση καθώς, όπως έχει δειχθεί, βελτιώνει την έκβαση των θυμάτων ΚΑ από ΚΜ ή ΑΚΤ. Για κάθε λεπτό καθυστέρησης χορήγησης απινιδισμού επέρχεται μείωση κατά 10–12% της επιβίωσης, εν τη απουσία οποιαδήποτε άλλης παρέμβασης, και κατά 3–4% εάν παράλληλα εφαρμόζεται βασική υποστήριξη της ζωής.³³⁹ Η κυκλοφορική φάση διαρκεί από το 4ο έως το 10ο λεπτό μετά την εγκατάσταση ΚΑ. Αυτή τη φάση συνδυάζεται με ισχαιμία ζωτικών οργάνων και η βασικότερη παρέμβαση είναι η εφαρμογή βασικής υποστήριξης της ζωής (θωρακικές συμπίεσεις και εμφυσήσεις), ακολουθούμενη από απινίδωση. Οι θωρακικές συμπίεσεις πριν και μετά τη χορήγηση απινίδωσης αυξάνουν την τιμή της

ΠΠΣΑ και παρέχουν οξυγόνο στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Η μεταβολική φάση αρχίζει μετά τα 10–15 λεπτά από την ΚΑ. Σε αυτή τη φάση, παρεμβάσεις όπως οι θωρακικές συμπίεσεις, οι εμφυσέςεις και η απινίδωση έχουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα,³³⁷ ενώ η παθοφυσιολογία που τη διέπει, περιλαμβάνει την ισχαιμία αλλά και την επαναιμάτωση μετά από την επαναφορά αυτόματης κυκλοφορίας, η οποία συμβάλλει στο κυτταρικό θάνατο στα πλαίσια του «συνδρόμου μετά από καρδιακή ανακοπή».³⁴⁰

Η φροντίδα μετά την αναζωογόνηση ενός θύματος ΚΑ είναι ιδιαίτερα σημαντική όσον αφορά την έκβαση του ασθενούς. Σε αυτή τη φάση η θνητότητα των θυμάτων ΚΑ είναι εξαιρετικά υψηλή και το ποσοστό των ασθενών που λαμβάνει εξιτήριο από το νοσοκομείο με αποδεκτή νευρολογική κατάσταση ανέρχεται μόλις στο 2–12%. Συνεπώς, η επαναφορά αυτόματης κυκλοφορίας δεν εξασφαλίζει ούτε την επιβίωση αλλά ούτε και την πλήρη λειτουργική αποκατάστασή στα θύματα ΚΑ και αυτή η διαπίστωση οδήγησε στη περιγραφή του «συνδρόμου μετά από καρδιακή ανακοπή».³⁴¹ Το σύνδρομο αυτό αφορά την πολυοργανική βλάβη μετά από ΚΑ και επιτυχημένη αναζωογόνηση.³⁴² Το σύνδρομο αυτό εξελίσσεται σε 4 φάσεις: α) την άμεση, που διαρκεί για τα 20 πρώτα λεπτά μετά από την επαναφορά αυτόματης κυκλοφορίας, β) την πρώιμη, που διαρκεί από το 20ο λεπτό έως 6–12 ώρες μετά, γ) την ενδιάμεση, που ακολουθεί τη πρώιμη φάση και έχει διάρκεια έως και την τρίτη ημέρα και δ) τη φάση ανάνηψης και τη φάση αποκατάστασης, οι οποίες εμφανίζονται μετά τις 72 ώρες από την επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας. Το «σύνδρομο μετά τη καρδιακή ανακοπή» αποτελεί ένα συνδυασμό παθοφυσιολογικών διαταραχών και περιλαμβάνει την εγκεφαλική βλάβη, τη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και το ΣΙΕ.^{1,343,344}

ΜΕΡΟΣ 2^ο - ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Η καρδιακή ανακοπή αποτελεί μια επείγουσα κατάσταση με περισσότερα από ένα εκατομμύριο θύματα κάθε χρόνο και με δυσμενή πρόγνωση. Ακόμα και αν επιτευχθεί επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας, η επιβίωση έως το εξιτήριο από το νοσοκομείο κυμαίνεται από 9.4% για την ανακοπή εκτός νοσοκομείου, σε 22.4% για την ανακοπή εντός νοσοκομείου.³⁴⁵⁻³⁴⁷ Επιπλέον, ο κίνδυνος για σηπτικές επιπλοκές μετά την αναζωογόνηση είναι υψηλός: περισσότερο από το ένα τρίτο των θυμάτων εκτός νοσοκομείου ανακοπής εμφανίζουν βακτηριαιμία μέσα στις πρώτες 12 ώρες μετά την επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας, ενώ η βακτηριαιμία ή μια οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη νευρολογική έκβαση και να αυξήσει τη θνητότητα.³⁴⁸

Ως βακτηριακή διαμετάθεση ορίζεται η δίοδος βιώσιμων βακτηρίων ή ενδοτοξίνης από το γαστρεντερικό σωλήνα, διαμέσου του εντερικού βλεννογόνου, σε εξωεντερικές θέσεις όπως οι μεσεντέριοι λεμφαδένες και άλλα απομακρυσμένα όργανα.³⁴⁹⁻³⁵¹ Το φαινόμενο παρατηρείται συνήθως μετά από εντερική βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης, όμως η εμφάνιση του μετά από καρδιακή ανακοπή και αναζωογόνηση, καθώς και ο χρόνος αυτής της εμφάνισης αλλά και οι σχετιζόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.

Το πειραματικό μας μοντέλο πρόκλησης καρδιακής ανακοπής περιλαμβάνει χοίρους Landrace/Large White, των οποίων τα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά ομοιάζουν με τα ανθρώπινα, καθιστώντας το μοντέλο κατάλληλο για τη μελέτη της αναζωογόνησης. Ο πρωταρχικός σκοπός της μελέτης μας ήταν να διερευνήσει την ενδεχόμενη εμφάνιση βακτηριακής διαμετάθεσης μετά από καρδιακή ανακοπή και αναζωογόνηση σε χοίρους, καθώς και το χρόνο εμφάνισης αυτού του φαινομένου. Δευτερεύων στόχος ήταν η μελέτη του εντερικού οξειδωτικού στρες και της εντερικής βλάβης μετά από καρδιακή ανακοπή και αναζωογόνηση.

Μέθοδοι

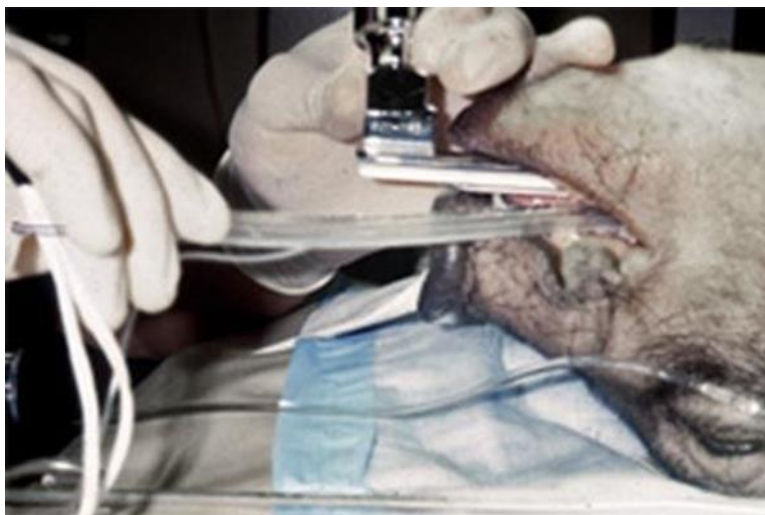
Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από τη Γενική Διεύθυνση Αγροτικής Οικονομίας και Κτηνιατρικής της Περιφέρειας Αττικής (αρ. πρωτοκόλλου 4978/16-10-2015) και διενεργήθηκε σε συμφωνία με την Ελληνική νομοθεσία περί προστασίας των ζώων που χρησιμοποιούνται για επιστημονικούς σκοπούς [Ν. 1197/81 «Περί προστασίας ζώων», Ν.2015/92 «Περί κυρώσεως της Ευρωπαϊκής Σύμβασης για την Προστασία των σπονδυλωτών ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς ή άλλους επιστημονικούς σκοπούς, Π.Δ. 56/2013 Προσαρμογή της ελληνικής νομοθεσίας στην Οδηγία 2010/63/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 22ας Σεπτεμβρίου 2010 (L 276/33/20.10.2010) «σχετικά με την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για επιστημονικούς σκοπούς»].

Πειραματόζωα και προετοιμασία

Χρησιμοποιήθηκαν 18 θήλειες χοίροι Landrace/Large-White, ηλικίας 10-15 εβδομάδων, με μέσο βάρος 19 ± 2 kg. Τα ζώα αγοράστηκαν από τον ίδιο προμηθευτή (Validakis, Koropi, Greece) και μεταφέρθηκαν στο ερευνητικό κέντρο (Experimental Research Center, ELPEN, European Ref No. EL 09 BIO 03) μια εβδομάδα πριν τη πραγματοποίηση του πειράματος. Τα ζώα παρέμειναν νηστικά τη νύχτα προ της πειραματικής διαδικασίας αλλά είχαν ελεύθερη πρόσβαση σε νερό.³⁵² Την ημέρα διεξαγωγής του πειράματος, όλα τα ζώα εξετάστηκαν από κτηνίατρο και βρέθηκαν υγιή.

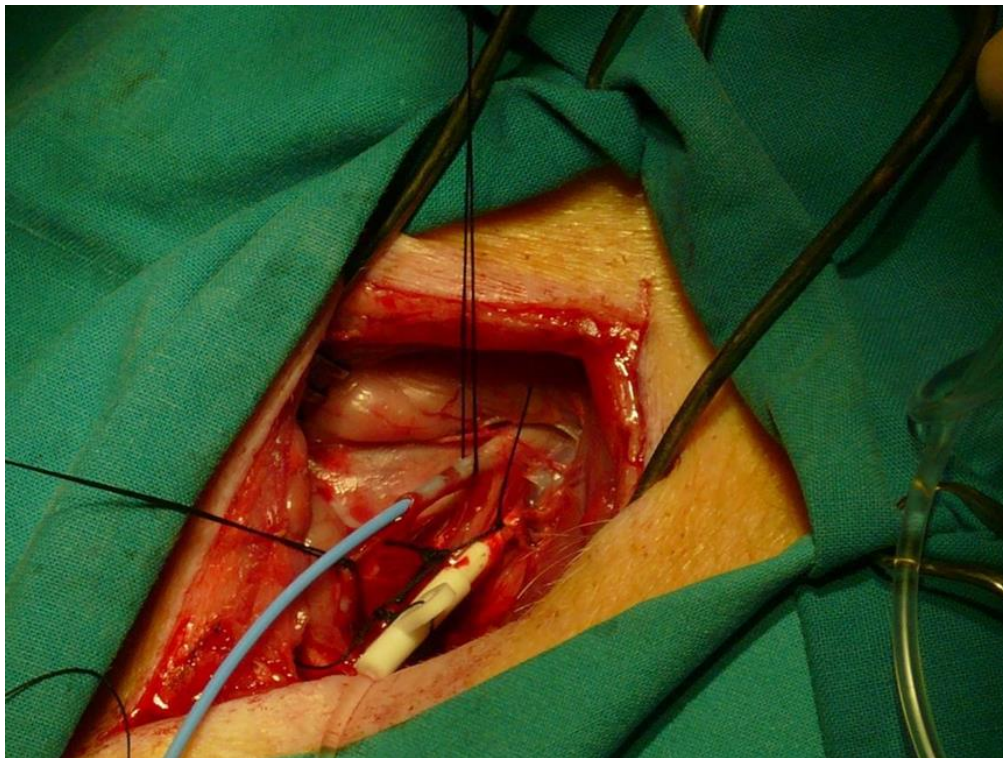
Πραγματοποιήθηκε προνάρκωση με ενδομυϊκή χορήγηση 10 mg/kg υδροχλωρικής κεταμίνης (Merial, Lyon, France), 0.5 mg/kg μιδαζολάμης (Roche, Athens, Greece), και 0.05 mg/kg θειϊκής ατροπίνης (Demo, Athens, Greece), όπως έχει περιγραφεί στο παρελθόν.³⁵³ Τα ζώα ακολούθως μεταφέρθηκαν στο χώρο του πειραματικού χειρουργείου και εξασφαλίστηκε φλεβική πρόσβαση από την ωτιαία φλέβα. Η εισαγωγή στην αναισθησία επιτεύχθηκε με bolus ενδοφλέβια χορήγηση 2 mg/kg προποφόλης (Diprivan 1% w/v; Astra Zeneca, Luton, United Kingdom) και 2 μg/kg φεντανύλης (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium).³⁵⁴ Ενώ διατηρούσαν ακόμα αυτόματα αναπνοή, τα ζώα διασωληνώθηκαν με ενδοτραχειακό σωληνα 4.5 mm (Portex, 4.5 mm ID; Mallinckrodt Medical, Athlone, Ireland) και ακινητοποιήθηκαν σε

ύπτια θέση στο χειρουργικό τραπέζι. Η επιτυχής διασωλήνωση επιβεβαιώθηκε με χορήγηση αερισμού με αυτοδιατεινόμενο ασκό και ακρόαση των πνευμόνων άμφω. Ακολούθως δόθηκε επιπλέον 1 mg/kg προποφόλη, 0.15 mg/kg cis-ατρακούριο (Nimbex 2 mg/mL; GlaxoSmithKline, Athens, Greece), και 0.01 mg/kg φεντανύλης, ώστε να επιτευχθεί συγχρονισμός με τον αναπνευστήρα. Τα ζώα στη συνέχεια συνδέθηκαν σε αναπνευστήρα ελεγχόμενου όγκου (Alpha Delta lung ventilator, Siare, Bologna, Italy) με αναπνεόμενο όγκο 10 mL/kg and 21% οξυγόνο. Το απαιτούμενο βάθος αναισθησίας διατηρήθηκε με στάγδην έγχυση 0.1 mg/kg/min προποφόλης και επιπλέον δόσεις 20 μg/kg/min cis-ατρακούριο και 0.6 μg/kg/min φεντανύλη. Το τελοεκπνευστικό διοξείδιο (ETCO₂) καταγραφόταν συνεχώς σε monitor (Tonocap-TC200; Datex Engstrom, Helsinki, Finland) και η αναπνευστική συχνότητα ρυθμιζόταν ώστε η τιμή του ETCO₂ να κυμαίνεται ανάμεσα σε 35 και 45 mmHg. Η παλμική οξυμετρία επίσης παρακολουθείτο συνεχώς σε monitor, ενώ υπήρχε συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή από τις απαγωγές I, II, III, aVR, aVL και aVF, οι οποίες συνδέονταν σε monitor (Mennen Medical, Envoy; Papapostolou, Athens, Greece) που υπολόγιζε αυτόματα τη καρδιακή συχνότητα. Η μέτρηση αερίων αίματος γινόταν σε ειδικό αναλυτή (IRMA SL Blood Analysis System, part 436301; Diametrics Medical Inc, Roseville, MN, 55113, pH, pO₂, pCO₂).



Εικόνα 5. Ενδοτραχειακή διασωλήνωση χοίρου.

Για τη μέτρηση των αορτικών πιέσεων χρησιμοποιήθηκε ένας αρτηριακός καθετήρας (model 6523, USCI CR, Bart; Paparastolou) ο οποίος εισήχθη και προωθήθηκε εντός της κατιούσας θωρακικής αορτής μετά από χειρουργική παρασκευή της δεξιάς έσω καρωτίδας αρτηρίας. Η συστολική (ΣΑΠ) και η διαστολική (ΔΑΠ) αρτηριακή πίεση καταγράφονταν στο monitor, ενώ η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) υπολογιζόταν ηλεκτρονικά από τη κυματομορφή της αορτικής πίεσης. Η δεξιά έσω σφαγίτιδα φλέβα καθετηριάστηκε ώστε να πραγματοποιείται μέτρηση κεντρικής φλεβικής πίεσης (CVP). Η αριστερή έσω σφαγίτιδα φλέβα επίσης καθετηριάστηκε με σκοπό τη χορήγηση υγρών. Οι μορφομετατροπείς πίεσης που συνδέθηκαν στους ενδαγγειακούς καθετήρες, τοποθετήθηκαν στο ύψος του δεξιού κόλπου, ενώ πραγματοποιήθηκε βαθμονόμηση προ της χρήσης τους. Η καρδιακή παροχή (CO) υπολογιζόταν με τη βοήθεια ηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων όπως η διάμετρος του χώρου εξόδου αριστερής κοιλίας και το velocity-time integral (VTI) της ροής δια του χώρου εξόδου αριστερής κοιλίας, γνωρίζοντας παράλληλα τη καρδιακή συχνότητα, όπως έχει περιγραφεί στο παρελθόν.³⁵⁵



Εικόνα 6. Χειρουργική παρασκευή και καθετηριασμός της έσω σφαγίτιδας και της καρωτίδας.

Πειραματική διαδικασία

Μετά τη πάροδο μιας περιόδου σταθεροποίησης 30 λεπτών, πραγματοποιήθηκε η καταγραφή των αρχικών δεδομένων (baseline data). Πριν την έναρξη του πειράματος, τα ζώα τυχαιοποιήθηκαν με τη μέθοδο των κλειστών φακέλων σε 3 ομάδες: ομάδα ελέγχου [control group (CON), n=6], καρδιακής ανακοπής [cardiac arrest group (CA), n=6] και καρδιακής ανακοπής/ αναζωογόνησης (cardiac arrest and CPR group (CA-CPR), n=6]. Χρησιμοποιήσαμε 3 ομάδες με σκοπό να μελετήσουμε την εξέλιξη της εντερικής βλάβης κατά τη διάρκεια των διαφόρων φάσεων της καρδιακής ανακοπής και αναζωογόνησης. Η κατανομή του κάθε ζώου σε κάποια από τις 3 ομάδες δεν ήταν γνωστή στους ερευνητές που εμπλέκονταν με τη καταγραφή και την ανάλυση των δεδομένων.

Στην ομάδα CON, τα ζώα υπεβλήθησαν σε ελάχιστα παρεμβατικές άσηπτες διαδικασίες (καθετηριασμοί) και ακολούθησε monitoring για 2 ώρες. Στις ομάδες CA and CA-CPR, ένα βηματοδοτικό καλώδιο 5F (Pacel, 100 cm; St Jude Medical, Ladakis, Athens, Greece) προωθήθηκε στη κορυφή της δεξιάς κοιλίας και προκλήθηκε κοιλιακή μαρμαρυγή με τη χρήση μιας κοινής μπαταρίας καδμίου 9V όπως έχει περιγραφεί στο παρελθόν.³⁵⁶ Η καρδιακή ανακοπή αναγνωρίστηκε ηλεκτροκαρδιογραφικά και επιβεβαιώθηκε με την έλλειψη αρτηριακού σφυγμού. Ταυτόχρονα με τη πρόκληση καρδιακής ανακοπής, διακόπηκε ο μηχανικός αερισμός και η χορήγηση αναισθητικών φαρμάκων και τα ζώα αφέθηκαν χωρίς θεραπεία για 8 λεπτά (αντιπροσωπεύει το μέσο χρόνο έλευσης της ομάδας άμεσης βοήθειας στην Ευρώπη).



Εικόνα 7. Πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής.

Στην ομάδα CA, τα ζώα δεν αναζωογονήθηκαν. Πραγματοποιήθηκε νεκροτομή και συλλογή δειγμάτων αίματος και ιστικών δειγμάτων από ήπαρ, σπλήνα, μεσεντέριους λεμφαδένες και πνεύμονες, αμέσως μετά τη συμπλήρωση 8 λεπτών καρδιακής ανακοπής. Στην ομάδα CA-CPR, η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (ΚΑΑ) ξεκίνησε αμέσως μετά τη συμπλήρωση 8 λεπτών καρδιακής ανακοπής, ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2015 από το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης.³⁵⁷ Αρχικά επιχειρήθηκε απινιδισμός με ρεύμα μονοφασικής κυματομορφής, ενέργειας 4 J/kg, χορηγούμενο ανάμεσα στη δεξιά μεσοκλειδική γραμμή και τη κορυφή της καρδιάς (Primedix Defi-B Defibrillator; Metrax GmbH, Rottweil, Germany), ενώ έγινε άμεσα επανέναρξη της χορήγησης αερισμού (με 100% οξυγόνο). Αμέσως μετά τον πρώτο απινιδισμό, έγινε έναρξη θωρακικών συμπίεσεων με ρυθμό 100/λεπτό (LUCAS 2 CPR device, Jolife, Lund, Sweden), ενώ χορηγούταν bolus αδρεναλίνη σε δόση 0.02 mg/kg κάθε 4 λεπτά, από την ωτιαία φλέβα.³⁵² Οι προσπάθειες αναζωογόνησης συνεχίζονταν έως την επίτευξη επαναφοράς της αυτόματης κυκλοφορίας ή την εμφάνιση ασυστολίας μετά το δέκατο λεπτό της ΚΑΑ. Η αναζωογόνηση θεωρούταν επιτυχής σε περίπτωση που συνέβαινε αυτόματη επαναφορά της κυκλοφορίας με ΜΑΠ \geq 60 mm Hg για χρόνο τουλάχιστον 5 λεπτών. Μετά την επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας τα ζώα αναισθητοποιήθηκαν και

τέθηκαν σε monitoring για διάστημα 2 ωρών, περίοδο κατά την οποία δε πραγματοποιούνταν πλέον καμία νέα προσπάθεια αναζωογόνησης.



Εικόνα 8. Η συσκευή LUCAS.

Ακολούθως, σταμάτησε η χορήγηση αναισθησίας στις ομάδες CON και CA-CPR, όλοι οι καθετήρες απομακρύνθηκαν όπως έχει περιγραφεί στο παρελθόν και έγινε έναρξη χειροκίνητης χορήγησης αερισμού με μάσκα και ασκό.³⁵⁸ Στη συνέχεια χορηγήθηκε ατροπίνη 0.2 mg/kg ακολουθούμενη από νεοστιγμίνη 0.05 mg/kg μετά τη διαπίστωση ύπαρξης αντανακλαστικού κατάποσης. Η αποσωλήνωση πραγματοποιήθηκε όταν διαπιστώθηκε η ύπαρξη επαρκούς εισπνευστικού βάθους. Έπειτα το κάθε ζώο μεταφέρθηκε στο κλουβί του για παρακολούθηση. Μετά τη συμπλήρωση 24 ωρών από την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, πραγματοποιήθηκε

ευθανασία με ενδοφλέβια χορήγηση πεντοβαρβιτάλης και ακολούθησε νεκροτομή και συλλογή δειγμάτων αίματος και ιστών.³⁵⁹

Δειματοληψία-ανάλυση

Με άσηπτες τεχνικές, ιστικά δείγματα 2.0-3.0 cm από τελικό ειλεό και κόλον ελήφθησαν και αποθηκεύθηκαν σε υγρό άζωτο στους -70 °C, ενώ κάποια τοποθετήθηκαν σε φορμαλδεΰδη 10% έως την επεξεργασία και ανάλυσή τους. Επιπλέον, ελήφθησαν δείγματα αίματος από τη πυλαία φλέβα και την αορτή και άμεσα τοποθετήθηκαν σε σωληνάρια ελεύθερα ενδοτοξίνης (EndoGrade® Glass Test Tubes, Hyglos/bioMérieux, Bernried, Germany), έως την ανάλυσή τους. Τα επίπεδα ενδοτοξίνης στο πλάσμα – από συστηματική και πυλαία κυκλοφορία αντίστοιχα- μετρήθηκαν με τη χρήση ενός εμπορικά διαθέσιμου kit και τη μέθοδο ELISA (KIT LS-F15272, Life Span BioSciences, Inc., Seattle, WA, USA). Το ιστικά επίπεδα μαλονδιαλδεΰδης (MDA) -σε ομογενοποιημένο ειλεό και κόλον αντίστοιχα-, μετρήθηκαν επίσης με τη χρήση ενός εμπορικά διαθέσιμου ELISA kit (KIT EU2577, Wuhan Fine Biological Technology Co., Ltd., Wuhan, China). Ο βαθμός εντερικής ιστικής βλάβης αξιολογήθηκε και βαθμολογήθηκε από 0 έως 5 σύμφωνα με τη τροποποιημένη μέθοδο του Chiu, όπως έχει περιγραφεί στο παρελθόν.³⁶⁰

Στατιστική ανάλυση

Κατά το σχεδιασμό της μελέτης, τα ανεπαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα δεν επέτρεψαν τη διεξαγωγή power analysis και την εκτίμηση μεγέθους του δείγματος. Με βάση αυτό το δεδομένο, μας χορηγήθηκε άδεια για πραγματοποίηση πιλοτικής μελέτης με 6 ζώα ανά ομάδα, η οποία ανέδειξε αποτέλεσμα με επαρκή στατιστική σημαντικότητα. Λαμβάνοντας υπόψιν τις κατευθυντήριες αρχές που διέπουν τη χρήση ζώων στην επιστημονική έρευνα (συνθήκη των 3 Rs), το τελικό μέγεθος δείγματος καθορίστηκε στα 6 ζώα ανά ομάδα.^{359,361}

Οι τιμές των μεταβλητών παρουσιάζονται χρησιμοποιώντας τις μέσες τιμές (means) και τις τυπικές αποκλίσεις (SD) ή το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράζονται ως ποσοστά (%). Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των μετρήσεων έγινε χρησιμοποιώντας το Kolmogorov-Smirnov test. Η σύγκριση αναμεσα στις ομάδες για τους ποιοτικούς δείκτες έγινε χρησιμοποιώντας το Χι τετραγωνο τεστ (Pearson chi-square tests) ή το Fisher's exact test. Η σύγκριση των ποσοτικών δεικτών αναμεσα στις ομάδες έγινε χρησιμοποιώντας το μοντέλο της αναλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) και οι κατά ζεύγη συγκρίσεις έγιναν με το Bonferroni test . Σε περίπτωση που τα δεδομένα δεν είχαν κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκαν τα Kruskal-Wallis και Mann-Whitney test αντίστοιχα. Οι συγκρίσεις των συνεχών μεταβλητών που καταγράφηκαν στα προκαθορισμένα χρονικά σημεία της περιόδου παρακολούθησης, που αφορούν μόνο τις ομάδες CON και CA-CPR, πραγματοποιήθηκαν με το independent samples t-test, ή με το Mann-Whitney test σε περίπτωση μη κανονικής κατανομής. Όλα τα τεστ ήταν διπλής κατεύθυνσης (two-sided) . Η τιμή p-value <0.05 καθορίστηκε σαν επίπεδο στατιστικά σημαντικής διαφοράς. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS, version 21.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

Αποτελέσματα

Όλα τα ζώα της ομάδας CA-CPR αναζωογονήθηκαν επιτυχώς.

Αιμοδυναμικές και μεταβολικές παράμετροι

Δε παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες όσον αφορά τις αρχικές (baseline) αιμοδυναμικές και μεταβολικές παραμέτρους (Πίνακας 1).

Παράμετρος	CON	CA	CA-CPR	p-value
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
Καρδιακή συχνότητα (σφύξεις/λεπτό)	106.83 ± 11.53	107.00 ± 5.73	96.33 ± 14.99	0.212
Συστολική πίεση, θωρακική αορτή (mm Hg)	115.50 ± 7.4	116.83 ± 10.34	115.17 ± 10.74	0.951
Διαστολική πίεση, θωρακική αορτή (mm Hg)	92.17 ± 5.78	94.00 ± 10.86	89.67 ± 10.09	0.720
Μέση πίεση, θωρακική αορτή (mmHg)	105.50 ± 6.53	107.83 ± 12.40	103.33 ± 9.81	0.737
Κεντρική φλεβική πίεση (mm Hg)	6.83 ± 2.48	5.33 ± 2.42	8.33 ± 2.50	0.144
Καρδιακή παροχή (L/min)	5.53 ± 0.61	4.93 ± 1.00	4.90 ± 0.99	0.399
pH	7.44 ± 0.05	7.39 ± 0.03	7.41 ± 0.04	0.160
pO ₂ (mm Hg)	128.17 ± 19.05	111.33 ± 17.37	119.00 ± 16.75	0.287
pCO ₂ (mm Hg)	42.5 ± 4.04	45.83 ± 2.40	42.67 ± 4.27	0.240
HCO ₃ (mmol/L)	27.68 ± 2.87	26.50 ± 1.63	26.20 ± 2.25	0.515
Γαλακτικό οξύ (mmol/L)	0.51 ± 0.32	0.58 ± 0.15	0.97 ± 0.91	0.348

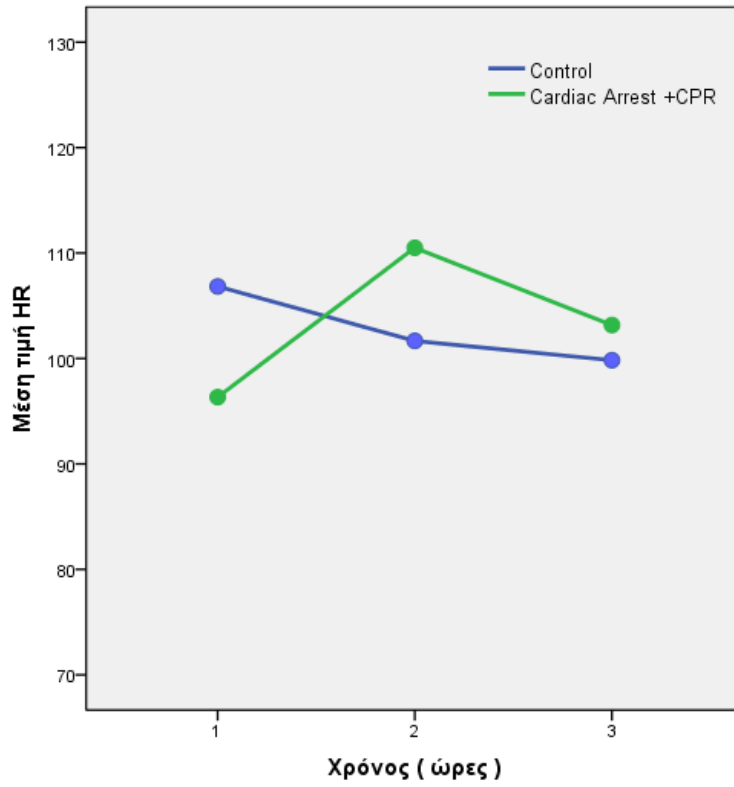
Πίνακας 1. Αρχικές (baseline) αιμοδυναμικές και μεταβολικές μετρήσεις στις 3 ομάδες. **CON:** Ομάδα ελέγχου, **CA:** Ομάδα καρδιακής ανακοπής, **CA-CPR:** Ομάδα καρδιακής ανακοπής και αναζωογόνησης, **SD:** Σταθερή απόκλιση.

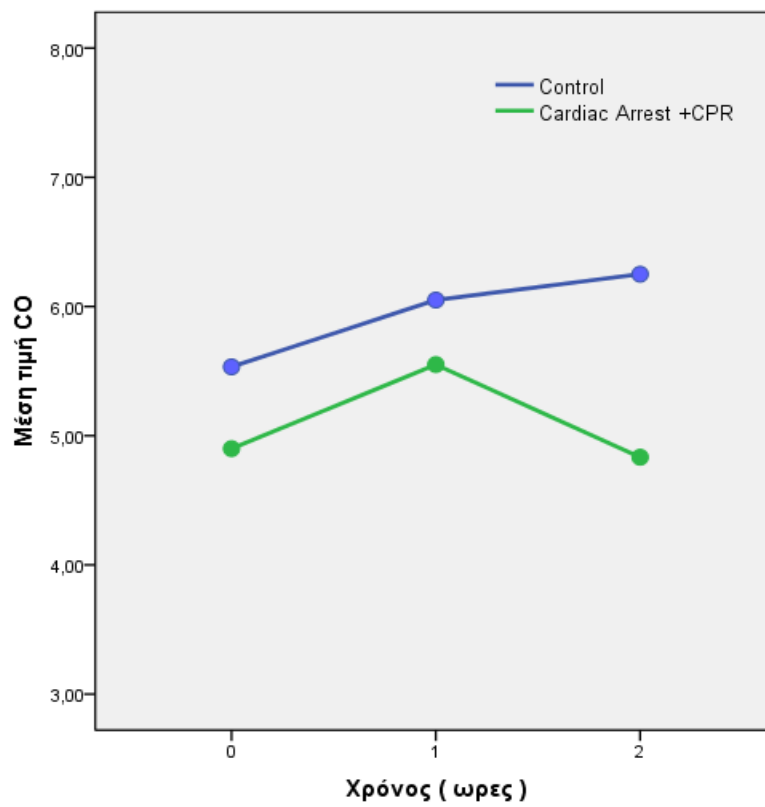
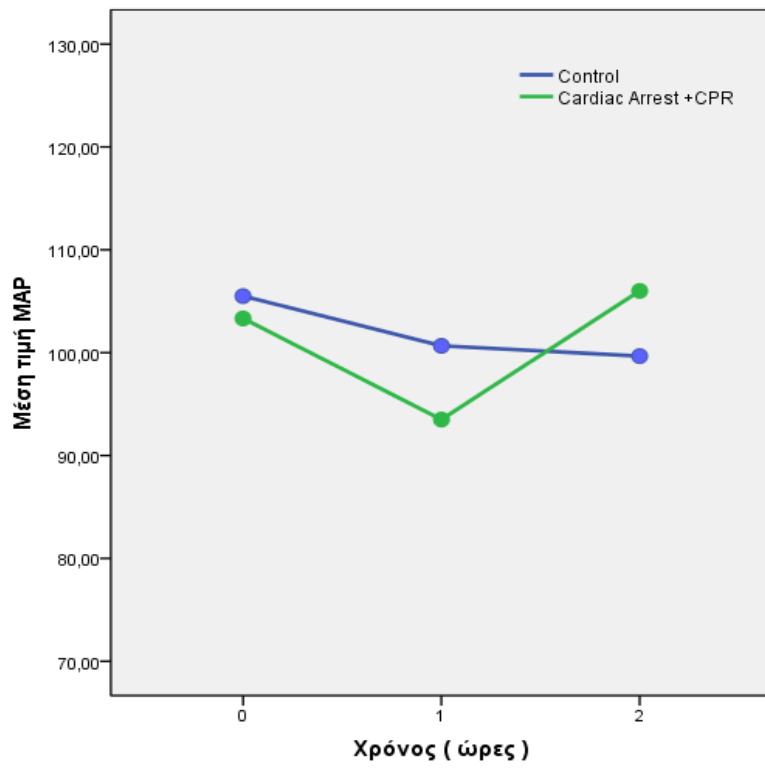
Όλα τα ζώα της ομάδας CA-CPR ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία 6.3±2.1 λεπτά ΚΑΑ, με μια μέση δόση αδρεναλίνης 0.5±0.17. Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στις τιμές του pH (p=0.002), των διττανθρακικών (HCO₃) (p=0.003) και του γαλακτικού (p=0.008) ανάμεσα στις ομάδες CON και CA-CPR μετά από μια ώρα παρακολούθησης (μια ώρα μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας όσον αφορά την ομάδα CA-CPR). Μετά από 2 ώρες παρακολούθησης, οι τιμές του pH και των HCO₃ παρέμειναν σημαντικά χαμηλότερες (p=0.016 and p=0.007, αντίστοιχα), ενώ οι τιμές γαλακτικού παρέμειναν σημαντικά υψηλότερες (p=0.046) στην ομάδα

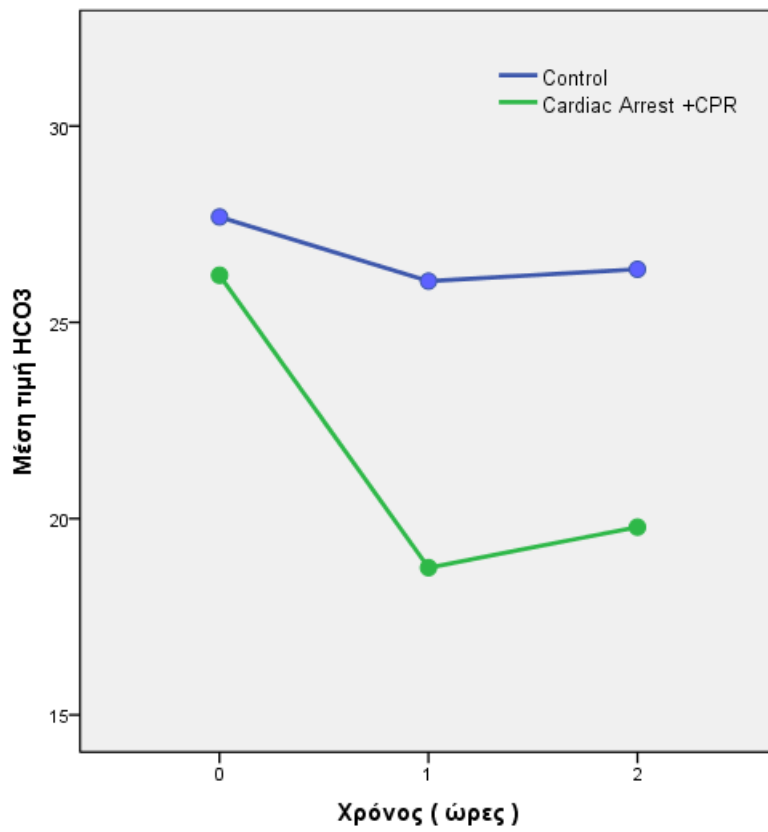
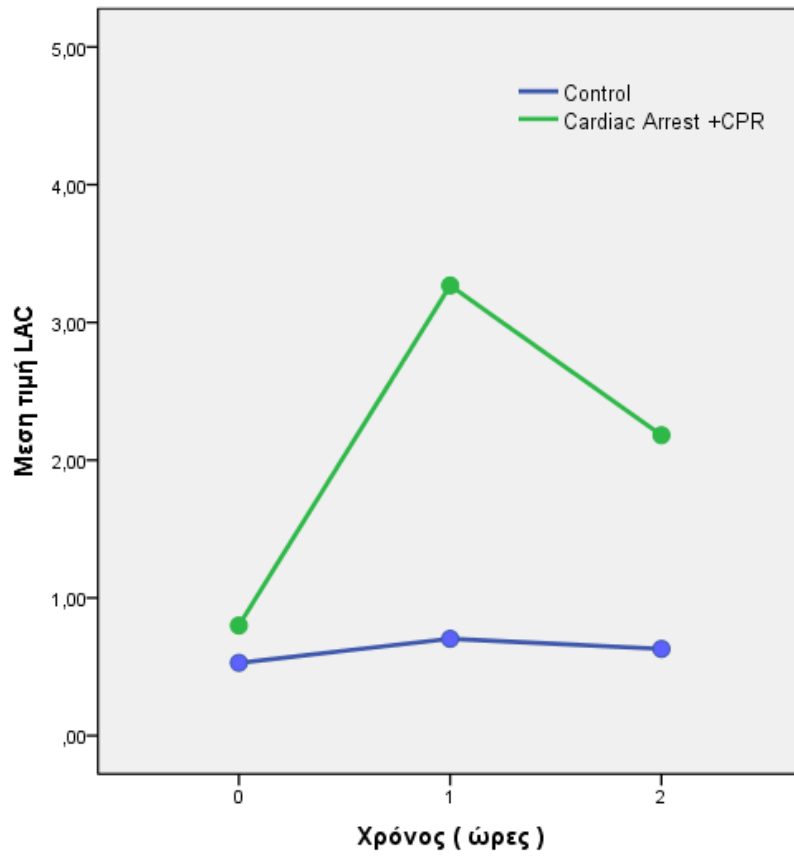
CA-CPR σε σχέση με την ομάδα CON (Πίνακας 2, γραφήματα 1-5). Η ανάλυση της διαχρονικής ποσοστιαίας μεταβολής των παραμέτρων ανέδειξε σημαντική ποσοστιαία αύξηση της καρδιακής συχνότητας και των επιπέδων του γαλακτικού οξέος με παράλληλη σημαντική ποσοστιαία μείωση των επιπέδων των διττανθρακικών στην ομάδα CA-CPR σε σύγκριση με την ομάδα CON (Πίνακας 3).

Παράμετρος	1 ^η Ώρα			2 ^η Ώρα		
	CON	CA-CPR	p-value	CON	CA-CPR	p-value
	Mean ± SD	Mean ± SD		Mean ± SD	Mean ± SD	
Καρδιακή συχνότητα (σφύξεις/λεπτό)	101.67 ± 9.50	110.50 ± 13.20	0.213	99.83 ± 8.26	103.17 ± 12.40	0.596
Συστολική πίεση, θωρακική αορτή (mm Hg)	112.83 ± 13.44	103.17 ± 7.76	0.158	112.00 ± 18.49	117.50 ± 7.77	0.524
Διαστολική πίεση, θωρακική αορτή (mm Hg)	86.17 ± 10.70	82.50 ± 6.66	0.492	82.33 ± 16.37	93.83 ± 7.94	0.164
Μέση πίεση, θωρακική αορτή (mmHg)	100.67 ± 11.84	93.50 ± 6.75	0.227	99.67 ± 16.90	106.00 ± 7.82	0.432
Κεντρική φλεβική πίεση (mm Hg)	7.67 ± 2.58	8.17 ± 2.48	0.740	7.83 ± 2.40	8.33 ± 3.39	0.774
Καρδιακή παροχή (L/min)	6.05 ± 1.48	5.55 ± 0.82	0.485	6.25 ± 1.41	4.83 ± 0.79	0.064
pH	7.4 ± 0.05	7.28 ± 0.06	0.002	7.41 ± 0.05	7.32 ± 0.06	0.016
pO ₂ (mm Hg)	128.17 ± 27.86	108.33 ± 19.75	0.185	121.17 ± 29.67	113.17 ± 28.43	0.644
pCO ₂ (mm Hg)	43.17 ± 4.40	40.50 ± 2.59	0.229	42.33 ± 3.56	39.50 ± 2.26	0.131
HCO ₃ (mmol/L)	26.05 ± 3.94	18.75 ± 2.36	0.003	26.35 ± 3.44	19.78 ± 3.20	0.007
Γαλακτικό οξύ (mmol/L)	0.70 ± 0.35	3.27 ± 1.85	0.008	0.59 ± 0.47	2.21 ± 1.50	0.046

Πίνακας 2. Αιμοδυναμικές και μεταβολικές μετρήσεις στις ομάδες CON και CA-CPR κατά τη περίοδο παρακολούθησης. **CON:** Ομάδα ελέγχου, **CA-CPR:** Ομάδα καρδιακής ανακοπής και αναζωογόνησης, **SD:** Σταθερή απόκλιση.







Γραφήματα 1-5: Διαχρονική διακύμανση των μέσων τιμών της καρδιακής συχνότητας (HR), της μέσης πίεσης στη θωρακική αορτή (MAP), της καρδιακής παροχής (CO), του γαλακτικού οξέος (LAC) και των διττανθρακικών (HCO₃) στις ομάδες ελέγχου και καρδιακής ανακοπής/αναζωογόνησης.

	CON		CA-CPR		p-value
	Mea n	SD	Mean	SD	
Μέση πίεση, θωρακική αορτή (mmHg), baseline-1 ^η ώρα (%)	-4,56	10,03	-8,46	14,24	0,595
Μέση πίεση, θωρακική αορτή (mmHg), baseline-2 ^η ώρα (%)	-5,68	13,64	3,14	9,65	0,225
Καρδιακή συχνότητα (σφ/λεπτό), baseline-1 ^η ώρα (%)	-4,60	5,61	15,50	10,27	0,002
Καρδιακή συχνότητα (σφ/λεπτό), baseline-2 ^η ώρα (%)	-6,15	7,14	8,35	15,32	0,062
Καρδιακή παροχή (L/min), baseline-1 ^η ώρα	8,10	15,31	19,68	38,40	0,508
Καρδιακή παροχή (L/min), baseline-2 ^η ώρα	12,53	20,82	2,97	29,08	0,528
HCO ₃ (mmol/L), baseline-1 ^η ώρα (%)	-5,75	11,45	-28,44	6,53	0,002
HCO ₃ (mmol/L), baseline-2 ^η ώρα (%)	-4,94	6,04	-24,37	11,66	0,005
Γαλακτικό οξύ (mmol/L), baseline-1 ^η ώρα (%)	58,56	86,55	367,10	174,97	0,003
Γαλακτικό οξύ (mmol/L), baseline-2 ^η ώρα (%)	18,07	59,13	202,83	163,09	0,026

Πίνακας 3: Διαχρονική ποσοστιαία μεταβολή καρδιακής συχνότητας, της μέσης πίεσης στη θωρακική αορτή, της καρδιακής παροχής, του γαλακτικού οξέος και των διττανθρακικών στις ομάδες ελέγχου και καρδιακής ανακοπής/αναζωογόνησης.

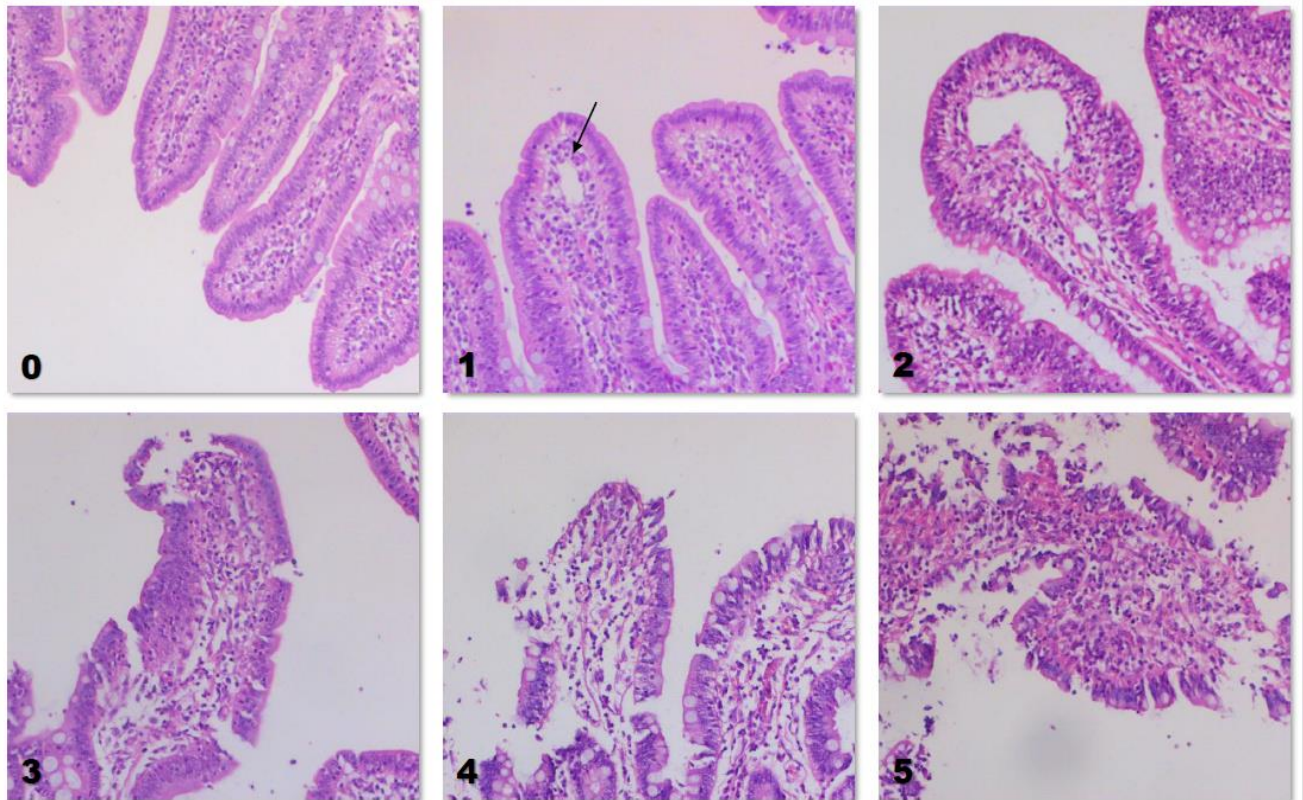
Βλάβη εντερικού βλεννογόνου και επίπεδα MDA

Παρ'ότι η ιστολογική ανάλυση ανέδειξε μια ήπια εντερική βλάβη στις ομάδες CA και CA-CPR, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο score ιστικής βλάβης του εντερικού βλεννογόνου ανάμεσα στις 3 ομάδες (p=0.504) (Πίνακας 4, εικόνα 9).

Παράμετρος	CON		CA		CA-CPR		p-value
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	
MDA – Ειλεός (ng/ml)	23.02	4.51	20.99	7.77	27.46 ^a	4.53	0.042
MDA – Κόλον (ng/ml)	9.73 ^b	8.06	10.56 ^c	8.19	18.82	10.36	0.006
Σκορ εντερικής ιστικής βλάβης	2.00	2.50	3.00	2.50	3.00	1.00	0.504

^a p=0.016 vs CA; ^b p=0.004 vs CA-CPR; ^c p=0.016 vs CA-CPR

Πίνακας 4. Σύγκριση των επιπέδων MDA και του σκορ εντερικής ιστικής βλάβης ανάμεσα στις τρεις ομάδες. **MDA:** Μαλονδιαλδεϋδη, **CON:** Ομάδα ελέγχου, **CA:** Ομάδα καρδιακής ανακοπής, **CA-CPR:** Ομάδα καρδιακής ανακοπής και αναζωογόνησης



Εικόνα 9. Εντερική ιστική βλάβη στη μελέτη μας. Μεγέθυνση 200x.

Βαθμός 0: Φυσιολογικές εντερικές λάχνες- ομάδα CON.

Βαθμός 1: Μικρή ανόρθωση του επιθηλίου από τη βασική μεμβράνη στη κορυφή των λαχνών (βέλος)- ομάδα CON.

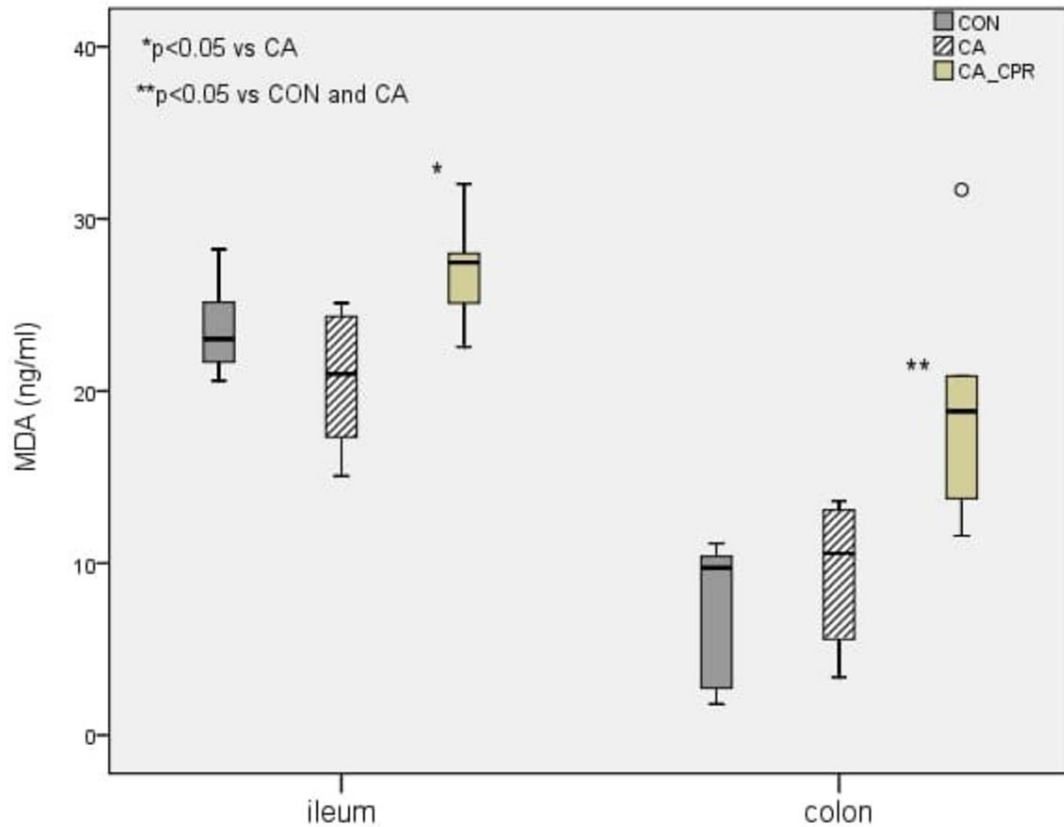
Βαθμός 2: Επέκταση του υποεπιθηλιακού χώρου- μέτρια ανόρθωση του επιθηλίου στην κορυφή των λαχνών- ομάδα CA.

Βαθμός 3: Απόπτωση του επιθηλίου από την επιφάνεια των λαχνών σε ποσοστό 50- 70%- ομάδα CA.

Βαθμός 4: Απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων από τις λάχνες και μερική νέκρωση του βλεννογόνου με μερική έκθεση διατεταμένων τριχοειδών- ομάδα CA-CPR.

Βαθμός 5: Ολική νέκρωση του βλεννογόνου με αιμορραγία, εξέλκωση και επέκτασή της βλάβης στους υπόλοιπους χιτώνες- ομάδα CA-CPR.

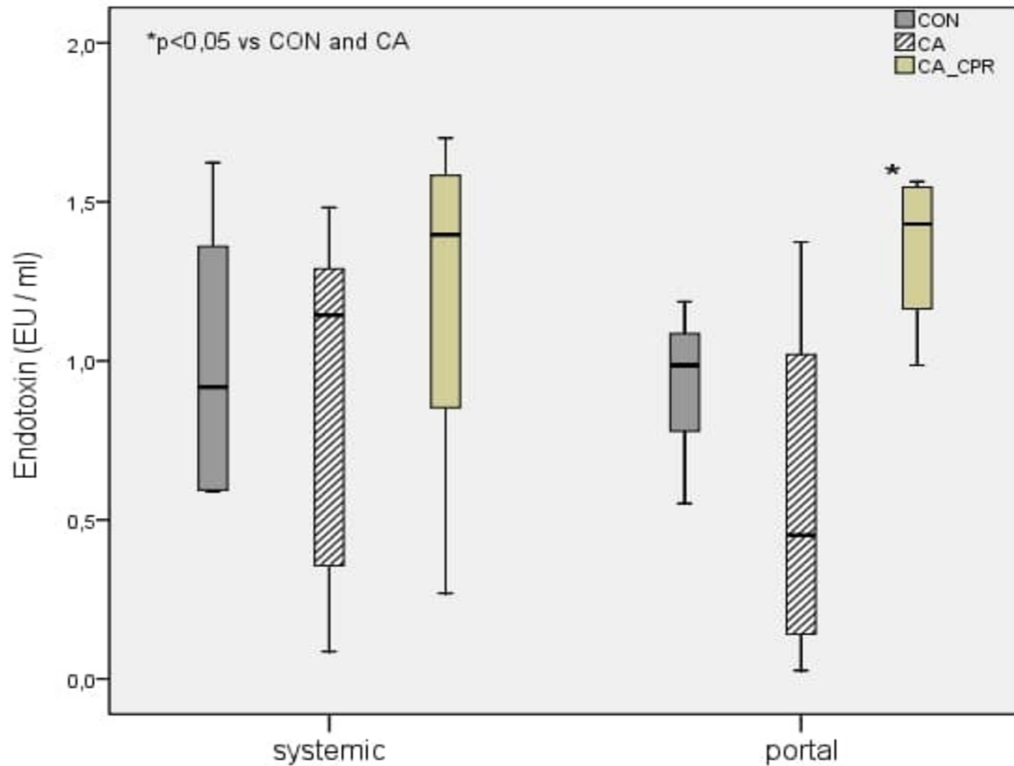
Επιπλέον, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τα επίπεδα MDA σε ομογενοποιημένο ειλέο ($p=0.337$) και κολον ($p=0.337$) ανάμεσα στις ομάδες CA και CON. Εν τούτοις, αναδείχθηκαν σημαντικά υψηλότερα ιστικά επίπεδα MDA σε ομογενοποιημένο ειλέο στην ομάδα CA-CPR συγκριτικά με την ομάδα CA ($p=0.016$), αλλά όχι συγκριτικά με την ομάδα CON ($p=0.109$). Οι αντίστοιχες τιμές ιστικού περιεχομένου σε MDA σε ομογενοποιημένο κόλον ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα CA-CPR συγκριτικά με την ομάδα CON ($p=0.004$) και με την ομάδα CA ($p=0.016$) (Εικόνα 10).



Εικόνα 10. Επίπεδα MDA σε ομογενοποιημένο ειλεό-κόλον. **MDA:** Μαλονδιαλδεΐδη, **CON:** Ομάδα ελέγχου, **CA:** Ομάδα καρδιακής ανακοπής, **CA-CPR:** Ομάδα καρδιακής ανακοπής και αναζωογόνησης

Επίπεδα ενδοτοξίνης

Δε προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα ενδοτοξίνης της συστηματικής κυκλοφορίας ανάμεσα στις ομάδες ($p=0.628$). Αντίθετα, οι μετρήσεις της συγκέντρωσης ενδοτοξίνης στη πυλαία κυκλοφορία ανέδειξαν σημαντικά υψηλότερες τιμές στην ομάδα CA-CPR συγκριτικά με την ομάδα CA ($p=0.026$) και την ομάδα CON ($p=0.026$), ενώ από τη σύγκριση ανάμεσα στις ομάδες CA και CON όσον αφορά την ενδοτοξίνη στη πυλαία κυκλοφορία δε προέκυψε σημαντική διαφορά ($p=0.240$) (Εικόνα 11).



Εικόνα 11. Επίπεδα ενδοτοξίνης στη συστηματική και πυλαία κυκλοφορία. **CON:** Ομάδα ελέγχου, **CA:** Ομάδα καρδιακής ανακοπής, **CA-CPR:** Ομάδα καρδιακής ανακοπής και αναζωογόνησης

Καλλιέργειες αίματος-ιστών

Ο αριθμός των θετικών -για E. Coli- ιστικών καλλιεργειών σε MLNs ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα CA-CPR, σε σχέση με τις ομάδες CA και CON (67%, 33%, and 33%, αντίστοιχα), όχι όμως σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p=0.407$). Οι υπόλοιπες καλλιέργειες ιστών που ελήφθησαν στις 24 ώρες δεν ήταν ενδεικτικές βακτηριακής διαμετάθεσης. Όσον αφορά τις καλλιέργειες αίματος παρατηρήθηκε οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες ($p=0,05$). Με βάση τις κατά ζεύγη συγκρίσεις, αναδείχθηκε σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός θετικών αιμοκαλλιεργειών στην ομάδα CA-CPR σε σχέση με την ομάδα CON ($p=0,014$), ενώ δε παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες CON και CA ($p=0,121$) και στις ομάδες CA και CA-CPR ($p=0,250$) (πίνακας 5).

			Blood cultures (cfu/ml)		Σύνολο
			negative	positive	
Group	CON	n	6	0	6
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	CA	n	4	2	6
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	CA-CPR	n	2	4	6
		%	33,3%	66,7%	100,0%
Σύνολο		n	12	6	18
		%	66,7%	33,3%	100,0%
Pearson Chi-Square			Value	df	p-value
			6.000	2	0,050
CON vs CA-CPR					0.014
CON vs CA					0.121
CA vs CA-CPR					0.250

Πίνακας 5. Σύγκριση του αριθμού των θετικών καλλιιεργειών αίματος ανάμεσα στις τρεις ομάδες. **CON:** Ομάδα ελέγχου, **CA:** Ομάδα καρδιακής ανακοπής, **CA-CPR:** Ομάδα καρδιακής ανακοπής και αναζωογόνησης

Συζήτηση

Παρά την αναμφισβήτητη πρόοδο στην έρευνα για την αναζωογόνηση και την εξέλιξη στη κατανόηση της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου μετά την αναζωογόνηση, η βακτηριακή διαμετάθεση μετά από καρδιακή ανακοπή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, ο χρόνος εμφάνισης της δεν έχει διευκρινιστεί, ενώ τα περισσότερα στοιχεία σχετικά με την εμφάνιση του φαινομένου έχουν προκύψει από έμμεσες ενδείξεις.

Η τεκμηρίωση της ύπαρξης ΒΔ διενεργείται είτε με άμεσες είτε με έμμεσες μεθόδους. Η άμεση τεκμηρίωση απαιτεί καλλιέργεια μεσεντέριων λεμφαδένων και

άλλων ιστών ή χρήση ραδιοσημασμένων βακτηρίων, ενώ οι έμμεσες μέθοδοι περιλαμβάνουν την ανεύρεση ενδοτοξίνης σε διάφορα βιολογικά υγρά, τη ταυτοποίηση βακτηρίων με προέλευση από τον ΓΕΣ σε καλλιέργειες αίματος από τη συστηματική ή πυλαία κυκλοφορία και την ανίχνευση βακτηριακού DNA με τη μέθοδο PCR.¹¹⁵ Οι Gaussorgues και συν. έδειξαν ότι περισσότεροι από το 1/3 των θυμάτων εξωνοσοκομειακής ανακοπής εμφανίζουν βακτηριαμία μέσα στις 12 πρώτες ώρες μετά την επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας, καθώς και ότι τα ίδια βακτήρια που απομονώνονται στο αίμα, εμφανίζονται επίσης και στις καλλιέργειες κοπράνων. Οι συγγραφείς πρότειναν την εντερική βλάβη I/E ως το πιθανό μηχανισμό για την -εντερικής προέλευσης- βακτηριαμία.¹⁰ Οι Goto και συν. δημοσίευσαν ένα περιστατικό σηπτικής καταπληξίας από *Klebsiella pneumoniae* σε ένα αναζωογονηθέν θύμα καρδιακής ανακοπής, αποδίδοντας τη βακτηριαμία στη πιθανή ύπαρξη βακτηριακής διαμετάθεσης.¹¹ Σε μια πειραματική μελέτη το 2012 παρατηρήθηκε απροσδόκητα η απομόνωση *Stenotrophomonas maltophilia* σε ιστικές καλλιέργειες χοίρων μετά από αναζωογονηθείσα καρδιακή ανακοπή, με τους συγγραφείς να αναφέρουν ότι η διαμετάθεση βακτηρίων ενδεχομένως ευθύνεται για το εύρημα αυτό.¹² Τέλος, μια ακόμα κλινική μελέτη σε ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή και αναζωογόνηση ανέδειξε συσχέτιση ανάμεσα στην ενδοτοξιναιμία και σε βιοδείκτες εντερικής βλάβης.¹³

Στη μελέτη μας βρήκαμε ότι τα ζώα της ομάδας καρδιακής ανακοπής και αναζωογόνησης εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ενδοτοξίνης στη πυλαία κυκλοφορία, 24 ώρες μετά την αναζωογόνηση, συγκριτικά με τα ζώα της ομάδας ανακοπής και της ομάδας ελέγχου. Επιπλέον, τα ζώα της ομάδας CA-CPR είχαν μεγαλύτερο αριθμό θετικών καλλιέργειών μεσεντερίων λεμφαδένων σε σχέση με τις άλλες ομάδες. Ωστόσο η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Καθόσον γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που παρουσιάζει άμεσα στοιχεία σχετικά με το χρόνο εμφάνισης βακτηριακής διαμετάθεσης μετά από καρδιακή ανακοπή.

Η MDA, το τελικό προϊόν της υπεροξειδωσής των λιπαρών οξέων, αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη οξειδωτικού στρες.³⁶² Στη μελέτη μας δεν αναδείχθηκε σημαντική διαφορά στη συγκέντρωση MDA σε ομογενοποιημένο ειλέο και κόλον ανάμεσα στις ομάδες καρδιακής ανακοπής και ελέγχου. Λαμβάνοντας ως δεδομένο ότι τα ζώα ήταν υγιή χωρίς κάποια συννοσηρότητα, συμπεραίνουμε ότι η εντερική ισχαιμία δεν οδήγησε σε οξειδωτικό στρες κατά τη διάρκεια των 8 λεπτών της καρδιακής ανακοπής, γεγονός που καταδεικνύει σημαντική εφεδρεία του εντερικού ιστού πιθανώς μέσω αυτορρύθμισης της μικροκυκλοφορίας.³⁶³ Μετά την έναρξη της CPR, το έντερο λαμβάνει μικρό ποσοστό της -προκαλούμενης από τις συμπίεσεις- καρδιακής παροχής (λιγότερο από 5%) και κατ'αυτόν το τρόπο θεωρείται ότι ο εντερικός ιστός εξακολουθεί να υφίσταται ισχαιμία παρά επαναιμάτωση.³⁴⁹ Παρ'όλα αυτά, ακόμα και αυτή η μικρή ποσότητα οξυγονωμένου αίματος μπορεί να είναι ικανή να προκαλέσει βλάβη επαναιμάτωσης, η οποία επιτείνεται σημαντικά μετά την επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας.³⁶⁴ Αυτό ήταν εμφανές στην ομάδα ανακοπής και αναζωογόνησης, στην οποία η επαναιμάτωση αύξησε το οξειδωτικό στρες, οδηγώντας σε υψηλότερες συγκεντρώσεις MDA σε αυτά τα ζώα.

Παρά τη προαναφερθείσα σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις MDA, διάφοροι ερευνητές αναφέρουν ότι η χορήγηση προποφύλης μπορεί να περιορίσει τα εντερικά επίπεδα MDA.³⁶¹ Συνεπώς η προποφύλη ενδέχεται να έχει προσφέρει προστασία

ενάντια στο οξειδωτικό στρες, οδηγώντας σε χαμηλότερα επίπεδα MDA στη μελέτη μας.³⁶¹ Σε μια προγενέστερη πειραματική μελέτη, η χορήγηση αναισθητικής δόσης προποφύλης περιόρισε την απόπτωση του εντερικού επιθηλίου μετά από ισχαιμία/επαναιμάτωση και η δράση αυτή αποδόθηκε σε αντιοξειδωτικές ιδιότητες.³⁶⁵ Τα ζώα της μελέτης μας έλαβαν παρομοίως αναισθητική δόση προποφύλης πριν από τη πρόκληση καρδιακής ανακοπής και τη CPR, γεγονός που ενδεχομένως περιόρισε το οξειδωτικό στρες, την εντερική βλάβη και τη βακτηριακή διαμετάθεση μέσω ενός μηχανισμού προγύμνασης (preconditioning-like effect) από τη προποφύλη.^{351,360,366} Επιπλέον, ο υγιής εντερικός βλεννογόνος εκφράζει χαμηλή συγκέντρωση toll-like υποδοχέων 4 (TLR-4), η οποία όμως αυξάνεται σημαντικά σε φλεγμονώδεις συνθήκες.³⁶⁷ Η προποφύλη όμως έχει δειχθεί ότι ρυθμίζει προς τα κάτω την έκφραση των TLR-4, επιβραδύνοντας έτσι τη προκαλούμενη από την επαναιμάτωση βακτηριακή διαμετάθεση.³⁶⁸ Απαιτείται περισσότερη έρευνα σε διαφορετικά ζωικά μοντέλα αλλά και σε κλινικό επίπεδο για να διαλευκανθεί αν η δράση αυτή της προποφύλης μεταφράζεται σε κλινικό όφελος όταν χρησιμοποιείται στη περίοδο περί την ανακοπή.

Παρά το γεγονός ότι η έρευνα έχει δείξει ότι το έντερο που υφίσταται επαναιμάτωση χαρακτηρίζεται από σοβαρές ιστολογικές αλλοιώσεις, ρήξη του βλεννογόνου και αυξημένη διαπερατότητα,³⁶⁷ δε βρήκαμε σημαντικές διαφορές στο σκόρ ιστικής βλάβης ανάμεσα στις τρεις ομάδες. Τα αποτελέσματά μας είναι παρόμοια με αυτά των Schroeder και συν. οι οποίοι ανέφεραν ήπια βλάβη του εντερικού βλεννογόνου και ήπια τοπική φλεγμονή 24 ώρες μετά την επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας σε ένα μοντέλο καρδιακής ανακοπής έξι λεπτών σε ποντικούς.³⁶⁹ Η μικρού βαθμού εντερική ιστική βλάβη στην ομάδα CA-CPR δύναται επίσης να εξηγηθεί από τη συνολικά χαμηλή δόση της χορηγούμενης αδρεναλίνης που πιθανόν περιόρισε τη βλαπτική δράση του φαρμάκου στην εντερική κυκλοφορία.³⁷⁰ Επιπλέον, οι μη σημαντικές διαφορές στη συγκέντρωση της ενδοτοξίνης ανάμεσα στις ομάδες CA και CON δείχνουν ότι η εντερική βλάβη που προκαλείται από την ισχαιμία δεν ήταν σε θέση να προκαλέσει βακτηριακή διαμετάθεση. Αντιθέτως, η επαναιμάτωση του εντέρου μετά τη CPR και την επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας προκάλεσε βακτηριακή διαμετάθεση, αυξάνοντας σημαντικά τα επίπεδα ενδοτοξίνης στη πυλαία κυκλοφορία στην ομάδα CA-CPR.³⁷¹ Παρά το γεγονός ότι πληθώρα μελετών έχει καταδείξει την εμφάνιση ΒΔ 24 ώρες μετά τη πειραματική πρόκληση εντερικής βλάβης I/E,^{152,372} έχει επίσης δειχθεί πως η ενδοτοξίνη ενδέχεται να αυξάνεται σε διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών μετά την επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας και ενδεχομένως το μικρό διάστημα των 24 ωρών της παρακολούθησης να είναι ο λόγος της μη σημαντικής διαφοράς που παρατηρήθηκε στη συστηματική κυκλοφορία στη μελέτη μας.³⁷¹ Μια ακόμα εξήγηση για αυτό το εύρημα θα μπορούσε να είναι το γεγονός ότι η ενδοτοξίνη φτάνει στο ήπαρ δια της πυλαίας φλεβικής κυκλοφορίας ή εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία διαμέσου του θωρακικού πόρου. Στη συνέχεια έχει δειχθεί ότι ένα σημαντικό ποσοστό της ενδοτοξίνης συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος και απομακρύνεται από τη κυκλοφορία από διάφορα όργανα, με κυριότερο το ήπαρ.³⁷³

Τα ευρήματά μας υποδεικνύουν έναν αιτιώδη ρόλο της επαναιμάτωσης στην εντερική βλάβη, πιθανώς λόγω αυξημένης παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου ή/και ανεπαρκούς αντιοξειδωτικής δραστηριότητας, ενώ η διαφορά στη συγκέντρωση της MDA ανάμεσα σε ειλέο και κόλον μπορεί να μην είναι ανάλογη με το μικροβιακό

φορτίο που παρατηρείται στα δύο τμήματα του εντέρου. Ωστόσο, η βακτηριακή διαμετάθεση μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας δεν αποτελεί το μόνο μηχανισμό φλεγμονής και σήψης στη περίοδο μετά την αναζωογόνηση. Είναι πιθανό να επέρχεται επίσης μετακίνηση βακτηρίων, μακρομορίων, λευκοκυττάρων και κυτοκινών μέσω της μεσεντέριας λεμφικής κυκλοφορίας προς τη συστηματική κυκλοφορία, ενώ η είσοδος στη πνευμονική κυκλοφορία μπορεί να οδηγήσει σε οξεία πνευμονική βλάβη (acute lung injury, ALI) και πολυοργανική δυσλειτουργία.³⁷⁴ Μία πειραματική μελέτη από τους Kaneko και συν. έδειξε ότι η ΒΔ ενδέχεται να επιτελείται πρωτίστως μέσω της λεμφικής οδού, τουλάχιστον κατά τις πρώτες 24 ώρες.³⁷⁵ Καθώς ο εντεροπυλαίος και ο εντερολεμφικός μηχανισμός δύνανται να εμφανίζονται ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλον, περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να διευκρινιστεί ο ακριβής ρόλος αυτών των φαινομένων.

Στη μελέτη μας πρέπει να ληφθούν υπόψη κάποιοι περιορισμοί. Αρχικά, το πείραμά μας διεξήχθη σε κλινικά υγιείς χοίρους χωρίς υποκείμενη νόσο. Αυτό δεν είναι ο κανόνας σε ανθρώπινα θύματα καρδιακής ανακοπής καθώς συχνά εμφανίζουν διάφορες συννοσηρότητες. Δεύτερον, η περίοδος της παρακολούθησης (monitoring) της ομάδας CA-CPR περιορίστηκε χρονικά στις 24 ώρες και ενδεχομένως τα αποτελέσματα να ήταν διαφορετικά μετά από μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα. Το μικρό μέγεθος δείγματος της μελέτης δεν επέτρεψε την ανάδειξη στατιστικά σημαντικών διαφορών σε άλλους παράγοντες που σχετίζονται με τη βακτηριακή διαμετάθεση. Τέλος, δε πραγματοποιήθηκαν επανηλειμμένες μετρήσεις ενδοτοξίνης καθώς όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν 24 ώρες μετά την επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας.

Συμπεράσματα

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που παρουσιάζει άμεσα στοιχεία σχετικά με το χρόνο εμφάνισης βακτηριακής διαμετάθεσης μετά από καρδιακή ανακοπή. Η συγκέντρωση μαλονδιαλδεΐδης και τα επίπεδα ενδοτοξίνης στη πυλαία φλέβα αυξήθηκαν σημαντικά μόνο μετά την αναζωογόνηση και την επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας. Παρά το μεγαλύτερο αριθμό των θετικών ιστικών καλλιιεργειών μεσεντερίων λεμφαδένων στην ομάδα αναζωογόνησης, δε παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, πιθανά λόγω του περιορισμένου χρόνου παρακολούθησης. Μελλοντικές έρευνες πάνω στη βακτηριακή διαμετάθεση θα πρέπει να συμπεριλάβουν περίοδο παρακολούθησης άνω των 24 ωρών.

Περίληψη

Εισαγωγή και στόχοι

Ο όρος βακτηριακή διαμετάθεση περιγράφει τη δίοδο ζώντων βακτηρίων ή ενδοτοξίνης από το γαστρεντερικό σωλήνα σε εξωεντερικούς ιστούς και παρατηρείται

συχνά μετά από βλάβη ισχαιμίας- επαναιμάτωσης. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αναζητήσει βακτηριακή διαμετάθεση μετά από καρδιακή ανακοπή και αναζωογόνηση σε χοίρους στους οποίους χορηγήθηκε γενική αναισθησία με ενδοφλέβια προποφόλη.

Υλικό και μέθοδοι

Δεκαοχτώ θήλεις χοίροι Landrace/Large White διαμοιράστηκαν τυχαίως σε τρεις ομάδες: ομάδα ελέγχου (CON), ομάδα καρδιακής ανακοπής (CA) και ομάδα καρδιακής ανακοπής και αναζωογόνησης (CA-CPR). Στην ομάδα ελέγχου διενεργήθει μόνο monitoring υπό αναισθησία για δύο ώρες. Στην ομάδα καρδιακής ανακοπής, τα ζώα δεν αναζωογονήθηκαν και υποβλήθηκαν σε νεκροτομή οχτώ λεπτά μετά τη πρόκληση καρδιακής ανακοπής. Στην ομάδα αναζωογόνησης, πραγματοποιήθηκε καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση έως την επίτευξη επαναφοράς της αυτόματης κυκλοφορίας, ενώ ακολούθησε monitoring για δυο ώρες. Τα ζώα των ομάδων CON και CA-CPR υπέστησαν νεκροτομή μετά τη πάροδο 24 ωρών. Ο έλεγχος για ενδεχόμενη βακτηριακή διαμετάθεση περιελάμβανε καλλιέργειες αίματος και ιστών καθώς και μέτρηση συγκέντρωσης ενδοτοξίνης σε συστηματική και πυλαία κυκλοφορία. Ο υπολογισμός των επιπέδων μαλονδιαλδεΐδης και η ιστολογική ανάλυση εντέρου πραγματοποιήθηκαν με σκοπό την εκτίμηση της ιστικής βλάβης ισχαιμίας / επαναιμάτωσης.

Αποτελέσματα

Η μαλονδιαλδεΐδη, ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης οξειδωτικού στρες, εμφάνισε σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις στην ομάδα αναζωογόνησης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου σε ομογενοποιημένο ειλεό ($p=0.016$). Οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις σε ομογενοποιημένο κόλον ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα αναζωογόνησης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0.004$) και με την ομάδα καρδιακής ανακοπής ($p=0.016$). Επιπλέον ανευρέθησαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ενδοτοξίνης στη πυλαία κυκλοφορία στην ομάδα αναζωογόνησης, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p=0.026$) και την ομάδα καρδιακής ανακοπής ($p=0.026$). Ο αριθμός των θετικών, για *E. coli*, καλλιεργείων μεσεντερίων λεμφαδένων ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα αναζωογόνησης σε σχέση με τις άλλες δυο ομάδες, χωρίς αυτή η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0.407$).

Συμπεράσματα

Η συγκέντρωση μαλονδιαλδεΐδης και τα επίπεδα ενδοτοξίνης στη πυλαία κυκλοφορία δεν αυξάνουν κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής, παρά μόνον μετά από καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση και επαναφορά αυτόματης κυκλοφορίας. Παρά το μεγαλύτερο αριθμό των θετικών ιστικών καλλιεργείων μεσεντερίων λεμφαδένων στην ομάδα αναζωογόνησης, δε παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, πιθανά λόγω του περιορισμένου χρόνου παρακολούθησης.

Abstract

Introduction and objectives

Bacterial translocation (BT) is the passage of viable bacteria or endotoxins from the gastrointestinal lumen to extra-luminal tissues and is usually observed after intestinal ischaemia-reperfusion injury. The aim of this study was to investigate post-resuscitation BT after cardiac arrest and resuscitation in a swine anaesthetized with propofol-based total intravenous anaesthesia.

Materials and methods

Eighteen female Landrace/Large White piglets were randomly divided into control (CON), cardiac arrest (CA) and cardiac arrest-cardiopulmonary resuscitation (CA-CPR) groups. In the CON group, the animals were only monitored for two hours. In the CA group, the animals were not resuscitated and underwent necropsy immediately after cardiac arrest. In the CA-CPR group, the animals were resuscitated until the return of spontaneous circulation (ROSC) and were monitored for two hours. The animals of the CON and CA-CPR groups underwent necropsy 24 hours later. Bacterial translocation was assessed by blood and tissue cultures and endotoxin measurement in the portal and systemic circulation. Malondialdehyde content calculation and histological analysis of the intestine were performed in order to estimate ischemia and reperfusion (I/R) tissue damage.

Results

Malondialdehyde content, an indicator of oxidative stress, was significantly higher in the CA-CPR group compared to the CA in homogenized ileum ($p=0.016$). Malondialdehyde content in homogenized colon revealed significantly higher levels in the CA-CPR group compared to the CON ($p=0.004$) and the CA group ($p=0.016$). We found significantly higher levels of portal endotoxin in the CA-CPR group compared to the CON ($p=0.026$) and the CA group ($p=0.026$). The number of positive mesenteric lymph nodes cultures for *E. coli* was greater in the CA-CPR group, followed by the CA and CON groups, although the difference was not significant (67%, 33%, and 33%, respectively; $p=0.407$).

Conclusions

Malondialdehyde content and portal endotoxin levels do not increase during the cardiac arrest interval, but only after CPR and ROSC. Although the number of positive MLNs cultures was greater in the CA-CPR animals, no statistically significant differences were observed between the three groups due to the short monitoring period.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post Cardiac Arrest Syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Consensus Statement from the International Liaison Committee on resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 2008; 118: 2452–83.
2. Haubrich, WS et al. *Bockus Gastroenterology*. Philadelphia, W.B Saunders Co., 1994
3. Fink MP, Delude RL. Epithelial barrier dysfunction: a unifying theme to explain the pathogenesis of multiple organ dysfunction at the cellular level. *Crit Care Clin* 2005; 21: 177-96.
4. Hebra A, Hong J, McGowan KL, et al. Bacterial translocation in mesenteric ischemia-reperfusion injury: is dysfunctional motility the link. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 280–85
5. Leaphart CL, Tepas JJ 3rd. The gut is a motor of organ system dysfunction. *Surgery* 2007; 141: 563–69
6. Mallick IH, Yang W, Winslet MC, et al. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1359-77
7. Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986; 250: 749–753.
8. Yuan Y, Guo H, Zhang Y, et al. Protective effects of L-carnitine on intestinal ischemia/reperfusion injury in a rat model. *J Clin Med Res* 2011; 3: 78-84

9. Wang B, Huang Q, Zhang W, et al. Lactobacillus plantarum prevents bacterial translocation in rats following ischemia and reperfusion injury. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3187-94
10. Gaussorgues P, Gueugniaud PY, Vedrinne JM, Salord F, Mercatello A, Robert D. Bacteremia following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 1988; 14: 575–7.
11. Goto T, Hazui H, Hoshiga M, Mori T, Zushi R, Yagi Y, et al. Bacterial translocation after mild therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2009; 80: 960.
12. Gkiza E, Giamarellos-Bourboulis E, Tsaganos T, Theodoros Xanthos, Laskarina-Maria Korou, Dionyssia-Pinelopi Carrer et al. Isolation of Aerobic Bacteria in Internal Specimens from Domesticated Pigs Used in Biomedical Research and the Association with Bacterial Translocation. *J Anim Vet Adv*. 2012; 11: 539-46.
13. Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N, Fichet J, Pène F, Marx JS, et al. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation*. 2013; 84: 60-5.
14. Heiman N.H. “Small Intestine” in *Surgery, Upper digestive Tract* Corson J.D., Williamson RCN., 2001, 10.1.
15. Stevens A, Lowe J. *Human Histology*. Editions Gower Medical Publishing, 1997.
16. Άγιος Ι: Περιγραφική και Εφαρμοσμένη Ανατομική, τόμος Β Έκδόσεις University Press. 1997
17. Standring: *Gray’s Anatomy: 39th Edition*, Dec 2004
18. Sobotta: Άτλας Ανατομικής του Ανθρώπου: 1η Ελλην. Έκδοση, Β΄τόμος, Εκδόσεις Παριζιάνος 1978
19. Rubin D. Small intestine: Anatomy and structural anomalies. In: *Textbook of Gastroenterology*, Edited by Tadakaka Yamada. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1995.
20. Guyton and Hall. *Human Physiology and Mechanisms of Disease*. Sixth edition. 2001, 11: 632-633
21. Tadataka. Yamada. *Clinical Relevance of Gastrointestinal Hormones*. 1993, 4:309- 311.

22. Madara JL, Trier JS: The functional morphology of the mucosa of the small intestine. In Johnson LR, Alpers DH (eds): Physiology of the Gastrointestinal Tract, 3rd ed. Vol. 2. New York, Raven, 1994, pp. 1577-1622.
23. Allan LE, Trier JS. Structure and permeability differ in subepithelial villus and payer's patch follicle capillaries. *Gastroenterology* 1991 ;100: 1172-5.
24. Davenport HW. Physiology of the Digestive Tract, 5th ed. Chicago, Year Book Medical, 1982.
25. Christensen J. Intestinal motor physiology. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds): Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management, 6th ed. Vol. 2. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp.1437-50.
26. Surprenant, A. Control of the gastrointestinal tract by enteric neurons. *Ann Rev Physiol* 1994; 56: 117-21.
27. Thompson JC. Gastrointestinal Endocrinology: Receptors and Post –Receptor Mechanisms. San Diego, Academic, 1990.
28. Thompson JC, Marx M. Gastrointestinal hormones. *Curr Probl Surg* 1984; 21: 1-80.
29. Deaugerie G, et al. Digestion and absorption in the human intestine of three sugar alcohols. *Gastroenterology* 1990; 99: 717-20.
30. Macfarlane S. Human colonic microbiota: Ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997; 222: 3-9.
31. Hillemeier C. An overview of the effects of dietary fiber on gastrointestinal transit. *Pediatrics* 1995; 96: 997-9.
32. Sandle GI, et al: Cellular basis for defective electrolyte. Transport in inflamed human colon. *Gastroenterology* 1990; 99: 97-101.
33. Sarna SK.: Physiology and pathophysiology of colonic motor activity. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 827-9.
34. Farhadi A, Banan A, Fields J, et al. Intestinal barrier: An interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 479-497

35. Sun Z, Wang X, Andersson R. Role of intestinal permeability in monitoring mucosal barrier function. History methodology and significance of pathophysiology. *Digest Surgery* 1998; 15: 386-397
36. Duchmann R, Neurath M, Marker HE, et al. Immune responses towards intestinal bacteria—current concepts and future perspectives. *Z Gastroenterology* 1997; 35: 337-346
37. Bengmark S, Larsson K, Molin G. Gut mucosa reconditioning with species-specific lactobacilli, surfactants, pseudomucus, and fibers. An invited review. *Biotech Therapeutics* 1994; 5: 171-194
38. Runkel NS, Moody FG, Smith GS, et al: Alterations in rat intestinal transit by morphine promote bacterial translocation. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1530-1536
39. Alzari PM, Lasconbe MB, Poljak RJ: Thre dimensional structure of antibodies. *Annu Rev Immunol* 1988; 6: 555-580
40. Bryant, N. J. *Laboratory Immunology and Serology*. Philadelphia, W.B. Saunders Co.,1992
41. Underdown BJ, Schiff JM. Immunoglobulin A. Strategie defense initiative at the mucosal surface. *Annu Rev Immunol* 1986; 4: 389-395
42. Capra D, Edmundson AB. The antibody combining site. *Sci Am* 1977; 236: 50-53
43. Kraehenbuhl JP, Neutra MR. Transepithelial transport and mucosal defense II. Secretion of IgA. *Trends Cell Biol* 1992; 2: 134-141
44. Kaetzel CS, Robinson JK, Chintalacharuvu KR, et al. The polymeric immunoglobulin receptor (secretory component) mediates transport of immune complexes across epithelial cells: a local defense function for IgA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 8796-8800
45. Anderson BW, Levine AS, Levitt DG, et al. Physiological measurement of luminal stirring in perfused rat jejunum. *Am J Physiol* 1988; 254: G843-848
46. Thomson AB, Schoeller C, Keelan M, et al. Lipid absorption: passing through the unstirred layers, brush-border membrane, and beyond. *Can J Physiol Pharmacol* 1993; 71: 531-555

47. Lopetuso LR, Scaldaferri F, Bruno G, et al. The therapeutic management of gut barrier leaking: the emerging role for mucosal barrier protectors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 1068-76
48. Simon TC, Gordon JI. Intestinal epithelial cell differentiation: new insights from mice, flies and nematodes. *Curr Opin Genet Dev* 1995; 5: 577-86
49. Kraehenbuhl JP, Pringault E, Neutra MR. Review article: Intestinal epithelia and barrier functions. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(Suppl 3): 3-9
50. Alvila J. Microtubule function. *Life Sci* 1987; 50: 327-333
51. Banan A, Choudhary S, Zhang Y, et al. Oxidant-induced intestinal barrier disruption and its prevention by growth factors in a human colonic cell line: role of the microtubule cytoskeleton. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 727-738
52. Banan A, Zhang Y, Losurdo J, et al. Carbonylation and disassembly of the F-actin cytoskeleton in oxidant-induced barrier dysfunction and its prevention by epidermal growth factor and transforming growth factor alpha in a human colonic cell line. *Gut* 2000; 46: 830-837
53. Cerejido M, Gonzalez-Meriscal L, Contreras RG. Epithelial tight junctions. *Ann Rev Resp Dis* 1988; 138(6Pt2): S17-21
54. Pappenheimer JR. Physiological regulation of epithelial junctions in intestinal epithelia. *Acta Physiol Scand*, 1988; 571(Suppl): 43-51
55. Madara JL. Intestinal absorptive cell tight junctions are linked to cytoskeleton. *Am J Physiol* 1987; 253: C171-175
56. Sakakibara A, Furuse M, Saitou M, et al. Possible involvement of phosphorylation of occludin in tight junction formation. *J Cell Biol* 1997; 137: 1393-1401
57. Rao R, Basuroy S, Rao VU, et al. Tyrosine phosphorylation and dissociation of occludin. ZO-1 and E-cadherin/gamma catenin complexes from the cytoskeleton by oxidative stress. *Biochem J* 2002; 368: 471-481
58. Wachtel M, Frei K, Ehler E, et al. Occludin proteolysis and increased permeability in endothelial cells through tyrosine phosphatase inhibition. *J Cell Sci* 1999; 112: 4347-4356
59. Gonzalez Mariscal L, Betanzos A, Nava P, et al. Tight junction proteins. *Prog Biophys Mol Biol* 2003; 81: 1-44

60. Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of claudin superfamily proteins in paracellular transport. *Traffic* 2001; 2: 92-98
61. Colegio OR, Van Itallie CM, McCrea HJ, et al. Claudins create charge selective channels in the paracellular pathway between epithelial cells. *Am J Cell Physiol* 2002; 283: C142-C147
62. Katahira J, Inoue N, Horiguchi Y, et al. Molecular cloning and functional characterization of the receptor for *Clostridium perfringens* enterotoxin. *J Cell Biol* 1997; 136: 1239-1247.
63. McClane BA. *Clostridium perfringens* enterotoxin acts by producing small molecule permeability alterations in plasma membranes. *Toxicology* 1994; 87: 43-67.
64. Michl P, Buchhoiz M, Rolke M, et al. Claudin 4: a new target for pancreatic cancer treatment using *Clostridium perfringens* enterotoxin. *Gastroenterology* 2001; 121: 678-684
65. Liu Y, Nusrat A, Schnell FJ, et al. Human junction adhesion molecule regulates tight junction resealing in epithelia. *J Cell Sci* 2000; 113(Pt13): 2363-2374
66. Martin Padura I, Lostaglio S, Schneemann M, et al. Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular junctions and modulates transmigration. *J Cell Biol* 1998; 142: 117-127
67. Kostrewa D, Brockhaus M, D'Arcy A, et al. X-ray structure of junctional adhesion molecule: a structural basis for homophilic adhesion via a novel dimerization motif. *EMBO J* 2001; 20: 4391-4398
68. Cunningham SA, Arrate MP, Rodriguez JM, et al. A novel protein with homology to the junctional adhesion molecule. Characterization of leukocyte interactions. *J Biol Chem* 2000; 275: 34750-34756
69. Schulzke JD, Bentzel CJ, Schulzke I, et al. Epithelial tight junction structure in the jejunum of children with acute and treated celiac sprue. *Pediatr Res*, 1998; 43: 435-441
70. Tsukamoto T, Nigam SK. Role of tyrosine phosphorylation in reassembly of occluding and other tight junction proteins. *Am J Physiol* 1999; 276(5 Part 2): F737-F750

71. Dye JF, Leach L, Clark P, et al. Cyclic AMP and acidic fibroblast growth factor have opposing effects on tight and adherens junctions in microvascular endothelial cells in vitro. *Microvasc Res* 2001; 62: 94-113
72. Tsukamoto T, Nigam SK. Tight junction proteins form large complexes and associate with the cytoskeleton in an ATP depletion model for reversible junction assembly. *J Biol Chem* 1997; 272: 16133-9.
73. Oshima T, Laroux FS, Coe LL, et al. Interferon-gamma and interleukin-10 reciprocally regulate endothelial junction integrity and barrier function. *Microvasc Res* 2001; 61: 130-43.
74. Burns AR, Bowen RA, MacDonell SD, et al. Analysis of tight junctions during neutrophil transendothelial migration. *J Cell Sci* 2000; 113(Pt 1): 45-57.
75. Pedram A, Razandi M, Levin ER. Deciphering Vascular Endothelial Cell Growth Factor/Vascular Permeability Factor signaling to vascular permeability. Inhibition by atrial natriuretic peptide. *J Biol Chem* 2002; 277: 44385-98.
76. Singer KL, Stevenson BR, Woo PL, et al. Relationship of serine/threonine phosphorylation/dephosphorylation signaling to glucocorticoid regulation of tight junction permeability and ZO-1 distribution in nontransformed mammary epithelial cells. *J Biol Chem* 1994; 269: 16108-16115
77. Sakai T, Kusugami K, Nishimura H, et al. Interleukin 15 activity in the rectal mucosa of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 114: 1237-43.
78. Ahdieh M, Vandenbos T, Youakim A. Lung epithelial barrier function and wound healing are decreased by IL-4 and IL-13 and enhanced by IFN-gamma. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 281: C2029-C2038
79. Nishiyama R, Sakaguchi T, Kinugasa T, et al. Interleukin 2 receptor beta subunit-dependent and -independent regulation of intestinal epithelial tight junctions. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276: 35571-35580
80. Massoumi R, Sjolander A. The inflammatory mediator leukotriene D4 triggers a rapid reorganization of the actin cytoskeleton in human intestinal epithelial cells. *Eur J Cell Biol* 1998; 76: 185-191
81. Rao RK, Baker RD, Baker SS, et al. Oxidant induced disruption of intestinal epithelial barrier function: role of protein tyrosine phosphorylation. *Am J Physiol* 1997; 273: G812-G823

82. Ma TY, Tran D, Hoa N, et al. Mechanism of extracellular calcium regulation of intestinal epithelial tight junction permeability: role of cytoskeletal involvement. *Microsc Res Tech* 2000; 51: 156-168
83. Kucharzik T, Walsh SV, Chen J, et al. Neutrophil transmigration in inflammatory bowel disease is associated with differential expression of epithelial intercellular junction proteins. *Am J Pathol* 2001; 159: 2001-2009
84. Simonovic I, Rosenberg J, Koutsouris A, et al. Enteropathogenic *Escherichia coli* dephosphorylates and dissociates occluding from intestinal epithelial tight junctions. *Cell Microbiol* 2000; 2: 305-315
85. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, et al. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci* 2000; 113: 4435-4440
86. Pothoulakis C. Effects of *Clostridium difficile* toxins on epithelial cell barrier. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 915: 347-56
87. Nakao T, Kurita N, Komatsu M, et al. Irinotecan injures tight junction and causes bacterial translocation in rat. *J Surg Res* 2012; 173: 341-7
88. Assimakopoulos SF, Dimitropoulou D, Marangos M, et al. Intestinal barrier dysfunction in HIV infection: pathophysiology, clinical implications and potential therapies. *Infection* 2014; 42: 951-9.
89. Gonnella PA, Neutra MR. Membrane-bound and fluid-phase macromolecules enter separate prelysosomal compartments in absorptive cells of suckling rat ileum. *J Cell Biol* 1984; 99: 909-917
90. Sanderson IR and Walker WA. Uptake and transport of macromolecules by the intestine: possible role in clinical disorders (an update). *Gastroenterology* 1993; 104: 622-639
91. Ulshen MH, Rollo JL. Pathogenesis of *E. coli* gastroenteritis in man – another mechanism. *N Engl J Med* 1980; 302: 99-101
92. Chakravortty D, Kumar KS. Modulation of barrier function of small intestinal epithelial cells by lamina propria fibroblasts in response to lipopolysaccharide: possible role of TNF-alpha in inducing barrier dysfunction. *Microbiol Immunol* 1999; 43: 527-533

93. Wattanasirichaigoon S, Menconi MJ, Delude RL, et al. Effect of mesenteric ischemia and reperfusion or hemorrhagic shock on intestinal mucosal permeability and ATP content in rats, *Shock* 1999; 12: 127-133.
94. Stuart R. O., Sun A., Panichas M., et al. Critical role for intracellular calcium in tight junction biogenesis. *J. Cell Physiol* 1994; 159: 423–433.
95. Ye J, Tsukamoto T, Sun A, et al. A role for intracellular calcium in tight junction reassembly after ATP depletion-repletion. *Am J Physiol* 1999; 277: F524-32.
96. Davies MG, Hagen PO. The vascular endothelium. A new horizon. *Ann Surg* 1993; 218: 593-609.
97. Sun Z. Intestinal ischemia and reperfusion injury. Pathophysiology as basis for novel treatment. Doctoral thesis. Lund University, Sweden, 2000.
98. O'Donnell MP, Vargas FF. Electrical conductivity and its use in estimating an equivalent pore size for arterial endothelium. *Am J Physiol* 1986; 250: H16-21.
99. Crone C, Christensen O. Electrical resistance of a capillary endothelium. *J Gen Physiol* 1981; 77: 349-371.
100. Taylor AE, Granger DN. Equivalent pore modeling: vesicles and channels. *Fed Proc* 1983; 42: 2440-2445.
101. Ratych RE, Chuknyiska RS, Bulkley GB: The primary localization of free radical generation after anoxia / reoxygenation in isolated endothelial cells. *Surg* 1987; 102: 122-131.
102. Maier RV, Bulger EM: Endothelial changes after shock and injury. *New Horizons* 1996; 4: 211-23.
103. Macdonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science* 2005; 307: 1920-5.
104. Dommert R, Zilbauer M, George JT, et al. Innate immune defence in the human gastrointestinal tract. *Molecular Immun* 2005; 42: 903-12.
105. Pár A. Gastrointestinal tract as a part of immune defence. *Acta Physiol Hung* 2000; 87: 291-304.
106. Wang M, Gao Z, Zhang Z, et al. Roles of M cells in infection and mucosal vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 3544-51.
107. Constantinovits M, Sipos F, Molnár B, et al. Innate immune defence in the human gastrointestinal tract. *Mol Immunol* 2005; 42: 903-12.

108. Wittig B.M., Zeitz M.: The gut as an organ of immunology. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 181-7.
109. Madara JL. Pathobiology of the intestinal epithelial barrier. *Am J Pathol* 1990; 137: 1273-1281.
110. Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, et al. Permeability characteristics of human jejunum, ileum, proximal colon and distal colon: results of potential difference measurements and unidirectional fluxes. *Gastroenterology* 1982;83: 844-850.
111. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cell Mol Life Sci.* 2013; 70: 631-59.
112. Claude P. Morphological factors influencing transepithelial permeability: a model for the resistance of the zonula occludens. *J Membrane Biol* 1978;39: 219-232.
113. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979; 23: 403-11.
114. M.R. Mainous, W. Ertel, I.H. Chaudry, et al. The gut: a cytokine-generating organ in systemic inflammation? *Shock* 1995; 4: 193-9.
115. Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis. *Indian J Med Microbiol* 2013; 31: 334-42.
116. O'Boyle, C.J., MacFie, J., Mitchell, C.J., et al. Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* 1998; 42: 29-35.
117. Kamat A, Ancuta P, Blumberg RS, et al. Serological Markers for Inflammatory Bowel Disease in AIDS Patients with Evidence of Microbial Translocation. *PLoS One* 2010; 5: e15533
118. Wells, C.L. Colonization and translocation of intestinal bacterial flora. *Transplant Proc* 1996; 28: 2653-6.
119. MacFie J, O'Boyle C, Mitchell CJ, et al. Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity. *Gut.* 1999; 45: 223-8.

120. Marshal JC, Christou NV, Meakins JL. Small bowel bacterial overgrowth and systemic immunosuppression in experimental peritonitis. *Surgery* 1988; 104: 404-411.
121. Grotz MRW, Deitch EA, Ding J. Intestinal cytokine response after gut ischemia: role of gut barrier failure: *Ann Surg.* 1999; 229: 478-86.
122. Wiest R, Das S, Cadelina G, et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999; 104: 1223-1233.
123. Deitch EA, Bridges WM, Ma JW. Obstructed intestine as a reservoir for systematic infection. *Ann J Surg* 1990;159: 394-401.
124. Nettelbladt CG, Katouli M, Bark T, et al. Evidence of bacterial translocation in fatal hemorrhagic pancreatitis. *J Trauma* 2000; 48: 314-316.
125. Deitch EA. Gut-origin sepsis after trauma and hemorrhagic shock. Mechanisms and consequences. *Arch Hell Med* 2003; 20 (Suppl A): 45-53.
126. Sugiura T, Tashiro T, Yamamori H, et al. Effects of total parenteral nutrition on endotoxin translocation and extend of stress response in burned rats. *Nutrition* 1999; 15: 570-575.
127. Scopa CD, Koureleas S, Tsamandas A, et al. Beneficial effect of growth hormone and insulin-like growth factor I on intestinal bacterial translocation, endotoxemia and apoptosis in experimentally jaundiced rats. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 423-431.
128. MacFie J. Enteral versus parenteral nutrition: the significance of bacterial translocation and gut-barrier function. *Nutrition* 2000;16: 606-611.
129. Deitch EA, Ma WJ, Berg RD, Specian RD. Protein malnutrition predisposes to inflammatory-induced gut-origin septic states. *Ann Surg* 1990; 211: 560-567.
130. Vagianos CE, Karatzas T, Scopa CD, et al. Neurotensin reduces microbial translocation and improves intestinal mucosa integrity after abdominal radiation. *Eur Surg Res* 1992; 24: 77-83.
131. Zuo L, Li Y, Wang H, et al. Cigarette smoking is associated with intestinal barrier dysfunction in the small intestine but not in the large intestine of mice. *J Crohns Colitis.* 2014; 8: 1710-22.

132. Li Y, Chen Y, Zhang J, et al. Protective effect of glutamine-enriched early enteral nutrition on intestinal mucosal barrier injury after liver transplantation in rats. *Am J Surg* 2010; 199: 35-42.
133. Sözen S, Topuz O, Uzun AS, et al. Prevention of bacterial translocation using glutamine and melatonin in small bowel ischemia and reperfusion in rats. *Ann Ital Chir* 2012; 83: 143-8.
134. Costa KA, Soares AD, Wanner SP, et al. L-arginine supplementation prevents increases in intestinal permeability and bacterial translocation in male Swiss mice subjected to physical exercise under environmental heat stress. *J Nutr.* 2014; 144: 218-23.
135. Andrade ME, Araújo RS, de Barros PA, et al. The role of immunomodulators on intestinal barrier homeostasis in experimental models. *Clin Nutr.* 2015; 34: 1080-7.
136. Batista MA, Nicoli JR, Martins Fdos S, et al. Pretreatment with citrulline improves gut barrier after intestinal obstruction in mice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 69-76.
137. Sarac F, Salman T, Gun F, et al. Effect of probiotic supplementation on bacterial translocation in common bile duct obstruction. *Pediatr Surg Int* 2015; 31: 155-61.
138. Bauer TM, Fernández J, Navasa M, et al. Failure of *Lactobacillus* spp. to prevent bacterial translocation in a rat model of experimental cirrhosis. *J Hepatol* 2002; 36: 501–6.
139. Chiva M, Soriano G, Rochat I, et al Effect of *Lactobacillus johnsonii* La1 and antioxidants on intestinal flora and bacterial translocation in rats with experimental cirrhosis. *J Hepatol* 2002; 37: 456–2
140. Generoso SV, Viana M, Santos R, et al. *Saccharomyces cerevisiae* strain UFMG 905 protects against bacterial translocation, preserves gut barrier integrity and stimulates the immune system in a murine intestinal obstruction model. *Arch Microbiol.* 2010; 192: 477-84.
141. Vagianos C, Koureleas S, Arvaniti A, et al. Bacterial translocation and endotoxemia in obstructive jaundice. The protective effect of lactulose. *Dig Surg* 1995; 12: 321-326.

142. Chen C, Li L, Wu Z, Chen H, et al. Effects of lactitol on intestinal microflora and plasma endotoxin in patients with chronic viral hepatitis. *J Infect* 2007; 54: 98-102.
143. González-Hernández LA, Jave-Suarez LF, Fafutis-Morris M, et al. Synbiotic therapy decreases microbial translocation and inflammation and improves immunological status in HIV-infected patients: a double-blind randomized controlled pilot trial. *Nutr J* 2012; 11: 90.
144. Vlachogiannakos J, Saveriadias AS, Viazis N, et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29: 992-9.
145. Tenorio AR, Chan ES, Bosch RJ, et al. Rifaximin has a marginal impact on microbial translocation, T-cell activation and inflammation in HIV-positive immune non-responders to antiretroviral therapy - ACTG A5286. *J Infect Dis*. 2015; 211: 780-90.
146. Marotta F, Geng TC, Wu CC, et al. Bacterial translocation in the course of acute pancreatitis: beneficial role of nonabsorbable antibiotics and lactitol enemas. *Digestion*. 1996; 57: 446-52.
147. Yokoyama Y, Nishigaki E, Abe T, et al. Randomized clinical trial of the effect of perioperative synbiotics versus no synbiotics on bacterial translocation after oesophagectomy. *Br J Surg*. 2014; 101: 189-99.
148. Chen LW, Hsu CM, Huang JK, et al. Effects of bombesin on gut mucosal immunity in rats after thermal injury. *J Formos Med Assoc* 2000; 99: 491-8.
149. Chen D, Wang W, Wang J. Epidermal growth factor prevents increased permeability and bacterial translocation in rats with acute pancreatitis. *Chin Med Sci J* 2001; 16: 46-8.
150. Assimakopoulos SF, Scopa CD, A Charonis A, et al. Experimental obstructive jaundice disrupts intestinal mucosal barrier by altering occluding expression: beneficial effect of bombesin and neurotensin. *Amer Coll of Surg* 2004; 198: 748-57.
151. Ocal K, Avlan D, Cinel I, et al. The effect of N-acetylcysteine on oxidative stress in intestine and bacterial translocation after thermal injury. *Burns* 2004; 30:778-84.

152. Sileri P, Sica GS, Gentileschi P, et al. Melatonin reduces bacterial translocation after intestinal ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc* 2004; 36: 2944-6.
153. Ozkan OV, Yuzbasioglu MF, Ciralik H, et al. Resveratrol, a natural antioxidant, attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury in rats. *Tohoku J Exp Med* 2009; 218: 251-8.
154. Oztürk C, Avlan D, Cinel I et al. Selenium pretreatment prevents bacterial translocation in rat intestinal ischemia/reperfusion model. *Pharmacol Res* 2002; 46: 171-5.
155. MacFie J. Current status of bacterial translocation as a cause of surgical sepsis. *Br Med Bull* 2004; 71 :1-11.
156. Sedman PC, MacFie J, Sagar P et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 1994; 107: 643–649.
157. Lichtman, S.M. Bacterial translocation in humans. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 1-10.
158. Tancredi CH, Andremont AO. Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis* 1985; 152: 99-103.
159. Deitch EA Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut. What is important in human beings? *Surgery* 2002; 131: 241–4.
160. Pape HC, Dwenger A, Regel G, et al. Increased gut permeability after multiple trauma. *Br J Surg* 1994; 81: 850-2.
161. Roumen RM, Hendriks T, Wevers RA, et al. Intestinal permeability after severe trauma and hemorrhagic shock is increased without relation to septic complications. *Arch Surg* 1993; 128: 453-7.
162. Lemaire LC, van Lanschott JJ, Stoutebeek CP, et al. Bacterial translocation in multiple organ failure: cause or epiphenomenon still unproven. *Br J Surg* 1997; 84: 1340-1350.
163. Kuzu MA, Kale IT, Col C, et al. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation in humans. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46: 2159-64.
164. Varadarajan R, Golden-Mason L, Young L, et al. Nitric oxide in early ischaemia reperfusion injury during human orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 250–6

165. Grace PA, Mathie RT. Ischemia–reperfusion Injury. Blackwell Science: London, 1999.
166. Granger DN. Ischemia–reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. *Microcirculation* 1999; 6: 167–178.
167. Neary P, Redmond HP. Ischaemia–reperfusion injury and the systemic inflammatory response syndrome. In: Grace PA, Mathie RT (eds) *Ischaemia–Reperfusion Injury*. Oxford: Blackwell Science; 1999: 123–36.
168. Boros P, Bromberg J. New cellular and Molecular Immune Pathways in Ischemia–Reperfusion injury. *Am J of Transplantation* 2006; 6: 652–8.
169. Blaisdell F. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovascular Surgery* 2002; 6: 620–30.
170. Yeagle PL. Cholesterol and the cell membrane. *Biochem Biophys Acta* 1985; 822: 267–87.
171. Larsson J, Bergstrom J. Electrolyte changes in muscle tissue and plasma in tourniquet- ischemia. *Acta Chir Scand* 1978;144: 67–73.
172. Andersson J, Eklof B, Neglen P, et al. Metabolic Changes in blood and skeletal muscle in Reconstructive Aortic Surgery. *Ann Surg* 1979; 189: 283– 9.
173. Eklöf B, Neglen P, Thomson D. Temporary incomplete ischemia of the legs caused by aortic clamping in man. *Ann Surg* 1981; 193: 99–104.
174. Eklöf B, Neglen P, Thomson D. Temporary incomplete ischemia of the legs induced by aortic clamping in man. Effects on central hemodynamics and skeletal muscle metabolism by andrenergic block. *Ann Surg* 1981; 193: 89–98.
175. Cohen RD, Simpson RS. Lactate metabolism. *Anesthesiology* 1975 ;43: 661.
176. Haljamae H, Enger E. Human Skeletal Muscle Energy Metabolism During and After Complete Tourniquet Ischemia. *Ann Surg* 1975; 182: 9.
177. Farber JF. Biochemical changes during ischemia and reperfusion in Rat Liver. *Lab Invest* 1982; 47: 114–23.
178. Beylrsdorf F, Mathelis G, Kruger S, et al. Avoiding reperfusion injury after limb revascularization: Experimental observations and recommendations for clinical application. *J Vasc Surgery* 1989; 9: 757 – 66.

179. Dixon JS, Fuchs SC, Ebert PA. Changes in serum creatine phosphokinase activity following thoracic, cardiac, and abdominal operations. *Arch Surg* 1971; 103: 66.
180. Fisher RD, Fogarty TJ, Morrow AG. Clinical and biochemical observations of the effect of transient femoral artery occlusion in man. *Surgery* 1970; 68: 323 – 8.
181. Καμπαρούδης Α. Ισχαιμικές αλλοιώσεις των κάτω άκρων μετά από οξεία ισχαιμία και επαναμιάτωση. Διδακτορική Διατριβή Αριθ.912.Θεσσαλονίκη 1997
182. Sorie D, Huseby NE, Kiuge T. Ischemia during arterial reconstructive surgery: Biochemical changes as reflected in popliteal vein samples. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 11: 151.
183. Steinau HU. Major Limb Replantation and Postischemia Syndrome: Investigation of Acute Ischemia-induced Myopathy and Reperfusion Injury. New York: Springer Verlag 1988: 9-22, 23, 26, 33
184. Kaminski KA, Bonda TA, Korecki J, et al. Oxidative stress and neutrophil activation—the two keystones of ischemia/reperfusion injury. *Int J Cardiol* 2002; 86: 41–59.
185. Maxwell SR, Lip GY. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol* 1997; 58: 95–117.
186. Romanenko, VG, Davies, PF, Levitan, I. Dual effect of fluid shear stress on volume- regulated anion current in bovine aortic endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: 708- 18.
187. Ward BJ, McCarthy A. Endothelial cell “swelling” in ischaemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1293-300.
188. Al-Mehdi AB, Zhao G, Fisher AB. ATP-independent membrane depolarization with ischemia in the oxygen-ventilated isolated rat lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18: 653-61.
189. Bychkov R, Pieper K, Ried C, et al. Hydrogen peroxide, potassium currents, and membrane potential in human endothelial cells. *Circulation* 1999; 99: 1719-25.
190. Clark ET, Gewertz BL. Limiting oxygen delivery attenuates intestinal reperfusion injury. *J Surg Res* 1992; 53: 485-9.
191. Ward BJ, Scoote M. Antioxidants attenuate postischemic endothelial cell swelling and luminal membrane blebbing in cardiac capillaries. *Microvasc Res* 1997; 53: 179-86.

192. Maxwell L, Gavin J. Anti-oxidant therapy improves microvascular ultrastructure and perfusion in postischemic myocardium. *Microvasc Res* 1992; 43: 255-66.
193. Cantara S, Donnini S, Giachetti A, et al. Exogenous BH₄/Bcl-2 peptide reverts coronary endothelial cell apoptosis induced by oxidative stress. *J Vasc Res* 2004; 41: 202-07.
194. Amberger A, Weiss H, Haller T et al. A subpopulation of mitochondria prevents cytosolic calcium overload in endothelial cells after cold ischemia/reperfusion Transplantation 2001; 71: 1821-7.
195. Lee YH, Wei FC, Lee J, et al. Effect of postischemic reperfusion microcirculation and lipid metabolism of skeletal muscle. *Microsurgery* 1995; 16: 522-7.
196. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
197. Hein TW, Zhang C, Wang W, et al. Ischemia reperfusion selectively impairs nitric oxide-mediated dilation in coronary arterioles: counteracting role of arginase. *FASEB J* 2003; 17: 2328-30.
198. Iraculis E, Cequier A, Gomez-Hospital JA et al. Early dysfunction and long-term improvement in endothelium-dependent vasodilation in the infarct-related artery after thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 257-65.
199. Horwitz LD, Kaufman D, Keller MW, et al. Time course of coronary endothelial healing after injury due to ischemia and reperfusion. *Circulation* 1994; 90: 2439-47.
200. Kelsall CJ, Brown MD, Hudlicka O. Alterations in reactivity of small arterioles in rat skeletal muscle as a result of chronic ischaemia. *J Vasc Res* 2001; 38: 212-8.
201. Fruchterman TM, Spain DA, et al. Complement inhibition prevents gut ischemia and endothelial cell dysfunction after hemorrhage/ resuscitation. *Surgery* 1998; 124: 782-91. Comment: discussion 791–2.
202. Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ, et al. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1996; 270: 1435-40.

203. Sternbergh WC, Makhoul RG, Adelman B. Nitric oxide-mediated, endothelium dependent vasodilation is selectively attenuated in the postischemic extremity. *Surgery* 1993; 114: 960-7.
204. Davenpeck KL, Guo JP, Lefer AM. Pulmonary artery endothelial dysfunction following ischemia and reperfusion of the rabbit lung. *J Vasc Res* 1993 ;30: 145-53.
205. Stauton M, Drexler C, Dulitz MG, et al. Effects of hypoxia-reoxygenation on microvascular endothelial function in the rat hippocampal slice. *Anesthesiology* 1999; 91: 1462-9.
206. Pruneau D, Belichard P. Endothelium-dependent control of vascular tone in the rabbit kidney after ischemia and reperfusion. *Eur J Pharmacol* 1993; 231: 215-21.
207. Stewart DJ, Pohl U, Bassenge E. Free radicals inhibit endothelium-dependent dilation in the coronary resistance bed. *Am J Physiol* 1988; 255: 765-9.
208. Harris AG, Steinbauer M, Leiderer R, et al. Role of leukocyte plugging and edema in skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1997; 273: 989-96.
209. Flynn WJ, JR Pilati, D Hoover EL. Xanthine oxidase inhibition prevents mesenteric blood flow deficits after resuscitated hemorrhagic shock by preserving endothelial function. *J Surg Res* 1997; 68: 175-80.
210. Doddo JM, Hristopoulos ML, Faraday N, et al. Effect of ischemia and reperfusion without airway occlusion on vascular barrier function in the in vivo mouse lung. *J. Appl. Physiol* 2003; 95: 1971-8.
211. Gute DC, Ishida T, Yarimizu K, et al. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem* 1998; 179: 169-87.
212. Kurose I, Anderson DC, Miyasaka M, et al. Molecular determinants of reperfusion-induced leukocyte adhesion and vascular protein leakage. *Circ Res* 1994; 74: 336-43.
213. Kishi M, Tanaka H, Seiyama A et al. Pentoxifylline attenuates reperfusion injury in skeletal muscle after partial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998; 274: 1435-42.

214. Ritter LS, McDonagh PF. Low-flow reperfusion after myocardial ischemia enhances leukocyte accumulation in coronary microcirculation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1997; 273: 1154-65.
215. Simoes C, Svensjo E, Bouskela E. Effects of L-NA and sodium nitroprusside on ischemia/reperfusion-induced leukocyte adhesion and macromolecular leakage in hamster cheek pouch venules. *Microvasc Res* 2001; 62: 128-35.
216. Wood JG, Mattioli LF, Gonzalez NC. Hypoxia causes leukocyte adherence to mesenteric venules in nonacclimatized, but not in acclimatized, rats. *J Appl Physiol* 1999; 87: 873.
217. Kurose I, Argenbright LW, Wolf R, et al. Ischemia/reperfusion induced microvascular dysfunction: role of oxidants and lipid mediators. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1997; 272: 2976-82.
218. Horie Y, Ishii H. Liver dysfunction elicited by gut ischemia-reperfusion. *Pathophysiology* 2001; 8: 11-20.
219. Koike K, Moore EE, Moore FA, et al. Gut ischemia/reperfusion produces lung injury independent of endotoxin. *Crit Care Med* 1994; 22: 1438-44
220. Tamura DY, Moore EE, Partrick DA, et al. Acute hypoxemia in humans enhances the neutrophil inflammatory response. *Shock* 2002;17: 269–73.
221. Colgan SP, Dzus AL, Parkos CA. Epithelial exposure to hypoxia modulates neutrophil transepithelial migration. *J Exp Med* 1996; 184: 1003–15.
222. Reffelmann T, Hale SL, Dow JS, et al. No-reflow phenomenon persists longterm after ischemia/reperfusion in the rat and predicts infarct expansion. *Circulation* 2003; 108: 2911–7.
223. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol* 2002; 282: C227-41.
224. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004; 555: 589–606.
225. Collard CD, Lekowski R, Jordan JE, et al. Complement activation following oxidative stress. *Mol Immunol* 1999; 36: 941–948.

226. Weinbroum AA, Hochhauser E, Rudick V, et al. Direct induction of acute lung and myocardial dysfunction by liver ischemia and reperfusion. *J Trauma* 1997; 43: 627-33. Comment: discussion 633–5.
227. Wanner GA, Ertel W, Muller P, et al. Liver ischemia and reperfusion induces a systemic inflammatory response through Kupffer cell activation. *Shock* 1996; 5: 34-40.
228. Akgun S, Tekeli A, Isbir SC et al. FK506 to prevent lung injury after hindlimb ischemia and reperfusion in a rat model: an electron microscopic study. *Surg Today* 2004; 34: 678-84.
229. Simpson R, Alon R, Kobzik L, et al. Neutrophil and nonneutrophil-mediated injury in intestinal ischemia-reperfusion. *Ann Surg* 1993; 218: 444-53. Comment: discussion 453–4.
230. Stahl GL, Xu Y, Hao L, et al. Role for the alternative complement pathway in ischemia/ reperfusion injury. *Am J Pathol* 2003;162: 449-55.
231. Inderbitzin, D, Beldi, G, Avital, I, et al. Local and remote ischemia reperfusion injury is mitigated in mice overexpressing human c1 inhibitor. *Eur Surg Res* 2004; 36: 142-7.
232. Woodruff TM, Arumugam TV, Shiels IA, et al. Protective effects of a potent C5a receptor antagonist on experimental acute limb ischemia-reperfusion in rats. *J Surg Res* 2004; 116: 81-90.
233. Arumugam TV, Shiels IA, Woodruff TM, et al. Protective effect of a new C5a receptor antagonist against ischemia-reperfusion injury in the rat small intestine. *J Surg Res* 2002; 103: 260-7.
234. Lindsay TF, Hill J, Ortiz F, et al. Blockade of complement activation prevents local and pulmonary albumin leak after lower torso ischemia-reperfusion. *Ann Surg* 1992; 216: 677-83.
235. Hill J, Lindsay TF, Ortiz F, et al. Soluble complement receptor type 1 ameliorates the local and remote organ injury after intestinal ischemia reperfusion in the rat. *J Immunol* 1992; 149: 1723-8.
236. Seekamp A, Till GO, Mulligan MS et al. Role of selectins in local and remote tissue injury following ischemia and reperfusion. *Am J Pathol* 1994;144: 592- 8.

237. Wyble CW, Desai TR, Clark ET, et al. Physiologic concentrations of TNFalpha and IL-1beta released from reperfused human intestine upregulate E-selectin and ICAM-1. *J Surg Res* 1996; 63: 333-8.
238. Ali MH, Schlidt SA, Chandel NS, et al. Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: role of ROS in signal transduction. *Am J Physiol Lung Cell Mol* 1999; 277: 1057-65.
239. Ott MC, Scott JR, Bihari A, et al. Inhalation of carbon monoxide prevents liver injury and inflammation following hind limb ischemia/reperfusion. *FASEB J* 2004.
240. McCarter SD, Akyea TG, Lu X, et al. Endogenous heme oxygenase induction is a critical mechanism attenuating apoptosis and restoring microvascular perfusion following limb ischemia/reperfusion. *Surgery* 2004; 136: 67-75.
241. Dayton C, Yamaguchi T, Warren A, et al. Ischemic preconditioning prevents postischemic arteriolar, capillary, and postcapillary venular dysfunction: signaling pathways mediating the adaptive metamorphosis to a protected phenotype in preconditioned endothelium. *Microcirculation* 2002; 9: 73-89.
242. Bouchard JF, Chouinard J, Lamontagne D. Role of kinins in the endothelial protective effect of ischaemic preconditioning. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 413-20.
243. Iglesias JL, Lanoue JL, Rogers TE, et al. Physiologic basis of pulmonary edema during intestinal reperfusion. *J Surg Res* 1998; 80: 156-63.
244. Wang P et al. Pentoxifylline maintains vascular endothelial cell function during hyperdynamic and hypodynamic sepsis. *Surgery* 1996; 120: 367-3.
245. Byrka-Owczarek K, Steplewska-Mazur K, Krason M, et al. The evaluation of the protective action of antioxidants on small intestine of rabbits experimentally injured by ischemia and reperfusion. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1226-9.
246. Ilhan H, Alatas O, Tokar B, et al. Effects of the anti- ICAM-1 monoclonal antibody allopurinol and methylene blue on intestinal reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1591-5.
247. Sileri P, Sica G, Gentileschi P, et al. Ischemic preconditioning protects intestine from prolonged ischemia. *Transplant Proc* 2004; 36: 283-5.

248. Iwanami K, Takeyoshi I, Ohwada S, et al. Comparative study of intramucosal pH in histologic damage from small bowel ischemia reperfusion injury. *Transplant Proc* 1998; 30: 3467-8.
249. Gutteridge JMC, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Tibs* 1990; 15: 129-35.
250. Jentsch AM, Bachmann H, Furst P, et al. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 251- 6.
251. Volpi N, Tarugi P. Improvement in high-performance liquid chromatography malondialdehyde level determination in normal human plasma. *J Chrom B* 1998; 713: 4333-437.
252. Hegde SS, Seidel SA, Ladipo JK, et al. Effects of mesenteric ischemia and reperfusion on small bowel electrical activity. *J Surg Res* 1998; 74: 86-95.
253. Sun XQ, Fu XB, Zhang R, et al. Relationship between plasma D (-)-lactate and intestinal damage after severe injuries in rats. *World J Gastroenterol.* 2001; 7: 555-8.
254. Günel E, Caglayan O, Caglayan F. Serum D-lactate levels as a predictor of intestinal ischemia-reperfusion injury. *Pediatr Surg Int.* 1998; 14: 59-61.
255. Niewold TA, Meinen M, Van der Meulen J. Plasma intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) concentrations increase following intestinal ischemia in pigs. *Res Vet Sci* 2004; 77: 89-91.
256. Bagheri F, Khori V, Alizadeh AM, et al. Reactive oxygen species-mediated cardiac-reperfusion injury: Mechanisms and therapies. *Life Sci* 2016 pii: S0024-3205(16)30570-7.
257. Krijnen PAJ, Nijmeijer R, Meijer CJ, Apoptosis in myocardial ischaemia and infarction *J Clin Pathol.* 2002; 55: 801–11.
258. Eltzschig H, Collard C. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *British Medical Bulletin* 2004; 70: 71-86.
259. Sheth K et al. Activated neutrophils induce nitric oxide production in Kupffer cells. *Shock* 2000; 14: 380-5.
260. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334–9.

261. Novelli G, Adembri C, Gandini E, et al. Vitamin E protects human skeletal muscle from damage during surgical ischemia–reperfusion. *Am J Surg* 1996; 172: 206-9.
262. Weisman HF, Bartow T, Leppo MK, et al. Soluble human complement receptor type 1: in vivo inhibitor of complement suppressing post-ischemic myocardial inflammation and necrosis. *Science* 1990; 249: 146–51.
263. Vakeva AP, Agah A, Rollins SA, et al. Myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion: Role of the terminal complement components and inhibition by anti-C5 therapy. *Circulation* 1998; 97: 2259–67.
264. Fitch JC, Rollins S, Matis L, et al. Pharmacology and biological efficacy of a recombinant, humanized, single-chain antibody C5 complement inhibitor in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1999; 100: 2499–506.
265. Jerome SN, Akimitsu T, Gute DC, et al. Ischemic preconditioning attenuates capillary no-reflow induced by prolonged ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 1995; 268: H2063–7.
266. Aytekin FO, Tekin K, Kabay B, et al. Antithrombin III attenuates pulmonary tissue injury caused by mesenteric ischemia-reperfusion. *Am J Surg* 2005; 89: 161-6.
267. Uchiba M, Okajima K. Antithrombin III (AT III) prevents LPS– induced pulmonary vascular injury: novel biological activity of AT III. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 583–90.
268. Mizutani A, Okajima K, Uchiba M, et al. Antithrombin reduces ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats by inhibiting leukocyte activation through promotion of prostacyclin production. *Blood*. 2003; 101: 3029-36.
269. Glen JB. Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35 868. *British journal of anaesthesia*. 1980; 52: 731-42.
270. Glen JB, Hunter SC. Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35 868. *British journal of anaesthesia*. 1984; 56: 617-26.
271. Iwersen-Bergmann S, Rosner P, Kuhnau HC, et al. Death after excessive propofol abuse. *International journal of legal medicine*. 2001; 114: 248-51.

272. Mendez D, De la Cruz JP, Arrebola MM, et al. The effect of propofol on the interaction of platelets with leukocytes and erythrocytes in surgical patients. *Anesthesia and analgesia*. 2003; 96: 713-9, table of contents.
273. Velly LJ, Guillet BA, Masmajejan FM, et al. Neuroprotective effects of propofol in a model of ischemic cortical cell cultures: role of glutamate and its transporters. *Anesthesiology*. 2003; 99: 368-75.
274. Sayin MM, Ozatamer O, Tasoş R, et al. Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery. *British journal of anaesthesia*. 2002; 89: 242-6.
275. Barann M, Gothert M, Fink K, et al. Inhibition by anaesthetics of ¹⁴C-guanidinium flux through the voltage-gated sodium channel and the cation channel of the 5-HT₃ receptor of N1E-115 neuroblastoma cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1993; 347: 125-32.
276. Lam DW, Reynolds JN. Modulatory and direct effects of propofol on recombinant GABA_A receptors expressed in xenopus oocytes: influence of alpha- and gamma₂-subunits. *Brain research*. 1998; 784: 179-87.
277. Deegan RJ. Propofol: a review of the pharmacology and applications of an intravenous anesthetic agent. *The American journal of the medical sciences*. 1992; 304: 45-9.
278. Kay NH, Uppington J, Sear JW, Allen MC. Use of an emulsion of ICI 35868 (propofol) for the induction and maintenance of anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 1985; 57: 736-42.
279. Giovannitti JA, Jr. Dental anesthesia and pediatric dentistry. *Anesthesia progress*. 1995; 42: 95-9.
280. Pratala MG, Fischer ME, Alagesan R, Alagesan R, Reinsel RA, Pratalas D. Propofol versus midazolam for monitored sedation: a comparison of intraoperative and recovery parameters. *Journal of clinical anesthesia*. 1993; 5: 268-74.
281. Chan VW, Chung FF. Propofol infusion for induction and maintenance of anesthesia in elderly patients: recovery and hemodynamic profiles. *Journal of clinical anesthesia*. 1996; 8: 317-23.

282. Abeles G, Sequeira M, Swensen RD, Bisaccia E, Scarborough DA. The combined use of propofol and fentanyl for outpatient intravenous conscious sedation. *Dermatol Surg.* 1999; 25: 559-62.
283. Kay B. Propofol and alfentanil infusion. A comparison with methohexitone and alfentanil for major surgery. *Anaesthesia.* 1986; 41: 589-95.
284. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology.* 1998; 88: 1170-82.
285. Sellgren J, Ejnell H, Elam M, Ponten J, Wallin BG. Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flows, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery. *Anesthesiology.* 1994; 80: 534-44.
286. Best N, Traugott F. Comparative evaluation of propofol or methohexitone as the sole anaesthetic agent for microlaryngeal surgery. *Anaesthesia and intensive care.* 1991; 19: 50-6.
287. Carpenter RD, Sikich N, Levine M, Lerman J. Anaesthesia for insertion of ear tubes in children: comparison of propofol, thiopentone and halothane. *Paediatric anaesthesia.* 1997; 7: 25-31.
288. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology.* 1989; 71: 260-77.
289. Morcos WE, Payne JP. The induction of anaesthesia with propofol ('Diprivan') compared in normal and renal failure patients. *Postgraduate medical journal.* 1985; 61 Suppl 3: 62-3.
290. Cockshott ID, Briggs LP, Douglas EJ, White M. Pharmacokinetics of propofol in female patients. Studies using single bolus injections. *British journal of anaesthesia.* 1987; 59: 1103-10.
291. Marinella MA. Propofol for sedation in the intensive care unit: essentials for the clinician. *Respiratory medicine.* 1997; 91: 505-10.
292. Krasowski MD, O'Shea SM, Rick CE, Whiting PJ, Hadingham KL, Czajkowski C, et al. Alpha subunit isoform influences GABA(A) receptor modulation by propofol. *Neuropharmacology.* 1997; 36: 941-9.

293. Fiset P, Paus T, Dalozé T, Plourde G, Meuret P, Bonhomme V, et al. Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J Neurosci.* 1999; 19: 5506-13.
294. Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kohlhausen S. [Effect of Diprivan (propofol) on the circulation and oxygen consumption of the brain and CO₂ reactivity of brain vessels in the human]. *Der Anaesthesist.* 1987; 36: 60-5.
295. Miranda J, Broyles G. Propofol as used for sedation in the ICU. *Chest.* 1995; 108: 539-48.
296. Bocian D, French S. Propofol (Diprivan)--a new intravenous anesthetic with applications for outpatient ambulatory surgery. *The Journal of foot surgery.* 1992; 31: 603-6.
297. Keaveny JP, Knell PJ. Intubation under induction doses of propofol. *Anaesthesia.* 1988; 43 Suppl: 80-1.
298. Aitkenhead AR, Pepperman ML, Willatts SM, Coates PD, Park GR, Bodenham AR, et al. Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet.* 1989; 2: 704-9.
299. Laxenaire MC, Mata-Bermejo E, Moneret-Vautrin DA, Gueant JL. Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan). *Anesthesiology.* 1992; 77: 275-80.
300. Fritz GA, Niemczyk WE. Propofol dependency in a lay person. *Anesthesiology.* 2002; 96: 505-6.
301. Hatch DJ. Propofol-infusion syndrome in children. *Lancet.* 1999; 353: 1117-8. 1992; 77(4): 817-8.
302. Ansley DM, Lee J, Godin DV, Garnett ME, Qayumi AK. Propofol enhances red cell antioxidant capacity in swine and humans. *Can J Anaesth.* 1998; 45: 233-9.
303. Manataki AD, Tselepis AD, Glantzounis GK, Arnaoutoglou HM, Tsimoyiannis EC, Stavropoulos NE. Lipid peroxidation and the use of emulsified propofol in laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2001; 15: 950-3.
304. Mathy-Hartert M, Mouithys-Mickalad A, Kohnen S, Deby-Dupont G, Lamy M, Hans P. Effects of propofol on endothelial cells subjected to a peroxynitrite donor (SIN-1). *Anaesthesia.* 2000; 55: 1066-71.

305. Acquaviva R, Campisi A, Murabito P, Raciti G, Avola R, Mangiameli S, et al. Propofol attenuates peroxynitrite-mediated DNA damage and apoptosis in cultured astrocytes: an alternative protective mechanism. *Anesthesiology*. 2004; 101: 1363-71.
306. Kochs E, Hoffman WE, Werner C, Thomas C, Albrecht RF, Schulte am Esch J. The effects of propofol on brain electrical activity, neurologic outcome, and neuronal damage following incomplete ischemia in rats. *Anesthesiology*. 1992; 76: 245-52.
307. Sanchez-Conde P, Rodriguez-Lopez JM, Nicolas JL, Lozano FS, Garcia-Criado FJ, Cascajo C, et al. The comparative abilities of propofol and sevoflurane to modulate inflammation and oxidative stress in the kidney after aortic cross-clamping. *Anesth Analg*. 2008; 106: 371-8, table of contents.
308. Gonzalez-Correa JA, Cruz-Andreotti E, Arrebola MM, Lopez-Villodres JA, Jodar M, De La Cruz JP. Effects of propofol on the leukocyte nitric oxide pathway: in vitro and ex vivo studies in surgical patients. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2008; 376: 331-9.
309. Helmy SA, Al-Attayah RJ. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. *Anaesthesia*. 2001; 56: 4-8.
310. Thangam S, Weil MH, Rackow EC. Cardiopulmonary resuscitation: a historical review. *Acute Care* 1986; 12: 63-94.
311. Nakagawa Y, Weil MH, Tang W. The history of CPR. In: Weil MH, Tang W, eds. *CPR: Resuscitation of the Arrested Heart*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Company, 1999: 4.
312. Szmuk P, Ezri T, Evron S, et al. A brief history of tracheostomy and tracheal intubation, from the Bronze Age to the Space Age. *Intensive Care Med* 2008; 34: 222-228.
313. Alzaga AG, Varon J, Baskett P. The resuscitation greats. Charles Kite: The clinical epidemiology of sudden cardiac death and the origin of the early defibrillator. *Resuscitation* 2005; 64: 7–12.
314. Safar P, McMahon M. Mouth-to-airway emergency artificial respiration. *J Am Med Assoc* 1958; 166: 1459–60.

315. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed–chest cardiac massage. *JAMA* 1960; 173: 1064–67.
316. Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson W, et al. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock. *N Engl J Med* 1956; 254: 727.
317. Lown B, Neuman J, Amarasingham R, et al. Comparison of alternating current with direct current electroshock across the closed chest. *Am J Cardiol* 1962; 10: 223-233.
318. Ξάνθος Θεόδωρος: Καρδιακή Ανακοπή Στο: Έγκαιρη Υποστήριξη της Ζωής, ΕΥΖΩΗ, Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, σελ. 7.
319. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-48.
320. Engdahl J, Holmberg M, Karlson BW, et al. The epidemiology of out-of-hospital ‘sudden’ cardiac arrest. *Resuscitation* 2002; 52: 235-45.
321. Horsted TI, Rasmussen LS, Meyhoff CS, et al. Longterm prognosis after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007; 72: 214-8.
322. Koster RW, Baubin MA, Bossaert LL, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation* 2010; 81: 1277–92.
323. Waalewijn RA, Nijpels MA, Tijssen JG, et al. Prevention of deterioration of ventricular fibrillation by basic life support during out–of–hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2002; 54: 31–6.
324. Nolan J, Soar J, Zideman DA, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010; 81:1219–76.
325. Πατσούρης Ε. Εγκεφαλοπάθεια μετά από Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση. Στο: Παπαδημητρίου Λ. Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση (σελ.276-283). 1η έκδ. Αθήνα: Εκδόσεις Βήτα 2006
326. Schleien CL, Berkowitz ID, Traystman R, et al. Controversial issues in cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology* 1989; 71: 133–49.

327. Chandra N, Rudikoff M, Weisfeldt ML. Simultaneous chest compression and ventilation at high airway pressure during cardiopulmonary resuscitation. *Lancet* 1980; 1: 175-8.
328. Pell AC, Pringle SD, Guly UM, et al. Assessment of the active compression-decompression device (ACD) in cardiopulmonary resuscitation using transesophageal echocardiography. *Resuscitation* 1994; 27:137–140.
329. Ma MH, Hwang JJ, Lai LP, et al. Transesophageal Echocardiographic Assessment of Mitral Valve Position and Pulmonary Venous Flow During Cardiopulmonary Resuscitation in Humans. *Circulation* 1995; 92: 854-61.
330. Rudikoff MT, Maughan WL, Effron M, et al. Mechanisms of blood flow during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 1980; 61: 345–52.
331. Duggal C, Weil MH, Gazmuri RJ, et al. Regional blood flow during closed–chest cardiac resuscitation in rats. *J Appl Physiol* 1993; 74:147–52.
332. Lurie K, Sukhum P, Voelckel W, et al. Recent advances in mechanical cardiopulmonary resuscitation devices. *Curr Opin Crit Care* 1999; 5: 184-92
333. Sanders AB, Ogle M, Ewy GA. Coronary perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation. *Am J Emerg Med* 1985; 3: 11–14.
334. Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, et al. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1990; 263: 1106–13.
335. Hilwig RW, Kern KB, Berg RA, et al. Catecholamines in cardiac arrest: role of alpha agonists, beta–adrenergic blockers, and high dose epinephrine. *Resuscitation* 2000; 47: 203–8.
336. Zhong JQ, Dorian P. Epinephrine and vasopressin during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2005; 66: 263–69.
337. Weisfeldt M, Becker L. Resuscitation after cardiac arrest. A 3–phase time–sensitive model. *JAMA* 2002; 288: 3035–38.
338. Παπαδημητρίου Α. Μέρος II: Βασική Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση. Απινιδισμός. Στο Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση. Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα 2007, σελ.78–82.

339. Waalewijn RA, Tijssen JG, Koster RW. Bystander initiated actions in out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: results from the Amsterdam Resuscitation Study (ARREST). *Resuscitation* 2001; 50: 273–79.
340. Ewy GA. Cardiocerebral Resuscitation: The New Cardiopulmonary Resuscitation. *Circulation* 2005; 111: 2134–42.
341. Negovsky VA. The second step in resuscitation—the treatment of the “post-resuscitation disease”. *Resuscitation* 1972; 1: 1–7.
342. Negovsky VA. Post resuscitation Disease. *Crit Care Med* 1988; 16: 942–46.
343. Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: A study of myocardial enzyme release. *J Moll Cell Cardiol* 1973; 5: 395–407.
344. Karimova A, Pinsky DJ. The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. *Intensive Care Med* 2001; 27: 19–31.
345. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, et al. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systemic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010, 81:1479-1487. 10.1016/j.resuscitation.2010.08.006
346. Girotra S, Nallamothu BK, Spertus JA, et al. Trends in survival after in-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2012, 367:1912-1920. 10.1056/NEJMoa1109148
347. Chalkias A, Xanthos T. Post-cardiac arrest syndrome: Mechanisms and evaluation of adrenal insufficiency. *World J Crit Care Med*. 2012, 1:4-9. 10.5492/wjccm.v1.i1.4
348. Coba V, Jaehne AK, Suarez A, et al. The incidence and significance of bacteremia in out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014, 85:196-202. 10.1016/j.resuscitation.2013.09.022
349. Chalkias A, Scheetz MH, Gulati A, et al. Periarrest intestinal bacterial translocation and resuscitation outcome. *J Crit Care*. 2016, 31:217-220. 10.1016/j.jcrc.2015.09.015
350. Tassopoulos A, Chalkias A, Papalois A, et al. The effect of antioxidant supplementation on bacterial translocation after intestinal ischemia and reperfusion. *Redox Rep*. 2017, 22:1-9. 10.1080/13510002.2016.1229893

351. Hsing CH, Lin MC, Choi PC, et al. Anesthetic propofol reduces endotoxic inflammation by inhibiting reactive oxygen species-regulated Akt/IKK β /NF- κ B signaling. *PLoS One*. 2011, 6:e17598. 10.1371/journal.pone.0017598
352. Raffay V, Chalkias A, Lelovas P, et al. Addition of glucagon to adrenaline improves hemodynamics in a porcine model of prolonged ventricular fibrillation. *Am J Emerg Med*. 2014, 32:139-143. 10.1016/j.ajem.2013.10.030
353. Papalexopoulou K, Chalkias A, Pliatsika P, et al. Centhaquin Effects in a Swine Model of Ventricular Fibrillation: Centhaquin and Cardiac Arrest. *Heart Lung Circ*. 2017, 26:856-863. 10.1016/j.hlc.2016.11.008
354. Chalkias A, Spyropoulos V, Koutsovasilis A, et al. Cardiopulmonary arrest and resuscitation in severe sepsis and septic shock: a research model. *Shock*. 2015, 43:285-291. 10.1097/SHK.0000000000000285
355. Kontouli Z, Staikou C, Iacovidou N, et al. Resuscitation with centhaquin and 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 improves survival in a swine model of hemorrhagic shock: a randomized experimental study. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019, 45:1077-1085. 10.1007/s00068-018-0980-1
356. Dragoumanos V, Iacovidou N, Chalkias A, et al. Passive leg raising during cardiopulmonary resuscitation results in improved neurological outcome in a swine model of prolonged ventricular fibrillation. *Am J Emerg Med*. 2012, 30:1935-1942. 10.1016/j.ajem.2012.04.014
357. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, et al; ERC Guidelines 2015 Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation. 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015, 95:1-80. 10.1016/j.resuscitation.2015.07.038
358. Swindle MM, Volger GA, Fulton LK, et al. Preanaesthesia, anaesthesia, analgesia and euthanasia. In: Fox JG, Anderson LC, Loew FM, Quimby FW, eds. *Laboratory Animal Medicine*, 2nd ed. New York: Academic Press 2002. p. 955-1003. 10.1016/B978-012263951-7/50025-9
359. Lewis D. Animal experimentation: Implementation and application of the 3Rs. *Emerg Top Life Sci*. 2019, 3: 675–679. 10.1042/ETLS20190061

360. Liu KX, Rinne T, He W, et al. Propofol attenuates intestinal mucosa injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in the rat. *Can J Anaesth.* 2007, 54:366-374. 10.1007/BF03022659
361. Smith AJ, Lilley E. The Role of the Three Rs in Improving the Planning and Reproducibility of Animal Experiments. *Animals.* 2019, 9:975. 10.3390/ani9110975
362. Ozkan OV, Yuzbasioglu MF, Ciralik H, et al. Resveratrol, a natural antioxidant, attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury in rats. *Tohoku J Exp Med.* 2009, 218:251-258. 10.1620/tjem.218.251
363. Chalkias A, Mamais I, Xanthos T. Microcirculation-mediated preconditioning and intracellular hypothermia. *Med Hypotheses.* 2018, 115:8-12. 10.1016/j.mehy.2018.03.006
364. Chalkias A, Xanthos T. Redox-mediated programmed death of myocardial cells after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Redox Rep.* 2012, 17:80-83. 10.1179/1351000212Y.0000000002
365. Liu KX, Chen SQ, Huang WQ, et al. Propofol pretreatment reduces ceramide production and attenuates intestinal mucosal apoptosis induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Anesth Analg.* 2008, 107:1884-1891. 10.1007/BF03022659
366. Vasileiou I, Kalimeris K, Nomikos T, et al. Propofol prevents lung injury following intestinal ischemia-reperfusion. *J Surg Res.* 2012, 172:146-152. 10.1016/j.jss.2010.07.034
367. Arumugam TV, Okun E, Tang SC, et al. Toll-like receptors in ischemia-reperfusion injury. *Shock.* 2009, 32:4-16. 10.1097/SHK.0b013e318193e333
368. Wu GJ, Chen TL, Chang CC, et al. Propofol suppresses tumor necrosis factor- α biosynthesis in lipopolysaccharide-stimulated macrophages possibly through downregulation of nuclear factor- κ B-mediated toll-like receptor 4 gene expression. *Chem Biol Interact.* 2009, 180:465-471. 10.1016/j.cbi.2009.05.003
369. Schroeder DC, Maul AC, Mahabir E, Koxholt I, Yan X, Padosch SA, et al. Evaluation of small intestinal damage in a rat model of 6 minutes cardiac arrest. *BMC Anesthesiol.* 2018, 18:61. 10.1186/s12871-018-0530-8

370. Korth U, Krieter H, Denz C, et al. Intestinal ischaemia during cardiac arrest and resuscitation: Comparative analysis of extracellular metabolites by microdialysis. *Resuscitation*. 2003, 58:209-217. 10.1016/s0300-9572(03)00119-9
371. Grimaldi D, Sauneuf B, Guivarch E, et al. High Level of Endotoxemia Following Out-of-Hospital Cardiac Arrest Is Associated With Severity and Duration of Postcardiac Arrest Shock. *Crit Care Med*. 2015, 43:2597-2604. 10.1097/CCM.0000000000001303
372. Ibrahim Berber, Cagatay Aydin, Nural Cevahir, et al. Tempol reduces bacterial translocation after ischemia/reperfusion injury in a rat model of superior mesenteric artery occlusion. *Surg Today* 2009;39:407-13. doi: 10.1007/s00595-008-3900-x.
373. Munford RS. Endotoxemia-menace, marker, or mistake? *J Leukoc Biol*. 2016, 100:687-698. 10.1189/jlb.3RU0316-151R
374. Chalkias A, Xanthos T, Papageorgiou E, et al. Intraoperative initiation of a modified ARDSNet protocol increases survival of septic patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Heart Lung*. 2018, 47:616-621. 10.1016/j.hrtlng.2018.06.011
375. H Kaneko, A Tamura, T Ishii, et al. Bacterial translocation in small intestinal ischemia-reperfusion injury and efficacy of Anti-CINC antibody treatment. *Eur Surg Res* 2007;39:153-9. doi: 10.1159/000100328.