

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΟΝ

ΚΑΤΑΡΤΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΕΚΚΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΥΕΘΑΛΙΑΣ  
ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟΔΟΚΑΣΙΜΟΤΗΤΑ  
ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟΔΟΚΑΣΙΜΟΤΗΤΑ



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000200035





180

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ε. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ  
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟ ΤΗΣ ΚΑΤΙΟΥΣΑΣ ΘΩΡΑΚΙΚΗΣ ΑΟΡΤΗΣ  
(ΥΠΕΡΚΟΙΛΙΑΚΟ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟ ΤΗΣ ΑΟΡΤΗΣ)

ΠΕΤΡΟΣ Β. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2003



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
δεν αποτελεί αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2



**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ: 28-3-2000**

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 404α/11-5-2000**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ**

**Κωνσταντίνος Αναγνωστόπουλος**

**Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων**

**ΜΕΛΗ**

**Γεώργιος Δρόσος**

**Επίκουρος Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων**

**Αγαθοκλής Τσατσούλης**

**Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων**

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 24-5-2000**

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 1-12-2003**

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ:**

**Επαμεινώνδας Τσιάνος**

**Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων**

**ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

**Γεώργιος Δρόσος**

**Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων**

**Αγαθοκλής Τσατσούλης**

**Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων**

**Ιωάννης Γουδέβενος**

**Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας**

**Βασιλική Μαλάμου-Μήτση**

**Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας**

**Κωνσταντίνος Μπουραντάς**

**Καθηγητής Παθολογίας-Αιματολογίας**



**Ελίζαμπεθ Τζόνσον**

**Επίκουρη Καθηγήτρια Ανατομίας-Ιστολογίας-Εμβρυολογίας**

**Κωνσταντίνος Αναγνωστόπουλος**

**Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής**

**ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: Άριστα**

**Η Γραμματέας της Ιατρικής Σχολής**

**Ευαγγελία Τσαγγαλά**



Στη γυναίκα μου Ηλέκτρα, γιατί είναι η χαρά της ζωής μου.



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	13
Γενικό μέρος	15
I. ΘΩΡΑΚΟΚΟΙΛΙΑΚΑ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΑ	15
II. ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΚΑΤΙΟΥΣΑΣ ΜΟΙΡΑΣ ΤΗΣ ΘΩΡΑΚΙΚΗΣ ΑΟΡΤΗΣ (ΥΠΕΡΚΟΙΛΙΑΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΑΟΡΤΗΣ)	16
III. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΗΞΕΩΣ	19
IV. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΕΩΣ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΥΠΕΡΚΟΙΛΙΑΚΟ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟ ΑΟΡΤΗΣ	25
V. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ	28
VI. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ	29
VII. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΥΠΕΡΚΟΙΛΙΑΚΟ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟ ΑΟΡΤΗΣ	33
Ειδικό μέρος	35
I. ΣΚΟΠΟΣ	35
II. ΜΕΘΟΔΟΙ-ΥΛΙΚΑ	36
III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	43
IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	53
V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	61
Περίληψη	62
Abstract	64
Βιβλιογραφία	66
Βιογραφικά στοιχεία - Επιστημονική δραστηριότητα	76





## Πρόλογος

Ο αποκλεισμός της αορτής στην κατιούσα μοίρα της θωρακικής αορτής χρησιμοποιείται σε εγχειρήσεις αποκατάστασης ανευρυσμάτων της θωρακοκοιλιακής αορτής. Ο υπερκοιλιακός αυτός αποκλεισμός υποβάλλει τα ζωτικά όργανα της κοιλιάς σε μια περίοδο υποχρεωτικής ισχαιμίας και έχει ενοχοποιηθεί για την αυξημένη συχνότητα μετεγχειρητικών επιπλοκών που παρατηρείται μετά τις εγχειρήσεις αυτές.

Μία από τις πιο συχνές επιπλοκές μετά από εγχειρήσεις που περιλαμβάνουν αποκλεισμό της υπερκοιλιακής μοίρας της κατιούσας θωρακικής αορτής είναι η δημιουργία αιμορραγικής διάθεσης, η οποία έχει ως συνέπεια την ανάπτυξη ακατάσχετης αιμορραγίας. Η αιτιολογία της ανάπτυξης αυτής της αιμορραγικής διάθεσης είναι το αντικείμενο έντονης αντιπαράθεσης στην διεθνή βιβλιογραφία. Η δημιουργία διάχυτης ενδαγγειακής πήξεως και η πρόκληση πρωτοπαθούς ινωδογόλυσης είναι οι δύο κύριες θεωρίες οι οποίες έχουν προταθεί από τις εως τώρα εργασίες. Ωστόσο οι υπάρχουσες ερευνητικές μελέτες πάσχουν από μια σειρά από μεθοδολογικά προβλήματα και δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για την παθοφυσιολογία της αιμορραγικής διάθεσης μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής.

Μία από τις λιγότερο μελετημένες πλευρές της φυσιολογίας του υπερκοιλιακού αποκλεισμού της αορτής είναι η επίδραση στην λειτουργία των επινεφριδίων. Τα επινεφρίδια αντλούν την αιμάτωσή τους από την εγγύς μοίρα της κοιλιακής αορτής και υφίστανται ισχαιμία κατά την διάρκεια του υπερκοιλιακού αποκλεισμού. Οι φυσιολογικές συνέπειες της ισχαιμίας των επινεφριδίων μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής δεν έχουν αναλυθεί στην βιβλιογραφία.

Ο σκοπός της διδακτορικής αυτής διατριβής είναι πρωτίστως η διερεύνηση της αιτιολογίας της αιμορραγικής διάθεσης που αναπτύσσεται μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής, με τη χρήση μοριακών δεικτών θρόμβωσης και ινωδογόλυσης, προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα για τον ακριβή παθοφυσιολογικό μηχανισμό και να σχεδιαστεί μία αξιόπιστη στρατηγική πρόληψης και θεραπείας της θανάσιμης αυτής επιπλοκής. Κατά δεύτερο λόγο, σκοπεύουμε να διερευνήσουμε τις συνέπειες της ισχαιμίας του φλοιού των επινεφριδίων μετά από τον υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής και να διαπιστώσουμε εάν η ισχαιμία αυτή μπορεί να οδηγήσει σε φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια.



Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Γεώργιο Δρόσο γιατί είχε τη συνεχή επιστημονική επίβλεψη της εργασίας αυτής και συμπαραστάθηκε στην οργάνωση και υλοποίηση του ερευνητικού αυτού προγράμματος πρωτοστατώντας στην εξασφάλιση των απαραίτητων πόρων, στην ολοκλήρωση των πειραμάτων και στην ανάλυση των πειραματικών αποτελεσμάτων. Είμαι σίγουρος, πως χωρίς την συμπράξη του η ολοκλήρωση της διατριβής αυτής θα αποτελούσε απραγματοποίητο όνειρο.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως τον Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Αναγνωστόπουλο που με τίμησε με την εμπιστοσύνη του, ώστε να εργαστώ στο συγκεκριμένο ερευνητικό πρωτόκολλο για την εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Αγαθοκλή Τσατσούλη, ο οποίος διέθεσε την απαραίτητη τεχνογνωσία και τον εργαστηριακό εξοπλισμό για την πραγματοποίηση του πειραματικού μέρους της διατριβής. Επίσης θα ήταν παράλειψη αν δεν εξέφραζα την ευγνωμοσύνη μου στον κ. Ι. Τούμπουλη και στην κα Δ. Νιώκου, οι οποίοι με βοήθησαν στην πραγματοποίηση των πολύπλοκων πειραμάτων.



## Γενικό μέρος

### I. ΘΩΡΑΚΟΚΟΙΛΙΑΚΑ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΑ

Τα θωρακοκοιλιακά ανευρύσματα εκτείνονται από την εγγύς ή άπω μοίρα της κατιούσας θωρακικής αορτής έως την κοιλιακή αορτή. Η πλειονότης των θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων οφείλεται σε αθηρωματικές αλλοιώσεις που οδηγούν σε καταστροφή των μυικών και ελαστικών στοιχείων του τοιχώματος της αορτής με τελική κατάληξη την προοδευτική διεύρυνση του αυλού της αορτής και δημιουργία του ανευρύσματος. Μια δεύτερη παθογενετική οδός είναι η ανευρυσματική διάταση μετά από τύπου Β διαχωρισμό της κατιούσας θωρακικής αορτής. Η φυσική ιστορία των θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων έχει εξεταστεί στο παρελθόν από τους Bickerstaff et al και Crawford και Natale.<sup>1,2</sup> Η κύρια αιτία θανάτου είναι η ρήξη. Η πενταετής επιβίωση σε μη χειρουργημένους ασθενείς είναι 7% σε ανευρύσματα που οφείλονται σε διαχωρισμό και 19.2% σε αθηροσκληρωτικά ανευρύσματα. Αντίθετα οι Crawford et al περιγράφουν πενταετή επιβίωση που πλησιάζει το 60% σε 605 ασθενείς που χειρουργήθηκαν για την αποκατάσταση θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων.<sup>3</sup>

Οι εγχειρήσεις αποκατάστασης κατιόντων θωρακικών ανευρυσμάτων και θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων είναι από τις πιο πολύπλοκες επεμβάσεις της σύγχρονης καρδιοχειρουργικής. Οι ενδαγγειακές τεχνικές, οι οποίες χρησιμοποιούνται όλο και μεγαλύτερη συχνότητα στην αποκατάσταση των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αποκατάσταση των θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων.<sup>4</sup> Ως εκ τούτου τα περισσότερα θωρακοκοιλιακά ανευρύσματα θεραπεύονται με την χρήση κλασικών τεχνικών, οι περισσότερες από τις οποίες πρωτοπεριγράφησαν από τον Dr. E. Stanley Crawford. Οι τεχνικές αυτές περιλαμβάνουν την αποφυγή αντιπηκτικής αγωγής πριν από τον αποκλεισμό της κατιούσας μοίρας της θωρακικής αορτής, την αποφυγή εξωσωματικής κυκλοφορίας και την αποφυγή παρακαμπτήριων μοσχευμάτων (shunt).<sup>4-6</sup> Η χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας και shunt περιπλέκει σε μεγάλο βαθμό τις ήδη πολύπλοκες εγχειρήσεις και αναστρέφει μερικώς τις επιπλοκές τους. Παρ' όλη τη συνεχή βελτίωση της προεγχειρητικής προετοιμασίας, της αναισθησιολογικής διεγχειρητικής και μετεγχειρητικής αγωγής, οι εγχειρήσεις αποκατάστασης θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων συνεχίζουν να έχουν σημαντικά ποσοστά θνητότητας και θνησιμότητας.<sup>5,7</sup>



Ο πίνακας 1 περιλαμβάνει τις κύριες μετεγχειρητικές επιπλοκές των εγχειρήσεων αποκατάστασης θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων, όπως αυτές έχουν περιγραφεί στις κυριότερες σειρές της διεθνούς βιβλιογραφίας.<sup>3,8,9,10,11</sup>

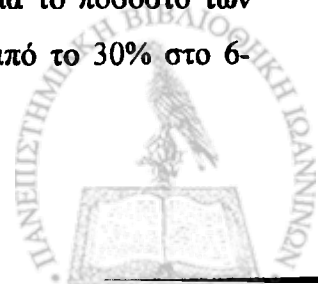
**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Επιπλοκές εγχειρήσεων αποκατάστασης θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων

Επιπλοκές	Ποσοστό (%)
Θάνατος	8-25
Έμφραγμα μυοκαρδίου	4-10
Νεφρική ανεπάρκεια	2.5-18.5
Πάρεσις/Παράλυσις	6-11.4
Αναπνευστική ανεπάρκεια	30-44
Εγκεφαλικό επεισόδιο	3.6-6

## II. ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΚΑΤΙΟΥΣΑΣ ΜΟΙΡΑΣ ΤΗΣ ΘΩΡΑΚΙΚΗΣ ΑΟΡΤΗΣ (ΥΠΕΡΚΟΙΛΙΑΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΟΡΤΗΣ)

Ο κυριότερος λόγος της αυξημένης επίπτωσης μετεγχειρητικών θανάτων και επιπλοκών είναι ο αποκλεισμός της κατιούσας μοίρας της θωρακικής αορτής. Ο αποκλεισμός της αορτής πάνω από την κοιλιακή αρτηρία αυξάνει κατακόρυφα την συστηματική αγγειακή αντίσταση και αυξάνει κατά πολύ το καρδιακό έργο. Ταυτόχρονα ο υπερκοιλιακός αποκλεισμός υποβάλλει το σύνολο των ενδοκοιλιακών οργάνων σε ολική ισχαιμία για το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την ολοκλήρωση της εγγύς αορτικής αναστόμωσης και την εμφύτευση της κοιλιακής, άνω μεσεντερίου και των νεφρικών αρτηριών.<sup>12,13</sup>

Οι συνέπειες του υπερκοιλιακού αποκλεισμού της αορτής στο καρδιακό έργο έχουν μελετηθεί στο παρελθόν. Όσο πιο εγγύς είναι ο αποκλεισμός της κατιούσας μοίρας της θωρακικής αορτής, τόσο πιο μεγάλη είναι η αντίσταση στην λειτουργία της αριστερής κοιλίας.<sup>12-14,15</sup> Η προσεκτική προεγχειρητική επιλογή των ασθενών (προεγχειρητικές δοκιμασίες κοπώσεως, αποφυγή εγχειρήσεων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο), η διεγχειρητική φαρμακολογική αντιμετώπιση της υπέρτασης κατά την διάρκεια του αποκλεισμού, η προσεκτική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας του ασθενούς και η αναπλήρωση του ενδαγγειακού όγκου έχουν μειώσει τα τελευταία χρόνια το ποσοστό των μετεγχειρητικών θανάτων που οφείλονται σε εμφράγματα μυοκαρδίου από το 30% στο 6-7%.<sup>7,12</sup>



Η νεφρική ανεπάρκεια είναι από τις συχνότερες και σημαντικότερες επιπλοκές του υπερκοιλιακού αποκλεισμού της αορτής. Αν και η κυριότερη αιτία είναι η όξια ισχαιμική σωληναριακή νέκρωση άλλος παράγοντας που συνεισφέρει στην παθογένεση της νεφρικής δυσλειτουργίας είναι η εμβολή αθηρωματικών στοιχείων κατά την ανατομική παρασκευή της αορτής και των κλάδων της.<sup>13,17</sup> Οι προεγχειρητικοί και διεγχειρητικοί παράγοντες που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη μετεγχειρητικής νεφρικής ανεπάρκειας είναι η προεγχειρητική ύπαρξη νεφρικής δυσλειτουργίας, ο χρόνος αποκλεισμού της κατιούσας θωρακικής αορτής και το μέγεθος της εγχείρησης.<sup>7,16,17,18,19</sup>

Αν και η μετεγχειρητική αναπνευστική ανεπάρκεια είναι ίσως η πιο συχνή μετεγχειρητική επιπλοκή μετά από αποκατάσταση θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων λίγες βιβλιογραφικές μελέτες έχουν αναλύσει αυτό το πρόβλημα.<sup>13,20,21</sup> Οι Anagnostopoulos et al αναφέρουν ότι η μετεγχειρητική αναπνευστική ανεπάρκεια με αδυναμία αποσωλήνωσης του ασθενούς μετά από 48 ώρες μπορεί να προβλεφθεί από το μέγεθος της εγχείρησης. Κάθε λίτρο αίματος που χάνει ο ασθενής στην εγχειρητική τράπεζα αυξάνει την πιθανότητα του ασθενούς να παραμείνει διασωληνωμένος για περισσότερο από 48 ώρες κατά δέκα φορές, ενώ κάθε πρόσθετη ώρα στο χειρουργείο διπλασιάζει την πιθανότητα μετεγχειρητικής αναπνευστικής ανεπάρκειας.<sup>13</sup>

Μία από τις τραγικότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι η ισχαιμία του νωτιαίου μυελού με αποτέλεσμα την πάρεση/παράλυση των κάτω άκρων που παρατηρείται στο 6-12% των ασθενών. Ο χρόνος αποκλεισμού της κατιούσας θωρακικής αορτής είναι εξαιρετικά σημαντικός.<sup>10</sup> Η επανεμφύτευση των σπουδαιότερων μεσοπλευρίων αρτηριών στο τμήμα Θ9-Ο1 του νωτιαίου μυελού προστατεύει τον ασθενή από μετεγχειρητική παράλυση.<sup>9,22,23,24</sup> Άλλη θεραπευτική τακτική προστασίας του νωτιαίου μυελού από την ισχαιμία είναι η χρήση «νευροπροστατευτικών» στρατηγικών κατά την διάρκεια του αποκλεισμού της κατιούσας θωρακικής αορτής. Η ελάττωση της θερμοκρασίας του ασθενούς, η αποχέτευση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, η ισχαιμική προετοιμασία (ischemic preconditioning), καθώς και η χρησιμοποίηση μίας σειράς ουσιών τοπικά αλλά και συστηματικά είναι μερικές μόνο από αυτές τις «νευροπροστατευτικές» στρατηγικές.<sup>9,25,26,27,28</sup> Παρόλη την σημαντική, όμως πρόοδο και την συνεχή ελάττωση της επίπτωσης της ισχαιμίας του νωτιαίου μυελού καμία από τις υπάρχουσες στρατηγικές δεν έχει εξαλείψει την καταστροφική αυτή επιπλοκή. Ο συνδυασμός της σύντομης διάρκειας του αποκλεισμού της κατιούσας θωρακικής αορτής, της υποθερμίας, της διατήρησης της κατάλληλης διεγχειρητικής και μετεγχειρητικής αρτηριακής πίεσεως και η χρησιμοποίηση της παροχετεύσεως του εγκεφαλονωτιαίου υγρού είναι πιθανό να περιορίσει ακόμη περισσότερο τον αριθμό των ασθενών που υφίστανται πάρεση ή παράλυση μετά από εγχειρήσεις αποκατάστασης θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων.

Ένα από τα πιο σοβαρά προβλήματα μετά από τον αποκλεισμό της κατιούσας μοίρας της θωρακικής αορτής είναι η ανάπτυξη μετεγχειρητικής αιμοδυναμικής αστάθειας που συχνά καταλήγει σε κυκλοφορική καταπληξία. Η καταπληξία αυτή συχνά οφείλεται σε διεγχειρητική και μετεγχειρητική αιμορραγία. Η επίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών μετά από αποκατάσταση θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων συμβαίνει σε περίπου 10-20% των ασθενών και ευθύνεται για περίπου το ένα τρίτο των θανάτων μετά από αυτές τις επεμβάσεις.<sup>3,19,29,30,31</sup> Αν και σε ένα ποσοστό η αιμορραγία αυτή οφείλεται σε τεχνικούς λόγους και αντιμετωπίζεται επιτυχώς με επανεγχείρηση και χειρουργική απολίνωση του αιμορραγούντος αγγείου, τις περισσότερες φορές η αιμορραγία είναι διάχυτη και οφείλεται σε διαταραχή των παραγόντων της πήξεως.<sup>13,29</sup> Η παθοφυσιολογία των διαταραχών της πήξεως δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρη και αποτελεί σημείο διαφωνιών στη διεθνή βιβλιογραφία. Οι περισσότεροι συγγραφείς ωστόσο συμφωνούν ότι όποια και εαν είναι η ακριβής φύση των διαταραχών αυτών της πήξης, προέρχονται από την ισχαιμία του εντέρου και του ήπατος κατά την διάρκεια του αποκλεισμού της κατιούσας μοίρας της θωρακικής αορτής καθώς και από την επαναιμάτωση των ενδοκοιλιακών αυτών οργάνων μετά την άρση του αποκλεισμού κατά το πέρας της ανευρυσματεκτομής.

Μία από τις λιγότερο μελετημένες πλευρές του αποκλεισμού της κατιούσας μοίρας της θωρακικής αορτής στις επεμβάσεις αποκατάστασης θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων είναι οι συνέπειες στην λειτουργία των επινεφριδίων και ο πιθανός ρόλος της λειτουργίας των επινεφριδίων στην ανάπτυξη μετεγχειρητικής αιμοδυναμικής αστάθειας. Ο αποκλεισμός αυτός υποβάλλει τα επινεφρίδια σε μία περίοδο θερμής ισχαιμίας (warm ischemia). Γνωρίζουμε ότι η ισχαιμία αυτή οδηγεί σε διέγερση του συμπαθητικο-επινεφριδικού άξονα με την απελευθέρωση στο αίμα κατεχολαμινών κατά την διάρκεια και μετά τον αποκλεισμό της κατιούσας θωρακικής αορτής.<sup>32</sup> Γνωρίζουμε επίσης ότι ισχαιμία των επινεφριδίων για μεγάλο χρονικό διάστημα προκαλεί ιστολογικές αλλοιώσεις στο φλοιό των επινεφριδίων.<sup>33</sup> Ποιά είναι όμως η φυσιολογική σημασία των ιστολογικών αυτών αλλοιώσεων και ποιές είναι οι κλινικές και λειτουργικές συνέπειες τους;



### III. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΗΞΕΩΣ

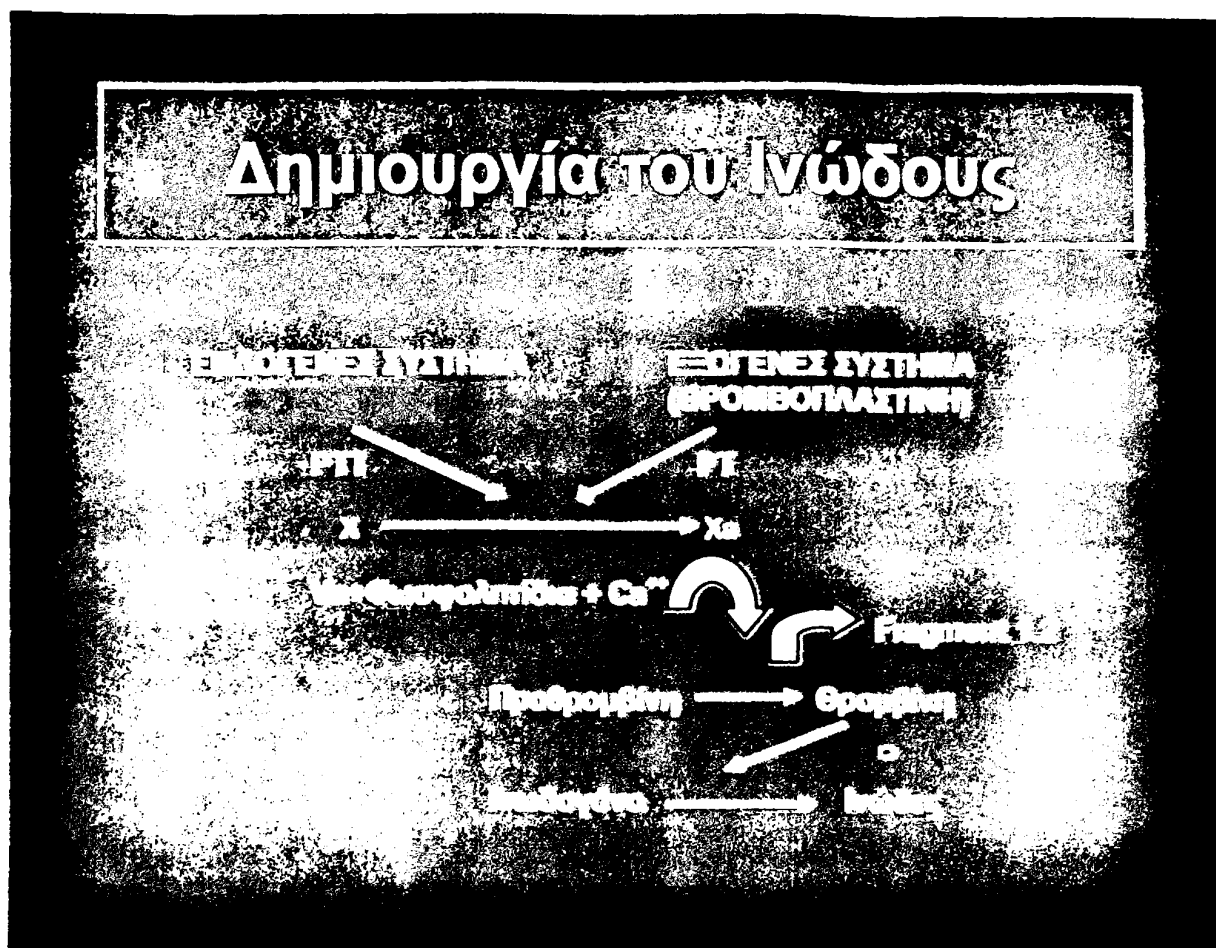
#### 1. Θρόμβωση

Πήξη του αίματος καλείται η διεργασία κατά την οποία το αίμα μετατρέπεται από την υγρή σε ημιστερεά κατάσταση σε περιπτώσεις εκείνες κατά τις οποίες το αίμα είτε βγαίνει από τα αγγεία, είτε έρχεται σε επαφή με το αγγειακό τοίχωμα, το οποίο λόγω κάποιου τραυματισμού δεν καλύπτεται από το ενδοθήλιο. Ο έλεγχος της αιμορραγίας αρχίζει αμέσως μετά τον τραυματισμό του αγγείου με τοπική αγγειοσύσπαση του παθόντος αγγείου και συνάθροιση αιμοπεταλίων στον τόπο της βλάβης. Τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στις υπενδοθηλιακές κολλαγόνες ίνες του τοιχώματος του αγγείου, οι οποίες έχουν αποκαλυφθεί λόγω του τραυματισμού και δημιουργούν ένα πρώτο αιμοπεταλιακό θρόμβο. Τα αιμοπετάλια αλλάζουν μορφή και εκκρίνουν ουσίες όπως το ADP, η σεροτονίνη και η θρομβοξανη  $A_2$ . Το ADP προάγει την συγκόλληση των αιμοπεταλίων, και οι δύο άλλες ουσίες προκαλούν τοπική αγγειοσύσπαση με στόχο τον περιορισμό της αιμορραγίας. Η ιστική θρομβοπλαστική απελευθερώνεται στον τόπο του τραυματισμού και ενεργοποιεί τον εξωγενή μηχανισμό της πήξεως (extrinsic coagulation cascade). Οι αποκαλυφθείσες κολλαγόνες ίνες ενεργοποιούν τον παράγοντα XII (παράγων Hageman). Αυτός με τη σειρά του ενεργοποιεί τον ενδογενή μηχανισμό της πήξεως (intrinsic coagulation cascade). Το τελικό αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των δύο αυτών μηχανισμών είναι η δημιουργία ενός κοινού ενζυματικού συμπλέγματος αποτελούμενου από φωσφολιπίδια, ασβέστιο και τους ενεργοποιημένους παράγοντες X και V. Το κοινό αυτό σύμπλεγμα καταλύει την μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Η θρομβίνη με τη σειρά της μετατρέπει το ινοδογόνο σε ινώδες. Τα μόρια του ινώδους πολυμερίζονται αυτόματα και αλληλεπιδρούν με τον αιμοπεταλιακό θρόμβο με συνέπεια την σταθεροποίηση του.<sup>34,35</sup>

Το διάγραμμα 1 παρουσιάζει τα στάδια που οδηγούν στην ενεργοποίηση του ινοδογόνου με τη δημιουργία του ινώδους. Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως κατά την μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη παράγεται το πεπτίδιο Fragment 1.2, που χρησιμοποιείται για την εργαστηριακή ανίχνευση θρόμβωσης. Επίσης είναι γνωστό πως η δραστηριότητα του ενδογενούς συστήματος της πήξης ελέγχεται εργαστηριακώς με το χρόνο μερικής θρομβοπλαστικής (PTT), ενώ η δραστηριότητα του εξωγενούς συστήματος της πήξεως εξετάζεται εργαστηριακώς με το χρόνο προθρομβίνης (PT).



## ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1. Πήξη του αίματος- Δημιουργία του ινώδους



## 2. Τοπικός έλεγχος της θρόμβωσης.

Σχεδόν συγχρόνως με την παραγωγή της θρομβίνης και με την έναρξη της καταλυτικής της δραστηριότητας, η θρομβίνη αντιδρά με την αντιθρομβίνη III (AT-III), μία αντίδραση η οποία οδηγεί στο σχηματισμό των συμπλεγμάτων θρομβίνης -αντιθρομβίνης (TAT complex), και στην απενεργοποίηση του μορίου της θρομβίνης. Η εργαστηριακή ανίχνευση των συμπλεγμάτων TAT χρησιμοποιείται για την έμμεση ανίχνευση και τον ποσοτικό προσδιορισμό θρόμβωσης. Η αντιθρομβίνη III αναστέλλει σε μικρότερο βαθμό όλες τις πρωτεάσες του αίματος. Η δράση της αντιθρομβίνης III πολλαπλασιάζεται από την ηπαρίνη, η οποία κυκλοφορεί στο αίμα σε μικρές ποσότητες. Το σύμπλεγμα της αντιθρομβίνης III-ηπαρίνης αναστέλλει τους παράγοντες του ενδογενούς συστήματος (παράγοντες XII, XI, IX, X). Μία άλλη πρωτεΐνη, η οποία έχει αντιπηκτική δράση είναι η πρωτεΐνη C. Η πρωτεΐνη αυτή ενεργοποιείται από την θρομβίνη, και ελαττώνει την παραγωγή της θρομβίνης με την αναστολή των παραγόντων V και VIII. Η παραγωγή της πρωτεΐνης C επιταχύνεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, που έχουν την δυνατότητα



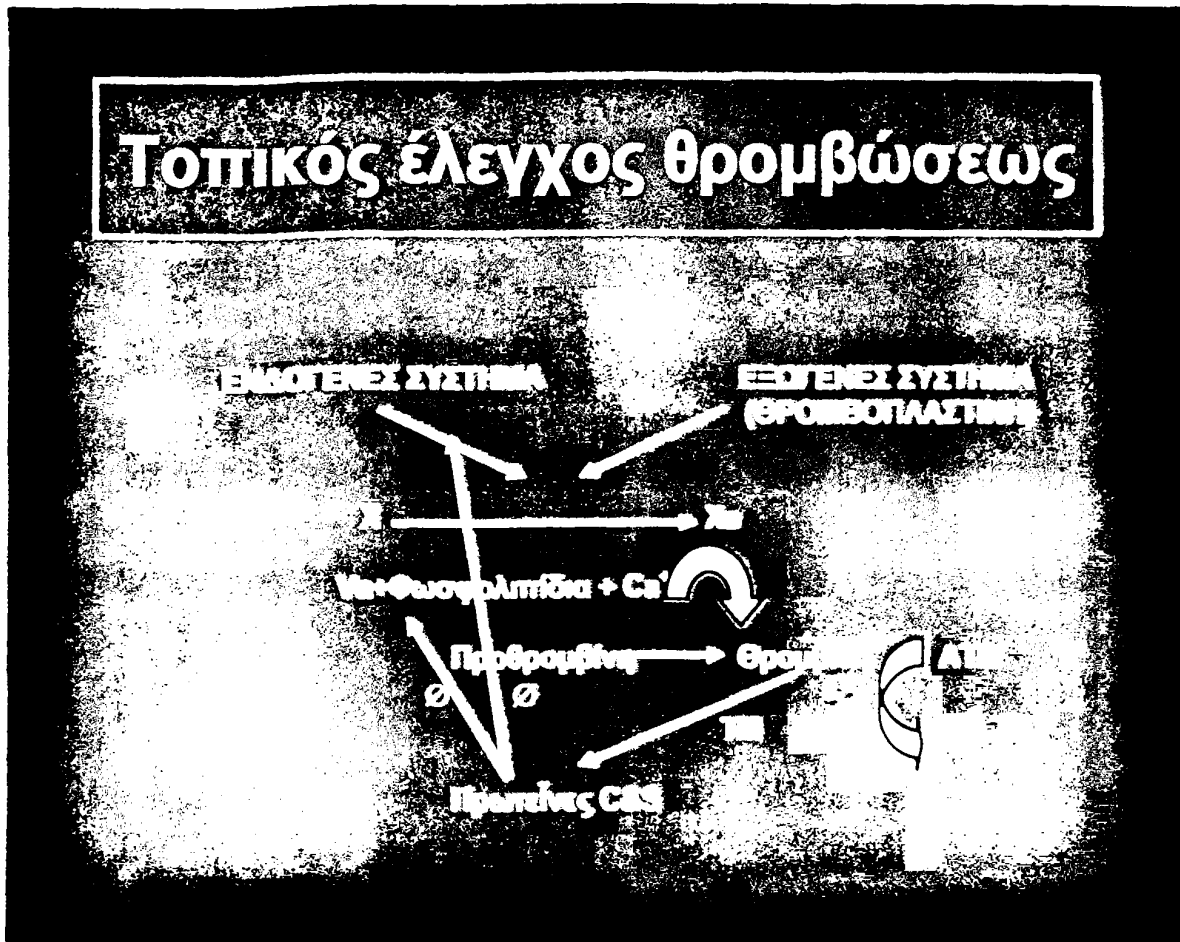
παραγωγής της θρομβομοντουλίνης, μίας πρωτεΐνης που συνδέεται με την πρωτεΐνη C<sup>34</sup> (Διάγραμμα 2). Η δράση της πολλαπλασιάζεται από την πρωτεΐνη S. Οι δύο αυτές πρωτεΐνες εξαρτώνται από την βιταμίνη K.

### 3. Ινωδογόλυση

Η ινωδογόλυση είναι το κυριότερο σύστημα αποδόμησης των θρόμβων και της προστασίας του οργανισμού από την εκτεταμένη ενδαγγειακή θρόμβωση.<sup>34,35,36,37</sup> Η ινωδογόλυση ενεργοποιείται σχεδόν συγχρόνως με την ενεργοποίηση της θρόμβωσης με στόχο τον περιορισμό του θρόμβου στον τόπο του τραυματισμού και την αποφυγή εκτεταμένης θρόμβωσης. Η ενζυματική αποδομή του ινώδους απομακρύνει τους θρόμβους και αποκαθιστά την ροή του αίματος στο τραυματισμένο αγγείο. Υπάρχουν πολλές διαφορετικές ουσίες που προκαλούν την ενεργοποίηση της ινωδογόλυσης. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας XII (παράγοντας Hageman) ταυτόχρονα με την καταλυτική του δραστηριότητα στο ενδογενές σύστημα της θρόμβωσης ενεργοποιεί την ινωδογόλυση.<sup>38</sup> Η αποτελεσματικότερη ουσία που προκαλεί ενεργοποίηση της ινωδογό- λυσης είναι το tissue plasminogen activator ή t-PA. Το t-PA παράγεται στα κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου, ενώ το ηπατικό ενδοθήλιο είναι επίσης σημαντικός τόπος παραγωγής του.<sup>38-39</sup> Το t-PA είναι μία πρωτεάση, η οποία μετετρέπει το πλασμινογόνο σε πλασμίνη. Η πλασμίνη είναι ενδοπεπτιδάση, η οποία αποδομεί ενζυματικά το ινωδογόνο, αλλά και το δίκτυο του ινώδους. Εκτός από τη δράση της στο μηχανισμό της ινωδογόλυσης η πλασμίνη είναι μία γενική πεπτιδάση, η οποία αποδομεί πολλές άλλες πρωτεΐνες του οργανισμού, όπως παράγοντες του συμπληρώματος, τους παράγοντες της πήξεως V και VIII και άλλες. Τα επίπεδα t-PA στο αίμα αυξάνονται μετά από διάφορες εγχειρήσεις, μετά από υποτασικά επεισόδια και σε διάφορες καταστάσεις που συνοδεύονται από παραγωγή κυτοκινών (σήψη, λοιμώξεις κλπ).<sup>38</sup>



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2. Πήξη του αίματος-τοπικός έλεγχος της θρόμβωσης.

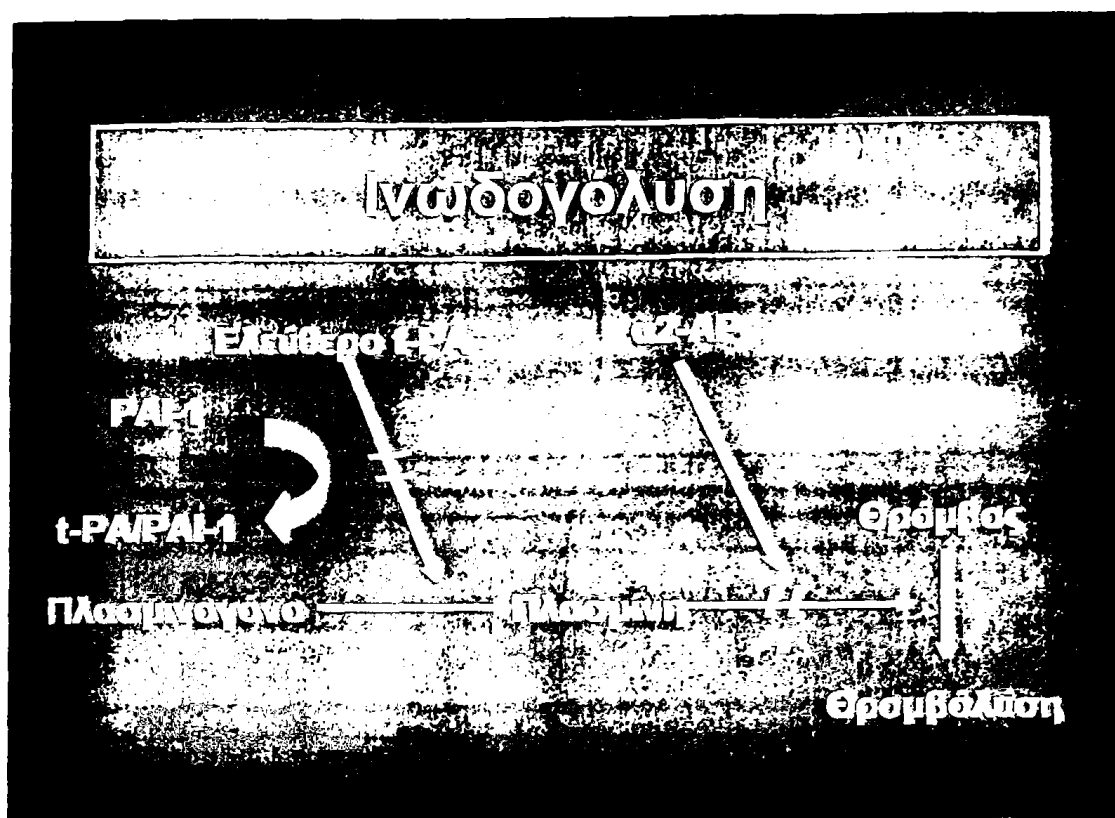


Ο χρόνος του ημιδιπλασιασμού του t-PA στο πλάσμα είναι 5-10 λεπτά. Το t-PA απομακρύνεται από το πλάσμα κατά 70-90% κατά την πρώτη δίοδο του μορίου από το ηπατικό παρέγχυμα. Το υπόλοιπο ενώνεται με τον κυριότερο ανταγωνιστή του t-PA στο πλάσμα το PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1), δημιουργώντας το ανενεργό μοριακό σύμπλεγμα t-PA/PAI-1.<sup>40,41</sup> Το PAI-1 είναι μία από τις ουσίες που απελευθερώνονται όταν ο οργανισμός υφίσταται stress (acute phase reactant), και απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα ηπατοκύτταρα σαν απάντηση σε εγχειρήσεις, τραύμα, ενδοτοξίνες, ιντερλευκίνη - 1 και TNF.<sup>38,42</sup> Ο βασικότερος απενεργοποιητής της πλασμίνης στο πλάσμα είναι η α2-αντιπλασμίνη, η οποία παράγεται στο ήπαρ και ενώνεται με την πλασμίνη προκαλώντας απενεργοποίηση του μορίου της.<sup>38</sup>

Το διάγραμμα 3 απεικονίζει σχηματικά τα στάδια της ινωδογόλυσης.



## ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3. Πήξη του αίματος-Ινωδογόλυση



## 4. Εργαστηριακός έλεγχος της πήξεως.

## Α. Δείκτες θρομβώσεως:

Η διαδικασία της θρόμβωσης και της παραγωγής ενδοαγγειακού θρόμβου μπορεί να παρακολουθηθεί εργαστηριακά. Ποσοτικός προσδιορισμός των αιμοπεταλίων του αίματος, του ινωδογόνου καθώς και των παραγόντων του ενδογενούς και εξωγενούς συστήματος πήξης (παράγοντες V, VII, VIII, IX, X, XI, XII) επιτρέπει την μέτρηση της κατανάλωσης των παραγόντων της πήξης για τον σχηματισμό του θρόμβου.<sup>30,42,43,44</sup> Η ενεργοποίηση των μηχανισμών ενδοαγγειακής πήξεως τεκμηριώνονται άμεσα από την ανίχνευση των συμπλεγμάτων Fragment 1,2, και έμμεσα από τον προσδιορισμό των συμπλεγμάτων TAT (βλ. παράγρ. II 1. και II 2.). Η δραστηριότητα του ενδογενούς συμπλέγματος της πήξης παρακολουθείται με την μέτρηση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT). Η δραστηριότητα του εξωγενούς συστήματος της πήξεως μετράται με τον χρόνο προθρομβίνης (PT)(βλ. Παραγρ. III).



## B. Δείκτες ινωδογολύσεως:

Η ινωδογόλυση τεκμηριώνεται εργαστηριακά με τον προσδιορισμό ουσιών που συμμετέχουν στην λύση των ενδαγγειακών θρόμβων και με την μέτρηση ουσιών που προκύπτουν κατά τη θρομβόλυση. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν το t-PA, το PAI-1, και η α2 αντιπλασμίνη. Στην δεύτερη κατηγορία είναι τα προϊόντα αποδομήσεως του ινωδογόνου και του ινώδους (fibrin and fibrinogen degradation products, FDP) και τα διμερή συμπλέγματα δέλτα (D-Dimers), που παράγονται κατά την αποδόμηση των πολυμερισμένων δοκίδων του ινώδους από την ενεργοποιημένη πλασμίνη.

Για τον προσδιορισμό του t-PA υπάρχουν δύο διαφορετικά τεστ: Υπάρχει ο προσδιορισμός του αντιγόνου του t-PA (t-PA antigen) και ο προσδιορισμός της δραστηριότητας του t-PA (t-PA activity). Ο προσδιορισμός του αντιγόνου δεν είναι ακριβής δείκτης ινωδογολύσεως και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από μόνος του για αυτό τον σκοπό.<sup>40,44</sup> Το t-PA υπάρχει στο πλάσμα σε δύο μορφές: ενεργό (ελεύθερο) και απενεργοποιημένο (προσδεδεμένο). Το αντιγόνο μετρά και τις δύο αυτές μορφές του t-PA. Το ενεργό μόριο απομακρύνεται από την κυκλοφορία του αίματος πολύ συντομότερα από την ανενεργό (ενωμένη με απενεργοποιητές όπως το PAI-1) μορφή του μορίου. Σε κλινικές καταστάσεις όπου υπάρχει αυξημένη απενεργοποίηση του t-PA από το PAI-1, τα συμπλέγματα t-PA/PAI-1 αυξάνονται στο πλάσμα και έτσι το αντιγόνο του t-PA εμφανίζεται αυξημένο. Αυτό όμως δεν σημαίνει ότι υπάρχει υπερινωδογόλυση. Απλώς σημαίνει συνάθριση στο αίμα ανενεργών μορίων t-PA/PAI-1.<sup>40</sup> Μόνο η αύξηση του ενεργού μορίου του t-PA (η οποία εργαστηριακώς αντικατοπτρίζεται) από την δραστηριότητα του t-PA (t-PA activity) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την άμεση απόδειξη αυξημένης ινωδογολυτικής δράσης του πλάσματος.



#### IV. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΕΩΣ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΥΠΕΡΚΟΙΛΙΑΚΟ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟ ΤΗΣ ΑΟΡΤΗΣ.

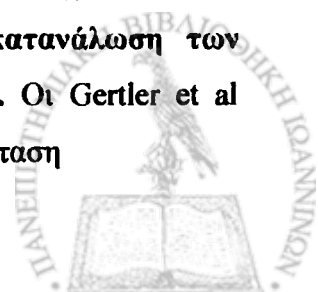
Το 1967 οι Fine et al περιέγραψαν έναν ασθενή με διαχωριστικό ανεύρυσμα της αορτής που παρουσίασε εκτεταμένες διαταραχές του μηχανισμού της πήξεως.<sup>45</sup> Από τότε πολλές εργασίες της διεθνούς βιβλιογραφίας έχουν τεκμηριώσει μία σχέση μεταξύ της ύπαρξης των διαταραχών της πήξεως και των ανευρυσμάτων. Οι Fisher et al πραγματοποίησαν μία προοπτική μελέτη 76 ασθενών με ανεύρυσμα της αορτής, εκ των οποίων τρεις εμφάνισαν διαταραχές της πήξεως.<sup>46</sup> Και οι τρεις αυτοί ασθενείς είχαν θωρακοκοιλιακά ανευρύσματα. Διαταραχές της πήξεως και ιδιαίτερα η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη έχει περιγραφεί με διαχωριστικά ανευρύσματα της αορτής,<sup>45,47</sup> και με κοιλιακά ανευρύσματα, τα οποία είτε είναι ασυμπτωματικά,<sup>48,49</sup> είτε είναι ραγέντα.<sup>44,50</sup> Όπως ανεφέρθη παραπάνω διαταραχές της πήξεως έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με θωρακοκοιλιακά ανευρύσματα. Μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν αιμορραγική διάθεση, η οποία δεν αντάσσεται με την χορήγηση αίματος, παραγόντων και αιμοπεταλίων και μπορεί συχνά να αποφέρει τον θάνατο του ασθενούς.<sup>3</sup> Πολλές εργασίες στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρουν ότι η ανάπτυξη διεγχειρητικής ή μετεγχειρητικής αιμορραγίας ευθύνεται για 12-38% των μετεγχειρητικών θανάτων μετά από εγχειρήσεις αποκαταστάσεως θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων και οδηγούν σε επανεγχείρηση το 6% των ασθενών.<sup>3,11,13,30,51</sup> Η αιμορραγία συνήθως συμβαίνει κατά τη διάρκεια της εγχειρήσεως και τις περισσότερες φορές αρχίζει αμέσως μετά την άρση του αποκλεισμού της κατιούσας θωρακικής αορτής (υπερκοιλιακού αποκλεισμού της αορτής). Η σοβαρότητα και συχνότητα αυτής της επιπλοκής εξαρτάται άμεσα από την χρονική διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής.

Η παθοφυσιολογία και αιτιολογία των διαταραχών της πήξης μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής είναι αντικείμενο επιστημονικής διαμάχης την τελευταία δεκαετία. Στα τέλη της δεκαετίας του 1980 οι Cohen et al έδειξαν την ύπαρξη διάχυτης ενδαγγειακής πήξεως (disseminated intravascular coagulation-DIC) μετά από 60 και 90 λεπτά υπερκοιλιακού αποκλεισμού σε ένα μοντέλο αποκλεισμού σε σκύλους. Η διάγνωση της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης στην εργασία αυτή ετέθη με τον συνδυασμό παράτασης του χρόνου προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης, καθώς και ελάττωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων και του ινώδους του πλάσματος στο αίμα μετά την άρση του αποκλεισμού.<sup>43</sup> Σε ένα δεύτερο κύκλο πειραμάτων, η χρήση παρακάμψεων (shunts) και η παροχή αίματος στην άνω μεσεντέριο αρτηρία κατά την διάρκεια του αποκλεισμού προφύλαξε τα πειραματόζωα από την ανάπτυξη διάχυτης ενδαγγειακής πήξης.<sup>52</sup> Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν τους ερευνητές αυτούς να υποθέσουν ότι η κεντρική

αιτιολογία της δημιουργίας διάχυτης ενδαγγειακής πήξεως είναι η ισχαιμία του εντέρου. Περαιτέρω έρευνες της ομάδας αυτής έδειξαν μία δραματική αύξηση της διαπερατότητας του βλεννογόνου του εντέρου κατά την απόφραξη της άνω μεσεντερίου αρτηρίας και οδήγησαν στην υπόθεση ότι βακτηριδιακή μετατόπιση κατά την διάρκεια της ισχαιμίας μπορεί να είναι ο λόγος δημιουργίας της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης.<sup>53</sup> Παρ'όλα ταύτα οι συγγραφείς απέτυχαν να ανακαλύψουν βακτήρια ή αυξημένα επίπεδα ενδοτοξινών σε δείγματα αίματος από την πυλαία φλέβα σκύλων που υπέστησαν υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής. Η σειρά των εργασιών αυτών έχει αμφισβητηθεί από πολλούς επειδή οι εργαστηριακές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν για να αποδείξουν την ύπαρξη διάχυτης ενδαγγειακής πήξεως δεν ήταν αρκετά ειδικές. Μοριακοί δείκτες θρόμβωσης και ινωδογόλυσης δεν υπήρχαν τότε που έγιναν τα πειράματα αυτά. Επίσης η διάρκεια του αποκλεισμού ( 60 και 90 λεπτά) υπερβαίνει κατά πολύ τους μέσους χρόνους αποκλεισμού, που έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία.

Πιο πρόσφατα οι Illig et al έχουν αναπτύξει μία δεύτερη θεωρία για την δημιουργία των διαταραχών αυτών της πήξης: Σύμφωνα με την θεωρία αυτή η αιμορραγική διάθεση μετά από τον υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής οφείλεται στην δημιουργία πρωτοπαθούς ινωδογόλυσης. Πιο συγκεκριμένα οι συγγραφείς αυτοί υποθέτουν ότι ο υπερκοιλιακός αποκλεισμός οδηγεί στην ισχαιμία του εντέρου και στην απελευθέρωση t-PA στην μεσεντέριο κυκλοφορία. Ταυτόχρονα η ισχαιμία του ήπατος ελαττώνει την δυνατότητα του να απομακρύνει το t-PA από την κυκλοφορία με αποτέλεσμα την κατακόρυφη αύξηση των επιπέδων του t-PA στο αίμα και την δημιουργία πρωτοπαθούς ινωδογόλυσεως.<sup>42</sup> Ο μηχανισμός αυτός είναι ανάλογος με την υπερινωδογόλυση που παρατηρείται κατά την ανηπατική φάση των εγχειρήσεων μεταμόσχευσης ήπατος. Κανένας από τους ασθενείς στην εργασία αυτή δεν ανέπτυξε κλινική αιμορραγική διάθεση, όλοι όμως οι ασθενείς είχαν βιοχημικές ενδείξεις υπερινωδογόλυσης—αυξημένα επίπεδα του αντιγόνου του t-PA στο αίμα και παρατεταμένο χρόνο λύσης του θρόμβου από την ευγλοβουλίνη (euglobulin clot lysis time). Η παράταση του χρόνου αυτού όμως είναι μία δοκιμασία που δεν χρησιμοποιείται πιά για την διάγνωση της ινωδογόλυσης. Επίσης όπως ανεφέρθη σε προηγούμενη παράγραφο (βλ παραγρ III. 4.β) το αντιγόνο του t-PA μόνο δεν αρκεί για την τεκμηρίωση της διάγνωσης της υπερινωδογόλυσης.

Μερικές άλλες κλινικές εργασίες έχουν ασχοληθεί με την διελεύκανση της αιτιολογίας της αιμορραγικής διάθεσης μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής. Τα αποτελέσματα δύο πρόσφατων εργασιών αναφέρονται τόσο στην κατανάλωση των παραγόντων πήξεως όσο και στην ενεργοποίηση της ινωδογόλυσης. Οι Gertler et al μελέτησαν προοπτικά 19 ασθενείς, οι οποίοι χειρουργήθηκαν για αποκατάσταση



θωρακοκυλιακών ανευρυσμάτων χωρίς την χρήση ηπαρίνης και βρήκαν ενδείξεις ενδαγγειακής πήξεως (αύξηση του πεπτιδίου Fragment 1.2), κατανάλωσης παραγόντων πήξεως (ελάττωση ινωδογόνου και των παραγόντων II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII) και ινωδογόλυσης (αύξηση πεπτιδίων D-Dimer).<sup>30</sup> Οι Godet et al μελέτησαν 33 ασθενείς που χειρουργήθηκαν για θωρακοκυλιακό ανευρύσμα και διεπίστωσαν αιμορραγική διάθεση σε 8(24%), εκ των οποίων 3 πέθαναν κατά την διάρκεια της εγχείρησης. Και οι 8 αυτοί ασθενείς είχαν ελαττωμένα επίπεδα παραγόντων πήξεως, αιμοπεταλίων, ινωδογόνου και α2 αντιπλασμίνης κατά την διάρκεια του αποκλεισμού. Τα επίπεδα αυτά ελαττώθηκαν ακόμη περισσότερο 3 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού. Οι συγγραφείς αυτοί μετέφρασαν αυτές τις αλλαγές ως κατανάλωση παραγόντων της πήξεως με ινωδογόλυση.<sup>29</sup>

Είναι φανερό ότι τα υπάρχοντα στοιχεία δεν επιτρέπουν την εξαγωγή τελικών συμπερασμάτων σχετικά με την αιτιολογία του πολύπλοκου αυτού φαινομένου. Η κατανόηση της ακριβούς αιτιολογίας των αιμορραγικών διαταραχών μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής είναι το πρώτο βήμα για την χάραξη μιας θεραπευτικής στρατηγικής αντιμετώπισης της διάχυτης αιμορραγίας στο χειρουργείο και στην μονάδα της εντατικής θεραπείας. Εάν ο μηχανισμός είναι η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη με την κατανάλωση των παραγόντων πήξεως, τότε η χορήγηση αντιπηκτικών πριν τον αποκλεισμό θα πρέπει να προλαμβάνει την δημιουργία αιμορραγίας. Εάν, από την άλλη, το πρόβλημα είναι η ενεργοποίηση της ινωδογόλυσης με την αύξηση του t-PA στο αίμα, τότε η καλύτερη πρόληψη είναι η χορήγηση αναστολέων της ινωδογόλυσης (π.χ. εψιλον αμινοκαπροϊκού οξέως) πριν από την έναρξη του αποκλεισμού. Η χορήγηση αναστολέων της ινωδογόλυσης θα είχε καταστροφικά αποτελέσματα εάν η αιμορραγική διάθεση οφείλετο σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, διότι η διάχυτη ενδαγγειακή ενεργοποίηση των μηχανισμών της πήξης με αναστολή της προστατευτικής ινωδογόλυσης θα οδηγούσε σε εκτεταμένο σχηματισμό ενδαγγειακών θρόμβων με συνέπεια την δημιουργία ισχαιμικών επιπλοκών.

Η πρόληψη της αιμορραγικής διάθεσης θα ελαττώσει την διάχυτη διεγχειρητική και μετεγχειρητική αιμορραγία και θα βοηθήσει στην αποτροπή της μετεγχειρητικής αιμοδυναμικής αστάθειας και καταπληξίας. Στην κατεύθυνση αυτή αποφυγής της καταστροφικής μετεγχειρητικής καταπληξίας είναι επίσης σημαντική η διερεύνηση της φυσιολογίας των επινεφριδίων μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής, η οποία θα αναπτυχθεί παρακάτω.



## V. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ.

Τα επινεφρίδια ανατομικώς ανήκουν στα όργανα του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου μαζί με τα νεφρά και τους ουρητήρες. Τα επινεφρίδια λειτουργικώς ανήκουν στους ενδοκρινείς αδένες. Κάθε επινεφρίδιο αποτελείται από την φλοιώδη μοίρα (ή φλοιό), η οποία προέρχεται από το εμβρυολογικό μεσόδερμα και από την μυελώδη μοίρα (ή μυελό) που προέρχεται από το εξώδερμα. Οι δύο αυτές μοίρες των επινεφριδίων διαφέρουν ιστολογικά, αλλά και λειτουργικά.<sup>54</sup>

**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.** Ανατομικές σχέσεις αρτηριών των επινεφριδίων.



Κάθε επινεφρίδιο ζυγίζει περίπου 5 γραμμάρια και επικάθεται στον άνω πόλο του σύστοιχου νεφρού.<sup>55</sup> Κάθε επινεφρίδιο αντλεί την αιμάτωσή του από τρεις αρτηρίες: 1) η άνω επινεφριδιακή αρτηρία είναι κλάδος της κάτω φρενικής αρτηρίας, 2) η μέση επινεφριδιακή αρτηρία η οποία εκφύεται από την κοιλιακή αορτή και 3) η κάτω επινεφριδιακή αρτηρία που προέρχεται από την νεφρική αρτηρία. Το Διάγραμμα 4 απεικονίζει τις ανατομικές σχέσεις των επινεφριδίων καθώς και τις αρτηρίες αιμάτωσής τους.<sup>54</sup>





Κάθε μία από αυτές τις αρτηρίες διακλαδώνεται σε πολλές αρτηρίες που εισέρχονται στην περιφέρεια του επινεφριδιακού παρεγχύματος. Τα επινεφρίδια είναι από τα πιο καλά αιματούμενα όργανα του ανθρώπινου σώματος. Σε αντίθεση με την αρτηριακή αιμάτωση, η φλεβική απαγωγή του αίματος γίνεται διαμέσου μίας και μόνης επινεφριδιακής φλέβας. Η επονομαζόμενη κεντρική φλέβα του επινεφριδίου εξέρχεται του επινεφριδιακού παρεγχύματος από την πύλη του επινεφριδίου. Στην δεξιά πλευρά η κεντρική φλέβα μετά από μία σύντομη πορεία στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο εκβάλλει απευθείας στην κάτω κοίλη φλέβα. Η αριστερή φλέβα αντίθετα, έχει μακρότερη πορεία και συναντά και ενώνεται με την κάτω φρενική φλέβα και έχουν κοινή εκβολή στην αριστερή νεφρική φλέβα.<sup>54,55</sup>

Η ιστολογική υφή των επινεφριδίων αποτελείται από διαφορετικές στοιβάδες ή ζώνες: Στον φλοιό των επινεφριδίων εξωτερικά βρίσκεται η σπειροειδής ζώνη (zona glomerulosa). Τα κύτταρα στην σπειροειδή ζώνη δημιουργούν σπειράματα που βρίσκονται κοντά στην ινώδη κάψα του επινεφριδίου.<sup>55,56</sup> Το μεγαλύτερο τμήμα του φλοιού αποτελείται από την στηλιδωτή ζώνη (zona fasciculata). Τα κύτταρα στην περιοχή αυτή σχηματίζουν παράλληλες δοκίδες. Τέλος στην δικτυωτή ζώνη (zona reticularis) τα κύτταρα αναστομώνονται σε ένα δίκτυο. Τα κύτταρα χρωματίζονται έντονα από τα κύτταρα των άλλων δύο στοιβάδων του φλοιού. Ο μυελός των επινεφριδίων αποτελείται από πολυγωνικά κύτταρα που σχηματίζουν σωρούς γύρω από ένα πλούσιο δίκτυο τριχοειδών και φλεβών.<sup>56</sup> Τα κύτταρα του μυελού των επινεφριδίων, όπως και όλων των κυττάρων του συμπαθητικού συστήματος έχουν χρωμόφιλα κοκκία που περιέχουν αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη.

## VI. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

Η μυελώδης μοίρα των επινεφριδίων ανήκει λειτουργικά στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Μερικά από τα ερεθίσματα που προκαλούν διέγερση του συμπαθητικού είναι η πτώση της αρτηριακής πίεσης, η υποξία, η υπογλυκαιμία, το stress, οι έντονες συναισθηματικές αντιδράσεις και η έντονη μυϊκή άσκηση. Διέγερση του συμπαθητικού συστήματος οδηγεί σε απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων κατεχολαμινών (επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη) από την μυελώδη μοίρα. Οι ορμόνες αυτές μεταφέρονται με το αίμα σε όλους τους ιστούς του σώματος. **Η επίδραση των ορμονών αυτών στα διάφορα όργανα είναι ίδια με αυτή που προκαλεί η διέγερση του συμπαθητικού αλλά έχει πολύ μεγαλύτερη διάρκεια.**<sup>57</sup> Η επινεφρίνη προκαλεί θετική ινότροπη, χρονότροπη και δρομότροπη δράση στην καρδιά με συνέπεια την αύξηση της έντασης της καρδιακής συστολής και ταχυκαρδία. Επίσης η επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη προκαλούν αγγειοσύσπαση και αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης. Διέγερση του συμπαθητικού συστήματος οδηγεί σε βρογχοδιαστολή. Το

γαστρενερικό σύστημα δεν επηρεάζεται πολύ από την διέγερση του συμπαθητικού συστήματος. Σε μερικές ωστόσο περιπτώσεις η διέγερση του συμπαθητικού αναστέλλει τον περισταλτισμό του γαστρεντερικού και αυξάνει τον τόνο των σφιγκτήρων του εντέρου με συνέπεια την πρόκληση ειλεού. Η διέγερση του συμπαθητικού συστήματος ελαττώνει τον χρόνο αντίδρασης του νευρικού συστήματος και αυξάνει την εγρήγορση του οργανισμού. Η διέγερση του συμπαθητικού προκαλεί αύξηση του βασικού μεταβολισμού και προκαλεί έκλυση θερμότητας με συνέπεια την αύξηση της θερμοκρασίας του οργανισμού.<sup>58</sup>

Ο φλοιός των επινεφριδίων εκκρίνει εντελώς διαφορετικές ορμόνες τις φλοιοεπινεφριδικές ορμόνες. Τα αλατοκορτικοειδή και τα γλυκοκορτικοειδή είναι οι κύριες κατηγορίες των φλοιοεπινεφριδικών ορμονών. Ο φλοιός των επινεφριδίων εκκρίνει επίσης μικρές ποσότητες ανδρογόνων, οι οποίες σε κανονικές συνθήκες δεν έχουν μεγάλη φυσιολογική σημασία. Το κυριότερο αλατοκορτικοειδές είναι η αλδοστερόνη, η οποία ρυθμίζει την ισορροπία νατρίου και καλίου στο εξωκυττάριο υγρό. Η αλδοστερόνη ευνοεί την απορρόφηση του νατρίου και την απέκκριση του καλίου στους νεφρούς (ουροφόρα σωληνάρια) και στο παχύ έντερο. Το τελικό επακόλουθο της δράσης της αλδοστερόνης είναι η αύξηση της συνολικής ποσότητας νατρίου του εξωκυττάριου υγρού, η ωσμωτική επαναρρόφηση νερού (με συνακόλουθη ρύθμιση του όγκου του πλάσματος) και ο περιορισμός της ποσότητας του καλίου στο εξωκυττάριο υγρό.<sup>58</sup> Η περίσσεια αλδοστερόνης μπορεί να αυξήσει τον όγκο του εξωκυττάριου υγρού κατά 20%, ενώ η έλλειψη αλδοστερόνης μπορεί να τον ελαττώσει έως και 25% κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα.<sup>59</sup> Η ρύθμιση της έκκρισης της αλδοστερόνης είναι στενά συνδεδεμένη με την ρύθμιση των ηλεκτρολυτών και του όγκου του εξωκυττάριου υγρού και διαπλέκεται με τον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας. Οι σημαντικότεροι όμως παράγοντες που ελέγχουν την έκκριση αλδοστερόνης είναι: 1) Η συγκέντρωση των ιόντων καλίου. Αύξηση των ιόντων καλίου προκαλεί έκκριση αλδοστερόνης με τελικό αποτέλεσμα την απέκκριση του καλίου από τους νεφρούς και την επιστροφή της συγκέντρωσης του καλίου σε φυσιολογικά επίπεδα. 2) Το σύστημα της ρενίνης- αγγειοτενσίνης. Η μείωση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού και της συγκέντρωσης νατρίου προκαλεί την αύξηση της ρενίνης. Η ρενίνη καταλύει την μετατροπή του αγγειοτενσινογόνου στο δεκαπεπτίδιο αγγειοτενσίνη-I. Το μετατροπικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης ( angiotensin converting enzyme-ACE) βρίσκεται στην πνευμονική κυκλοφορία και μετατρέπει την αγγειοτενσίνη-I σε αγγειοτενσίνη-II. Η αγγειοτενσίνη-II έχει δύο σημαντικότερες φυσιολογικές λειτουργίες: άμεση πρόκληση αγγειοσυσπασης και έκκριση αλδοστερόνης από την σπειροειδή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων.<sup>60</sup> 3) Η φλοιοεπινεφριδοτρόπος ορμόνη (ACTH) είναι επίσης σε θέση να προκαλέσει την έκκριση αλδοστερόνης. Η φλοιοεπινεφριδοτρόπος ορμόνη όμως δεν αποτελεί ισχυρό ερέθισμα για

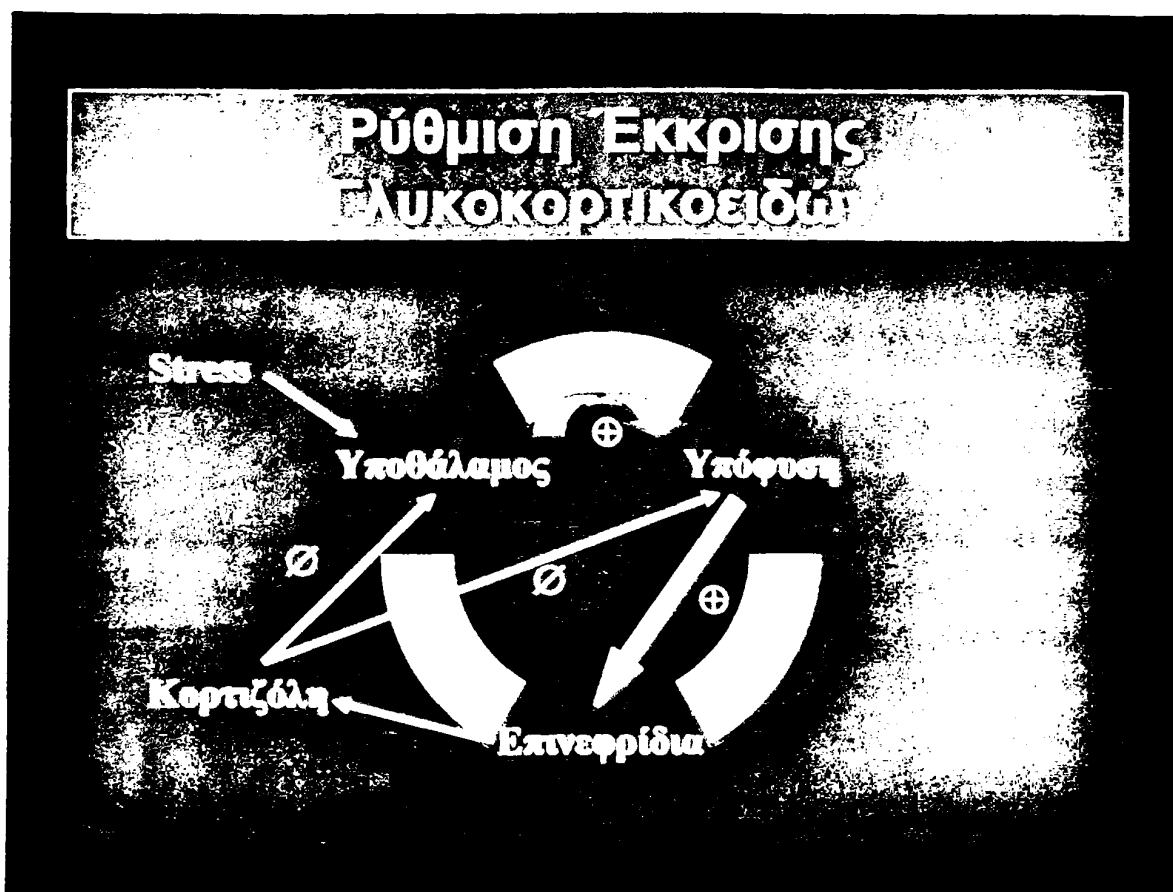
την έκκριση αλδοστερόνης. Η φυσιολογική σημασία της έκκρισης αλδοστερόνης μετά από διέγερση των επινεφριδίων από την φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη δεν είναι απολύτως ξεκάθαρη.<sup>58,59,60</sup>

Αντίθετα η έκκριση της κορτιζόλης, του κυριώτερου γλυκοκορτικοειδούς ελέγχεται κυρίως από την ACTH, η οποία με τη σειρά της εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η ACTH ελέγχεται από την ορμόνη έκλυσης της κορτικοτροπίνης (corticotropin releasing hormone, CRH). Η CRH εκκρίνεται από τον υποθάλαμο και μεταφέρεται στην υπόφυση μέσα από το πρωτογενές τριχοειδικό πλέγμα του πυλαίου υποφυσιακού συστήματος. Η υπόφυση είναι σε θέση να παράγει μικρές ποσότητες ACTH και χωρίς την CRH. Οι περισσότερες όμως κλινικά σημαντικές εκκρίσεις της ACTH είναι αποτέλεσμα διέγερσης του υποθαλάμου και παράγωγής από αυτόν CRH. Δύο είναι οι τρόποι έκκρισης της κορτιζόλης από τα επινεφρίδια: 1) Ο καθημερινός κικαρδιανός ρυθμός. Τα επίπεδα της κορτιζόλης στο αίμα είναι μέγιστα νωρίς το πρωί λίγο μετά την έγερση από τον νυχτερινό ύπνο και ελαττώνονται προοδευτικά για να φθάσουν στο ναδίρ λίγο μετά την έναρξη του ύπνου. Ο κικαρδιανός ρυθμός μπορεί να καταργηθεί σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως στο σύνδρομο Cushing, στην καρδιακή ανεπάρκεια και στην κατάθλιψη. 2) Η επεισοδιακή έκκριση σαν απάντηση στο stress. Τα επίπεδα της κορτιζόλης εξαρτώνται από τα επίπεδα ACTH στο αίμα. Γενικά τα επίπεδα της ACTH αντικατοπτρίζουν το μέγεθος του stress το οποίο αντιμετωπίζει ο οργανισμός. Για παράδειγμα ο πολυτραυματίας παρουσιάζει μέγιστα επίπεδα ACTH στο αίμα, ενώ οι ασθενείς που υποβάλλονται σε προγραμματισμένες επεμβάσεις ρουτίνας παρουσιάζουν μικρή μόνο αύξηση των επιπέδων ACTH στο αίμα. Η αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης του αίματος προκαλεί την αναστολή παραγωγής CRH από τον υποθάλαμο και ACTH από την πρόσθια υπόφυση (μηχανισμός αρνητικής ανατροφοδότησης - negative feedback)<sup>58,59,60</sup>.

Το Διάγραμμα 5 παρουσιάζει σχηματικά το μηχανισμό έκκρισης των γλυκοκορτικοειδών.



## ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5. Μηχανισμός έκκρισης των γλυκοκορτικοειδών.



Τα γλυκοκορτικοειδή δρουν σε όλους σχεδόν τους ανθρώπινους ιστούς. Το σύνολο των διαφόρων μεταβολικών δράσεων των γλυκοκορτικοειδών βοηθούν τον οργανισμό να ανταποκριθεί στο stress. Γνωρίζουμε ότι κάθε είδος stress προκαλεί άμεση αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης στο αίμα. Όπως ανεφέρθη και πιο πάνω η αύξηση αυτή είναι το αποτέλεσμα της έκκρισης από την υπόφυση της ACTH. Ο ακριβής όμως μηχανισμός με τον οποίο η έκκριση κορτιζόλης προφυλάσσει τον οργανισμό από το στρεσογόνο ερέθισμα δεν είναι γνωστός.<sup>61</sup> Η κορτιζόλη προκαλεί υπεργλυκαιμία λόγω αύξησης της ηπατικής γλυκονεογένεσης και ελάττωσης της χρησιμοποίησης της γλυκόζης από τους ιστούς. Αν και η αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα αυξάνει τα επίπεδα της ινσουλίνης, η ινσουλίνη δεν είναι αποτελεσματική στο να επανφέρει τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος σε κανονικά επίπεδα. Η κατάσταση αυτή της ελαττωμένης αποτελεσματικότητας της ινσουλίνης με αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, που παρατηρείται σε καταστάσεις υπερπαραγωγής ή εξωγενούς χορήγησης κορτικοστεροειδών ονομάζεται επινεφριδιακός διαβήτης<sup>57,61</sup>. Ταυτόχρονα τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούν κινητοποίηση των λιπαρών οξέων από τους ιστούς και αύξηση της ηπατικής σύνθεσης του γλυκογόνου. Η κορτιζόλη και όλα τα γλυκοκορτικοειδή έχουν ανοσοκατασταλτική δράση. Ο μηχανισμός της

ανοσοκαταστολής είναι πολυσύνθετος. Μετά από χορήγηση κορτικοστεροειδών παρατηρείται ελάττωση της ανταπόκρισης των λεμφοκυττάρων τύπου T σε αντιγονικά ερεθίσματα διαφόρων τύπων καθώς και μείωση παραγωγής ιντερλευκίνης τύπου 1 και 2. Τα κορτικοστεροειδή έχουν επίσης αντιφλεγμονώδη δράση, η οποία οφείλεται κυρίως στην δυνατότητα τους να προκαλούν σταθεροποίηση της μεμβράνης των λυσοσωμάτων<sup>60</sup>. Άλλοι μηχανισμοί οι οποίοι συνεισφέρουν στην αντιφλεγμονώδη δράση της κορτιζόλης είναι η μείωση της διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων, η ελάττωση της μεταναστευσης και των φαγοκυτταρικών ικανοτήτων των λευκοκυττάρων και η ελάττωση του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων<sup>61</sup>.

## **VII. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΥΠΕΡΚΟΙΛΙΑΚΟ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟ ΤΗΣ ΑΟΡΤΗΣ.**

Απ' όσο γνωρίζουμε, δεν υπάρχει στην διεθνή βιβλιογραφία εργασία, η οποία να ερευνά τις συνέπειες του υπερκοιλιακού αποκλεισμού της αορτής στην λειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων. Έτσι η παρούσα ερευνητική εργασία είναι η πρώτη που μελετά την απάντηση του άξονα υπόφυσης-επινεφριδίων στο ισχαιμικό ερέθισμα μετά από αποκλεισμό της κατιούσας μοίρας της θωρακικής αορτής.

Οι Horvath και Kovacs μελέτησαν τις συνέπειες της ισχαιμίας στην ιστολογική υφή των επινεφριδίων. Η κυκλοφορία στο αριστερό επινεφρίδιο αρουραίων διεκόπη με την χρήση μεταλικών λαβίδων και οι ιστολογικές συνέπειες στο φλοιό των επινεφριδίων μελετήθηκαν με την χρήση συμβατικού και ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. Όταν η κυκλοφορία του αίματος διεκόπη για 15-30 λεπτά δεν παρατηρήθηκαν συγκεκριμένες μεταβολές στην υφή του φλοιού των επινεφριδίων. Αποκλεισμός της κυκλοφορίας του επινεφριδίου για 1 ώρα δημιούργησε διαφορετικού μεγέθους περιοχές νέκρωσης. Στέρηση της αιμάτωσης του φλοιού του επινεφριδίου για δύο ώρες προκάλεσε μαζική νέκρωση του φλοιού.<sup>33</sup> Ο υπερκοιλιακός αποκλεισμός της αορτής σίγουρα προκαλεί συνθήκες ισχαιμίας, οι οποίες είναι παρόμοιες με τις πειραματικές συνθήκες που περιγράφηκαν πιο πάνω. Δεν είναι γνωστό αν η διαταραχή της φυσιολογικής ιστολογικής υφής των επινεφριδίων οδηγεί σε λειτουργική ανεπάρκεια του φλοιού.

Η επίπτωση της φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας στον γενικό πληθυσμό είναι εξαιρετικά μικρή.<sup>64</sup> Αντίθετα ο επιπολασμός της φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας σε πληθυσμούς ασθενών που χρήζουν νοσηλείας σε περιβάλλον εντατικής θεραπείας είναι υψηλός.<sup>65,66</sup> Οι Rivers et al μελέτησαν 57 συνεχείς ασθενείς που παρουσιάστηκαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με αιμοδυναμική αστάθεια και παρέμειναν υποτασικοί μετά από

ανάληψη με την παροχή υγρών. Σε αυτούς τους ασθενείς η επίπτωση της φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας ήταν 19%.<sup>67</sup> Οι ίδιοι ερευνητές μελέτησαν την επίπτωση φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας σε 104 ασθενείς ηλικίας άνω των 55 ετών, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν σε χειρουργική μονάδα εντατικής θεραπείας με αιμοδυναμική αστάθεια μετά από χορήγηση υγρών και μεγιστοποίηση του προφορτίου της καρδιάς. Η επίπτωση φλοιοεπινεφριδιακής δυσλειτουργίας και ανεπάρκειας ήταν της τάξεως του 33%. Η έρευνα αυτή έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης στεροειδών, αναστροφή της υπότασης και της σημαντικής βελτίωσης της επιβίωσης των ασθενών.<sup>68</sup>

Οξεία φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια έχει περιγραφεί μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις<sup>69,70</sup>, μετά από επεμβάσεις σε πολυτραυματίες<sup>71,72</sup>, μετά από ρήξη κοιλιακών ανευρυσμάτων<sup>73</sup>, μετά από ουρολογικές επεμβάσεις<sup>74</sup> και μετά από επεμβάσεις γενικής χειρουργικής<sup>71,72,75,76</sup>. Η φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια μιμείται το αιμοδυναμικό προφίλ της αιμορραγικής και της σηπτικής καταπληξίας και εάν δεν αναγνωριστεί και αντιμετωπιστεί εγκαίρως μπορεί να χειροτερέψει τις αιμορραγικές συνέχειες του υπερκοιλιακού αποκλεισμού της αορτής και να οδηγήσει τον ασθενή στο θάνατο<sup>77,78</sup>.

Η μελέτη της φυσιολογίας των επινεφριδίων μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής είναι πολύ σημαντική. Εάν η ισχαιμία του επινεφριδίου προκαλεί πρόβλημα στην λειτουργία του φλοιού, αυτό μπορεί να οδηγεί σε φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια. Οι ασθενείς που νοσηλεύονται στην μονάδα εντατικής θεραπείας μετά από εγχειρήσεις αποκατάστασης θωρακοκοιλιακού ανευρύσματος έχουν συχνά ανώμαλη μετεγχειρητική πορεία με συνεχή υποτασικά επεισόδια, καρδιακή κάμψη, νεφρική δυσλειτουργία και σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας. Στον κυκεώνα των μετεγχειρητικών αυτών προβλημάτων η φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια μπορεί, αν υπάρχει, να παίζει σημαντικό ρόλο. Η τεκμηρίωση της απάντησης του φλοιού των επινεφριδίων αλλά και η διάγνωση φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής μπορεί να κατευθύνει την θεραπεία με χρήση στεροειδών και να βελτιώσει τα αποτελέσματα των εγχειρήσεων αποκατάστασης θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων. Αντίθετα εάν ο επινεφριδιακός φλοιός είναι ανθεκτικός στα 45 λεπτά που διαρκεί ο υπερκοιλιακός αποκλεισμός της αορτής τότε η χρήση στεροειδών φαρμάκων δεν βοηθά και μπορεί να αποβεί επιζήμια λόγω των παρενεργειών των ουσιών αυτών στο ανοσοποιητικό σύστημα και στην ικανότητα του οργανισμού να επουλώσει τα εγχειρητικά τραύματα.



## Ειδικό μέρος

### I. ΣΚΟΠΟΣ

Ο υπερκοιλιακός αποκλεισμός της αορτής χρησιμοποιείται σε εγχειρήσεις στην θωρακοκοιλιακή αορτή συνήθως για την αποκατάσταση θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων, αλλά και σπανιότερα σε εγχειρήσεις τραύματος. Οι κυριότερες επιπλοκές μετά από τον υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής δημιουργούνται λόγω της ισχαιμίας των ζωτικών ενδοκοιλιακών οργάνων. Ισχαιμία του νωτιαίου μυελού προκαλεί πάρεση ή παραπληγία, η ισχαιμία των νεφρών οδηγεί σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια και η ισχαιμία του εντέρου και του ήπατος προκαλεί ηπατική ανεπάρκεια, ισχαιμική εντροκολίτιδα και την δημιουργία διατάραχων της πήξης με την ανάπτυξη αιμορραγικής διάθεσης. Η ανάπτυξη αιμορραγικής διάθεσης μετά το πέρας του υπερκοιλιακού αποκλεισμού συχνά αποβαίνει θανατηφόρος. Όπως σημειώθηκε στο γενικό μέρος της εργασίας αυτής 12-38% των θανάτων μετά από εγχειρήσεις αποκατάστασης θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων είναι αποτέλεσμα αιμορραγίας. Επίσης 5-8% των ασθενών γυρίζουν στο χειρουργείο την άμεση μετεγχειρητική περίοδο λόγω αιμορραγίας. Οι επανεγχειρήσεις αυτές αυξάνουν δραματικά τα ποσοστά μετεγχειρητικής θνητότητας και θνησιμότητας στις εγχειρήσεις αυτές. Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις στην βιβλιογραφία σχετικά με την ακριβή αιτιολογία της αιμορραγικής διάθεσης μετά από εγχειρήσεις αποκλεισμού της κατιούσας θωρακικής αορτής. Μία από τις επικρατούσες θεωρίες προτείνει την ανάπτυξη διάχυτης ενδαγγειακής πήξης ως υπεύθυνη για την δημιουργία της αιμορραγικής διάθεσης. Παρ' όλο που υπάρχουν ενδείξεις στην βιβλιογραφία που υποστηρίζουν την θεωρία αυτή, οι ερευνητικές εργασίες που την υποστηρίζουν πάσχουν από πολλά μεθοδολογικά προβλήματα: την εποχή που πραγματοποιήθηκαν τα πειράματα των Cohen et al, δεν υπήρχαν μοριακοί δείκτες που να τεκμηριώνουν την δημιουργία ενδαγγειακής θρόμβωσης και την απουσία ινωδογόλυσης. Πρόσφατα οι Illig et al πρότειναν μία εναλλακτική θεωρία, σύμφωνα με την οποία η ανάπτυξη της αιμορραγικής διάθεσης είναι αποτέλεσμα υπερिनωδογόλυσης, χωρίς προηγούμενη ενεργοποίηση ενδοαγγειακής πήξης. Και αυτή η εργασία είχε μεθοδολογικά προβλήματα, μιας και οι ερευνητές δεν μέτρησαν τον κατάλληλο μοριακό δείκτη ινωδογόλυσης (ενεργό ή ελεύθερο t-PA του αίματος).

Τα επινεφρίδια είναι πολύ σημαντικά για την προστασία του οργανισμού από έντονο stress. Η ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων ενοχοποιείται όλο και περισσότερο τελευταία για την πρόκληση σοβαρών και καμιά φορά θανάσιμων επιπλοκών σε ασθενείς με σήψη, τραύμα και σοβαρές μετεγχειρητικές λοιμώξεις. Αν και τα επινεφρίδια είναι από τα

καλύτερα αιματούμενα όργανα του ανθρώπινου σώματος και επίσης είναι ανθεκτικά στην ισχαιμία. γνωρίζουμε ότι παρατεταμένη ισχαιμία του επινεφριδιακού φλοιού προκαλεί σοβαρές ιστολογικές αλλοιώσεις και μπορεί να οδηγήσει σε επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Ανατομικώς οι επινεφριδιακές αρτηρίες περιλαμβάνονται στα αγγεία που παύουν να αιματώνονται κατά την διάρκεια του υπερκοιλιακού αποκλεισμού της κατιούσας θωρακικής αορτής. Έτσι κατά την διάρκεια του υπερκοιλιακού αποκλεισμού της αορτής τα επινεφρίδια είναι ένα από τα ισχαιμικά ζωτικά ενδοκοιλιακά όργανα. Οι λειτουργικές συνέπειες της ισχαιμίας του φλοιού των επινεφριδίων μετά από αποκλεισμό της κατιούσας μοίρας της θωρακικής αορτής δεν έχουν μελετηθεί.

Ο σκοπός της διδακτορικής αυτής διατριβής είναι πρωτίστως η διερεύνηση της αιτιολογίας της αιμορραγικής διάθεσης που αναπτύσσεται μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής, με τη χρήση μοριακών δεικτών θρόμβωσης και ινωδογόλυσης, προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα για τον ακριβή παθοφυσιολογικό μηχανισμό και να σχεδιαστεί μία αξιόπιστη στρατηγική πρόληψης και θεραπείας της θανάσιμης αυτής επιπλοκής. Κατά δεύτερο λόγο, σκοπεύουμε να διερευνήσουμε τις συνέπειες της ισχαιμίας του φλοιού των επινεφριδίων μετά από τον υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής και να διαπιστώσουμε εάν η ισχαιμία αυτή μπορεί να οδηγήσει σε φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια.

## II. ΜΕΘΟΔΟΙ - ΥΛΙΚΑ

### 1. Ερευνητικό πρωτόκολλο.

Για την εργασία αυτή χρησιμοποιήθηκαν χοίροι βάρους 25-35 κιλών. Ο λόγος που χρησιμοποιήθηκαν χοίροι αντί άλλων πειραματόζωων είναι η καλά τεκμηριωμένη ομοιότητα των μηχανισμών πήξης τους με του ανθρώπου<sup>62,63</sup>. Τα πειραματόζωα, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν στο σκέλος της εργασίας που αφορά στις διαταραχές των μηχανισμών της πήξης εξετάστηκαν για την ασθένεια του παράγοντα Von Willenbrand πριν ενταχθούν στο ερευνητικό πρωτόκολλο.

Το πειραματικό πρωτόκολλο ήταν το εξής: Στα πειραματόζωα εφαρμόστηκε προαναισθητική στέρηση τροφής για 12 ώρες και νερού για τουλάχιστον 2 ώρες. Ως προνάρκωση χορηγήθηκε ενδομυϊκά azepergone (4 mg/Kg) και τα πειραματόζωα αφέθηκαν ανενόχλητα για 20 λεπτά ώστε να αποφευχθεί πιθανή διέγερσή τους. Μετά χορηγήθηκε ενδομυϊκά ketamine (5-10 mg/Kg). Τα πειραματόζωα μεταφέρθηκαν στην αίθουσα χειρουργείου, τοποθετήθηκαν στην ύπτια θέση και εξασφαλίστηκαν δύο φλεβικές γραμμές



διαδερμικά σε δύο φλέβες των πτερυγίων των ώτων με φλεβοκαθετήρες 16G για την χορήγηση περεντερικών διαλυμάτων και γενικής αναισθησίας. Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με την χορήγηση pentothal 2,5% σε δόση 10-15 mg/Kg αργά ενδοφλέβια και εν συνεχεία ακολούθησε ενδοτραχειακή διασωλήνωση με ενδοτραχειακό σωλήνα μεγέθους No 5.5 με cuff. Το κάθε πειραματόζωο συνδέθηκε με αναπνευστήρα αναισθησιολογικού μηχανήματος και εφαρμόστηκε τεχνητή αναπνοή με μίγμα οξυγόνου και αέρα σε αναλογία 1:2. Ακολούθως χορηγήθηκε ενδοφλέβια ketamine (15-20 mg/Kg), diazepam (10 mg), fentanyl (8-10 γ/Kg) και pancuron (0.2 mg/Kg). Η συντήρηση της αναισθησίας έγινε με τη χορήγηση sevoflurane 1-3% ανάλογα με τις χειρουργικές φάσεις. Για τον σωστό αερισμό των πειραματόζωων γινόταν συχνή παρακολούθηση των αερίων αίματος με στόχο να διατηρείται η  $PaO_2 > 100$  mmHg και η  $PaCO_2$  και το pH σε φυσιολογικά όρια. Στην συνέχεια τοποθετήθηκαν ηλεκτρόδια για την συνεχή παρακολούθηση ΗΚΓ, ενδοορθικό θερμομέτρο για την αποφυγή υποθερμίας. Η διατήρηση της φυσιολογικής θερμοκρασίας κατά την διάρκεια του πειράματος επιτεύχθη με την χρήση κουβερτών.

Στα πειράματα που αφορούσαν στην διερεύνηση των διαταραχών της πήξεως μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής πρώτα αποκαλύφθηκε και παρασκευάστηκε χειρουργικά η δεξιά έξω σφαγίτιδα φλέβα, εν συνεχεία η δεξιά έσω σφαγίτιδα φλέβα και τέλος η δεξιά κοινή καρωτίδα. Ένας πνευμονικός καθετήρας 7 F τοποθετήθηκε ακτινοσκοπικώς διαμέσου της δεξιάς έξω σφαγίτιδας φλέβας στην πνευμονική αρτηρία για να επιτρέψει την παρακολούθηση των κεντρικών καρδιακών πιέσεων και της καρδιακής παροχής κατά την διάρκεια του πειράματος. Στην καρωτίδα τοποθετήθηκε αρτηριακή γραμμή για την συνεχή καταγραφή της αρτηριακής πίεσης και στην έσω σφαγίτιδα τοποθετήθηκε καθετήρας 5F, ο οποίος ακτινοσκοπικώς προωθήθηκε στην δεξιά ηπατική φλέβα.

Εν συνεχεία διαμέσου μίας μέσης κοιλιακής τομής, η αορτή απεκαλύφθη και παρασκευάστηκε χειρουργικά, από την άνω μοίρα της κατιούσης θωρακικής αορτής έως τον χωρισμό της σε κλάδους. Η αορτή προετοιμάστηκε για έλεγχο και αποκλεισμό πριν από την έκφυση της κοιλιακής αρτηρίας, μετά την έκφυση των νεφρικών αρτηριών και στο απώτερο τμήμα της κοιλιακής αορτής πριν τον χωρισμό στους λαγόνιους κλάδους. Ένας καθετήρας 5F τοποθετήθηκε στην πυλαία φλέβα μέσα από μία παράπλευρο παγκρεατική φλέβα. Οκτώ πειραματόζωα υπέστησαν αποκλεισμό της αορτής πάνω από την έκφυση της κοιλιακής αορτής (υπερκοιλιακό αποκλεισμό) και πριν την έκφυση των λαγονίων αρτηριών. Έξι πειραματόζωα υπέστησαν αποκλεισμό της αορτής μετά την έκφυση των νεφρικών αρτηριών και πριν την έκφυση των λαγονίων αρτηριών. Τα ζώα αυτά χρησιμοποιήθηκαν ως κοντρόλ. Και οι δύο ομάδες υπέστησαν αποκλεισμό της αορτής για 30 λεπτά. Εν συνεχεία η ροή στην αορτή απεκαταστάθη και τα ζώα παρακολουθήθηκαν για 60 λεπτά. Προ του αποκλεισμού δεν

χρησιμοποιήθηκε χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής με ηπαρίνη για να μην αλλοιωθούν οι δοκιμασίες των μηχανισμών πήξεως. Δείγματα αίματος ελήφθησαν από την πυλαία φλέβα, την ηπατική φλέβα και την αρτηριακή γραμμή πριν την έναρξη του αποκλεισμού, πριν την άρση του αποκλεισμού και 5, 30 και 60 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού (Διάγραμμα 6). Εν συνεχεία τα πειραματόζωα θανατώθηκαν και πραγματοποιήθηκε αυτοψία για να βεβαιωθεί η σωστή θέση των καθετήρων.

**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6.** Σχεδιασμός των πειραμάτων που αφορούν στις διαταραχές της πήξης μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής



Στα πειράματα που αφορούν στην διερεύνηση της λειτουργίας των επινεφριδίων παρασκευάζονται δύο διαφορετικά χειρουργικά πεδία, ένα στην δεξιά μηροβουβωνική πτυχή και ένα στην αριστερή πλάγια τραχηλική χώρα. Στην δεξιά μηροβουβωνική πτυχή αποκαλύφθηκε και παρασκευάστηκε χειρουργικά η δεξιά μηριαία αρτηρία. Στην αριστερή πλάγια τραχηλική χώρα αποκαλύφθηκε και παρασκευάστηκε χειρουργικά η αριστερή έσω σφαγίτιδα φλέβα και η αριστερή έξω καρωτίδα αρτηρία. Το επόμενο βήμα ήταν η χορήγηση ηπαρίνης (150 IU/Kg).

Κατόπιν η δεξιά μηριαία αρτηρία, η αριστερή έσω σφαγίτιδα φλέβα και η αριστερή καρωτίδα αρτηρία καθετηριάστηκαν με θηκάρια: 11F οι αρτηρίες και 9F η σφαγίτιδα φλέβα.

Από το θηκάρι της αριστερής έσω σφαγίτιδας φλέβας εισήχθη ένας πνευμονικός καθετήρας Swan-Ganz, ο οποίος υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο προωθήθηκε στην πνευμονική αρτηρία για συνεχή καταγραφή των πνευμονικών πιέσεων. Από το θηκάρι της καρωτίδας αρτηρίας πραγματοποιήθηκε συνεχής καταγραφή της αρτηριακής πίεσης κεντρικά του αποκλεισμού της αορτής (proximal blood pressure) και από το θηκάρι της μηριαίας αρτηρίας κατεγράφη συνεχώς η αρτηριακή πίεση περιφερικά του αποκλεισμού (distal blood pressure). Το επόμενο βήμα ήταν η λήψη αίματος (7 ml/Kg) από το θηκάρι της σφαγίτιδας, υπό παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την αυτόλογη μετάγγιση στο ζώο την στιγμή της άρσης του αποκλεισμού της αορτής.

Από τα θηκάρια της δεξιάς μηριαίας αρτηρίας και της αριστερής έξω καρωτίδας εισήχθησαν δύο καθετήρες-μπαλόνια απόφραξης της αορτής (occlusion balloon catheters, Medi-Tech, Boston Scientific), των οποίων η πορεία παρακολουθήθηκε ακτινοσκοπικά. Το άκρο του καθετήρα απόφραξης της δεξιάς μηριαίας αρτηρίας προωθήθηκε έως το σημείο διχασμού της αορτής στις δύο κοινές λαγόνιες αρτηρίες και το άκρο του δεύτερου καθετήρα απόφραξης (της αριστερής καρωτίδας) προωθήθηκε στην κατιούσα μοίρα της θωρακικής αορτής στο ύψος του διαφράγματος.

Στα σημεία αυτά οι καθετήρες-μπαλόνια απόφραξης της αορτής φούσκωσαν υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο για να αρχίσει ο αποκλεισμός της αορτής (cross-clamp). Ο αποκλεισμός της αορτής κράτησε 45 λεπτά και κατά-τη διάρκειά του παρακολουθήθηκαν και καταγράφησαν το ΗΚΓ, οι σφίξεις, η αρτηριακή και πνευμονική πίεση όπως και η πίεση μεταξύ των μπαλονιών. Κατόπιν οι καθετήρες-μπαλόνια απόφραξης ξεφούσκωσαν για να αρθεί ο αποκλεισμός. Ακολούθησε ανάνηψη των ζώων μέχρις αιμοδυναμικής τους σταθεροποίησης. Εν συνεχεία τα ζώα αποσωληνώθηκαν και τοποθετήθηκαν για παρακολούθηση στις 24 ώρες. Αιμοληψίες στο πείραμα αυτό πραγματοποιήθηκαν πριν την έναρξη του αποκλεισμού, πριν την άρση του αποκλεισμού, 30 και 60 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού και στις 24 ώρες μετά την πρώτη δειγματοληψία (Διάγραμμα 7). Όλα τα δείγματα αίματος ελήφθησαν από το θηκάρι της σφαγίτιδας φλέβας και τοποθετήθηκαν αμέσως σε πάγο. Οκτώ (8) χοίροι υπέστησαν υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής και 6 χοίροι υπέστησαν την τοποθέτηση καθετήρων, χωρίς όμως φούσκωμα των μπαλονιών (κοντρόλ - sham operation). Η αντιμετώπιση των πειραματοζώων τόσο κατά την διάρκεια εγκλιματισμού τους όσο και κατά την πραγματοποίηση των πειραμάτων αλλά και η διαδικασία θανάτωσης τους ήταν σύμφωνη με τις διεθνείς αρχές χρήσης ζώων για την πραγματοποίηση ιατρικών ερευνών όπως αυτές αποτυπώνονται στο Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" που εκδόθηκε από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ (National Institutes of Health publication 85-23, revised 1985).

**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 7.** Σχεδιασμός των πειραμάτων που αφορούν στην διερεύνηση της φυσιολογίας των επινεφριδίων μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής



## 2. Αναλύσεις αίματος

**α. Δοκιμασίες πήξεως:** Τα δείγματα αίματος συγκεντρώθηκαν σε δοκιμαστικούς σωλήνες, οι οποίοι περιέχουν 0.5 ml ρυθμιστικού διαλύματος κιτρικού οξέος συγκέντρωσης 0.5 mol/L, pH 4.3 (Stabilyte, Biopool International, Ventura, California), 0.5 ml διαλύματος κιτρικού νατρίου συγκέντρωσης 0.11 mol/L (BD Vacutainer, Franklin Lakes, New Jersey) και 15% (K3) αιθυλενοδιαμινικού τετρακετικού οξέως (BD Vacutainer). Τα δείγματα μεταφέρθηκαν αμέσως μετά την συλλογή, και σε θερμοκρασία δωματίου, στο εργαστήριο για την περαιτέρω επεξεργασία. Με την φυγοκέντρηση του αίματος σε 1500 στροφές για 15 λεπτά, απομονώθηκε το πλάσμα και τοποθετήθηκε σε καταψύκτη στους  $-30^{\circ}\text{C}$ . Πριν την κατάψυξη των δειγμάτων του πλάσματος για τις διάφορες ειδικές δοκιμασίες, τα δείγματα εξετάστηκαν για όλες τις βασικές δοκιμασίες πήξεως όπως το PT, PTT και το ινωδογόνο (FBG). Ο αριθμός των αιμοπεταλίων (PLT) και ο αιματοκρίτης μετρήθηκαν με τη χρήση του Coulter AcT8 (Coulter Corporation, Miami FL). Τα δείγματα που τοποθετήθηκαν σε κιτρικό νάτριο χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό των συμπλεγμάτων θρομβίνης-

αντιθρομβίνης (TAT) με την χρήση της ενζυμικής μεθόδου Enzygnost® TAT micro, enzyme immunoassay (Dade Behring, Marburg, Germany). Η μέθοδος enzyme linked immunosorbent assay (TintElize® t-PA, cat.#1105, Biopool International, Ventura, CA.) χρησιμοποιήθηκε για τον ποσοτικό προσδιορισμό του αντιγόνου του t-PA. Για τον προσδιορισμό της δραστηριότητας του t-PA και του PAI-1 χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία chromogenic assay (Spectrolyze®/ fibrin, Cat.# 101101, Biopool International, Ventura, CA). Η δραστηριότητα της α2-αντιπ्लाσμίνης μετρήθηκε με την χρήση της δοκιμασίας STA-Stachrom® Antiplasmin chromogenic assay ( Cat.#00659, Diagnostica Stago, Asnieres-Sur-Seine, France).

**B. Δοκιμασίες λειτουργίας επινεφριδίων.** Για τον έλεγχο της λειτουργίας των επινεφριδίων εξετάστηκαν η κορτιζόλη και η ACTH. Μετά το τέλος του πειράματος τα δείγματα αίματος φυγοκεντρώνται σε ψυχρή φυγόκεντρο (0 °C) και τοποθετούνται στην κατάψυξη (-20 °C). Οι τιμές της κορτιζόλης μετρήθηκαν στον ορό του αίματος και οι τιμές της ACTH στο πλάσμα. Τα δείγματα αίματος για την κορτιζόλη και την ACTH μετρήθηκαν με το αντιδραστήριο DPC Immulite (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA). Η κορτιζόλη μετρήθηκε με την χρήση competitive chemiluminescent immunoassay, ενώ η ACTH μετρήθηκε με τη χρήση sequential chemiluminescent immunometric assay. Τα αποτελέσματα της κορτιζόλης εκφράζονται σε μg/dl και της ACTH σε pg/ml. Η αναλυτική ευαισθησία για τις μετρήσεις της κορτιζόλης ήταν 0.2 μg/dl και για τις τιμές της ACTH 9 pg/ml.

### 3. Στατιστική ανάλυση

Για κάθε πειραματική μεταβλητή υπήρχαν δύο ερωτήσεις. Η πρώτη ερώτηση ήταν να μελετηθεί η μεταβολή κάθε μετρούμενης μεταβλητής κατά την διάρκεια του πειράματος σε κάθε ερευνητική ομάδα. Η δεύτερη ερώτηση ήταν η μελέτη της διαφοράς κάθε μεταβλητής σε κάθε χρονική στιγμή μεταξύ της ομάδας υπερκοιλιακού αποκλεισμού και της ομάδας κοντρόλ.

Ο αριθμός πειραματοζώων ανά ερευνητική μονάδα (sample size) υπολογίστηκε με βάση στοιχεία προηγούμενων εργασιών για το αντιγόνο του t-PA. Για την πρώτη ερώτηση η ισχύς της μελέτης υπολογίστηκε πραγματοποιώντας τις ακόλουθες υποθέσεις: συσχέτιση των μετρήσεων του αντιγόνου του t-PA μεταξύ των πειραματοζώων (correlation of t-PA measurements within subjects) = 0.85, επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (level of significance) = 0.05, στατιστική ισχύς (power) = 80%, συντελεστής μεταβλητότητας του αντιγόνου του t-PA (standard deviation) = 1.95, συντελεστής μεταβλητότητας της διαφοράς

της τιμής του αντιγόνου του t-PA σε κάθε πειραματόζωο (standard deviation of the difference of t-PA values within subjects) = 1.14, επίπεδα ανιχνεύσιμων διαφορών (level of difference detectable) = 1.318 (κατά τι μεγαλύτερα από ένα συντελεστή μεταβλητότητας. Χρησιμοποιώντας τις παραμέτρους αυτές ο αριθμός πειραματοζώων ανά ερευνητική ομάδα υπολογίστηκε σε 8 χοίρους ανά ομάδα.

Η ισχύς της εργασίας για την δεύτερη ερώτηση υπολογίστηκε πραγματοποιώντας τις ακόλουθες υποθέσεις: επίπεδα σημαντικότητας (level of significance) = 0.017, ισχύς (power) = 80%, συντελεστής μεταβλητότητας του αντιγόνου του t-PA σε κάθε χρονική περίοδο (standard deviation of t-pa) = 1.95, ανιχνεύσιμη διαφορά μέσω των τιμών (level of difference detectable in means) = 3.512. Χρησιμοποιώντας τις παραμέτρους αυτές το μέγεθος κάθε ερευνητικής ομάδας προσδιορίστηκε σε 8 πειραματόζωα. Ο τελικός αριθμός των πειραματοζώων ανά ομάδα καθορίστηκε από τον συνδυασμό κόστους των πειραμάτων και πόρων που εξασφαλίστηκαν για την πραγματοποίηση των πειραμάτων.

Τα αποτελέσματα αναφέρονται ως μέση τιμή συν ή πλην την SEM (standard error of the mean, πρότυπο σφάλμα της μέσης τιμής). Για κάθε μεταβλητή χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία της ανάλυσης μεταβλητότητας (Analysis of variance, with repeated measures, ANOVA), ώστε να αναλυθούν οι συνέπειες των δύο διαφορετικών ειδών αποκλεισμού της αορτής (υπερκοιλιακού και αποκλεισμού κάτω από τις νεφρικές αρτηρίες για τις διαταραχές της πήξης και υπερκοιλιακού και sham operation για την ανάλυση της φυσιολογίας των επινεφριδίων) και του χρόνου (πριν τον αποκλεισμό, πριν την άρση, 5, 30 και 60 λεπτά μετά την άρση αποκλεισμού για τις διαταραχές της πήξης και πριν το αποκλεισμό, πριν την άρση και 30, 60 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού και 24 ώρες μετά για την ανάλυση της φυσιολογίας των επινεφριδίων) στην μελετώμενη μεταβλητή. Κατ' αρχάς εξετάστηκε η ταυτόχρονη επίδραση του είδους αποκλεισμού και του χρόνου. Εάν αυτή η ταυτόχρονη επίδραση δεν ήταν στατιστικά σημαντική, τότε η επίδραση του είδους αποκλεισμού και του χρόνου μελετήθηκαν ξεχωριστά. Όταν η δοκιμασία ANOVA ήταν θετική (είτε για το είδος του αποκλεισμού, είτε για τον χρόνο, είτε και για το είδος και τον χρόνο ταυτόχρονα) χρησιμοποιήθηκε Student's t-test για την σύγκριση των δύο διαφορετικών ειδών αποκλεισμού σε κάθε χρονική στιγμή. Για την σύγκριση τιμών σε κάθε ένα από τις δύο διαφορετικές ομάδες (υπερκοιλιακός αποκλεισμός και κοντρόλ) μεταξύ των αρχικών τιμών και των τιμών σε κάθε χρονική στιγμή του πειράματος χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία paired t-test. Επειδή πραγματοποιήθηκαν πολλαπλές συγκρίσεις το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας προσαρμόστηκε ανάλογα με την μέθοδο Hochberg.



### III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### α. Δοκιμασίες πήξεως:

#### ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

Οι μεταβολές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους ήταν ανάλογες με εργασίες που έχουν δημοσιευθεί στο παρελθόν σε παρόμοια πειράματα υπερκοιλιακού αποκλεισμού της αορτής.  
79,80,81

#### ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ:

Παρατηρήθηκε πτώση του αιματοκρίτη (σε σύγκριση με τον αιματοκρίτη έναρξης) μετά την άρση του αορτικού αποκλεισμού και στις δύο πειραματικές ομάδες ( $p < 0.001$  για τα πειραματόζωα με υπερκοιλιακό αποκλεισμό και  $p < 0.001$  για τα πειραματόζωα με αποκλεισμό μετά τις νεφρικές αρτηρίες). Δεν υπήρξε διαφορά στα επίπεδα του αιματοκρίτη μεταξύ των δύο πειραματικών ομάδων σε καμία χρονική στιγμή.

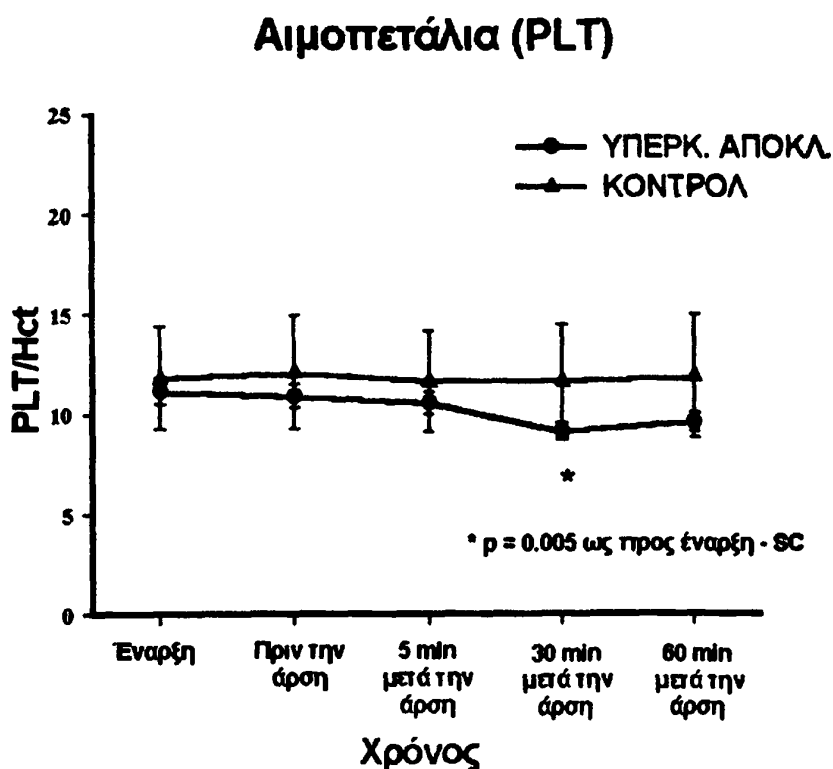
#### ΒΑΣΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΗΞΕΩΣ

Και στις δύο πειραματικές ομάδες (υπερκοιλιακός αποκλεισμός και κοντρόλ) παρατηρήθηκε σημαντική παράταση του χρόνου προθρομβίνης μετά την άρση του αποκλεισμού της αορτής σε σχέση με την τιμή έναρξης ( $p < 0.001$  και για τις δύο ομάδες). Παρόλα ταύτα δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον χρόνο προθρομβίνης (ΠΤ) μεταξύ των δύο πειραματικών ομάδων σε καμία χρονική στιγμή. Αν και η δοκιμασία ANOVA τεκμηρίωσε στατιστικά σημαντική επίδραση και του είδους του αποκλεισμού ( $p = 0.013$ ) και του χρόνου ( $p = 0.015$ ) στον χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT), η μόνη στατιστική διαφορά που βρέθηκε στην μετα-ανάλυση με τις δοκιμασίες t-test ήταν η παράταση του χρόνου PTT στην ομάδα υπερκοιλιακού αποκλεισμού ( $20.4 \pm 1.1$ ) σε σύγκριση με την ομάδα κοντρόλ ( $16.2 \pm 0.2$ ) 30 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού της αορτής.

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση χρόνου και είδους αποκλεισμού στον αριθμό των αιμοπεταλίων του αίματος με την δοκιμασία ANOVA ( $p = 0.022$ ). Στην ομάδα υπερκοιλιακού αποκλεισμού ο αριθμός των αιμοπεταλίων του αίματος ελαττώθηκε σε σχέση με τα επίπεδα έναρξης 30 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού ( $p = 0.005$ ) σε αντίθεση με την ομάδα κοντρόλ στην οποία δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή κατά την διάρκεια

του πειράματος (Διάγραμμα 8). Ομοίως τα επίπεδα του ινωδογόνου του αίματος παρουσίασαν σημαντική επίδραση χρόνου/είδους αποκλεισμού στην δοκιμασία ANOVA ( $p = 0.001$ ). Στην ομάδα του υπερκοιλιακού αποκλεισμού τα επίπεδα του ινωδογόνου του αίματος ελαττώθηκαν σε σχέση με τα επίπεδα έναρξης 5 ( $p < 0.001$ ), 30 ( $p < 0.001$ ) και 60 λεπτά ( $p = 0.006$ ) μετά την άρση του αποκλεισμού. Αντίθετα στην ομάδα κοντρόλ, όπου ο αποκλεισμός σημειώθηκε κάτω από τις νεφρικές αρτηρίες δεν παρατηρήθηκε καμμία διαφορά κατά την διάρκεια του πειράματος. (Διάγραμμα 9). Οι τιμές των αιμοπεταλίων και του ινωδογόνου διορθώθηκαν για αραιώση του αίματος με την χρήση του αιματοκρίτη.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 8. Αιμοπετάλια του αίματος

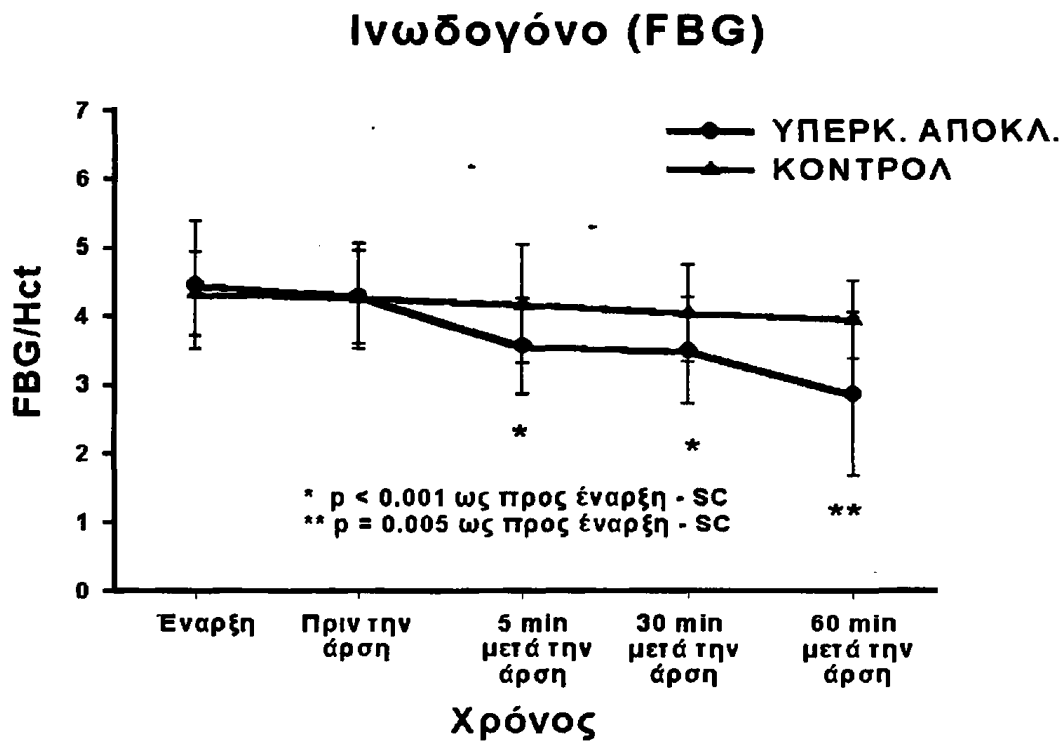




## ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

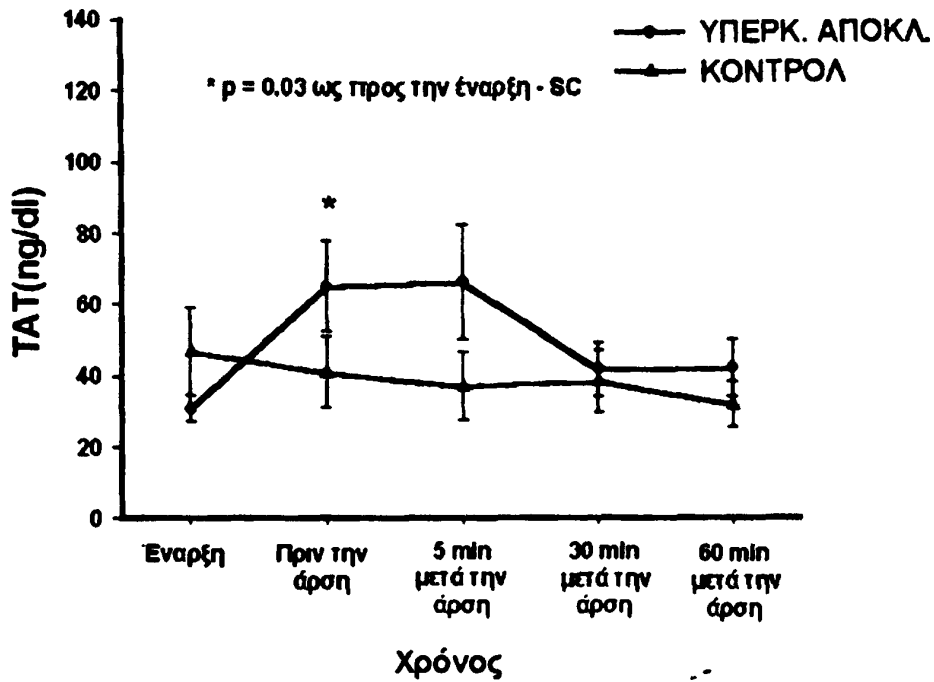
Παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση χρόνου/είδους αποκλεισμού στα επίπεδα θρομβίνης-αντιθρομβίνης αίματος (TAT) με την δοκιμασία ANOVA ( $p = 0.009$ ). Τα επίπεδα TAT αυξήθηκαν ως προς τα επίπεδα έναρξης στην ομάδα υπερκοιλιακού αποκλεισμού κατά την διάρκεια του αποκλεισμού ( $p = 0.03$ ) και παρέμειναν αυξημένα 5 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού, για να επιστρέψουν στα επίπεδα της έναρξης 30 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού. Τα επίπεδα TAT δεν άλλαξαν στην ομάδα κontrol κατά την διάρκεια του πειράματος (Διάγραμμα 10). Δεν παρατηρήθηκε καμμία διαφορά στις τιμές

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 9. Ινωδογόνο αίματος



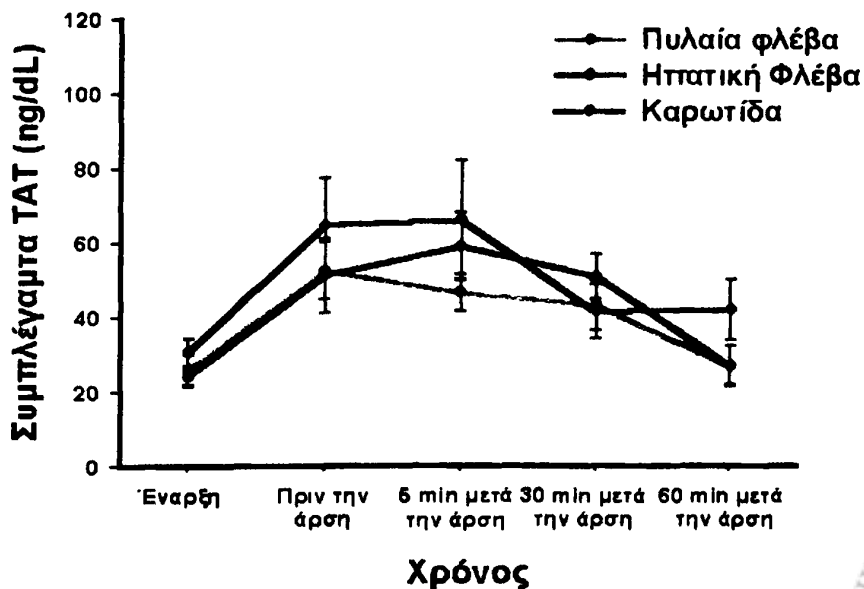
## ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 10. Επίπεδα ΤΑΤ αίματος

## Συμπλέγματα θρομβίνης-αντιθρομβίνης(ΤΑΤ)



ΤΑΤ στα πειραματόζωα της ομάδας υπερκοιλιακού αποκλεισμού μεταξύ της συστηματικής κυκλοφορίας(αρτηριακή γραμμή), της πυλαίας φλέβας και της ηπατικής φλέβας σε καμία χρονική στιγμή (Διάγραμμα 11).

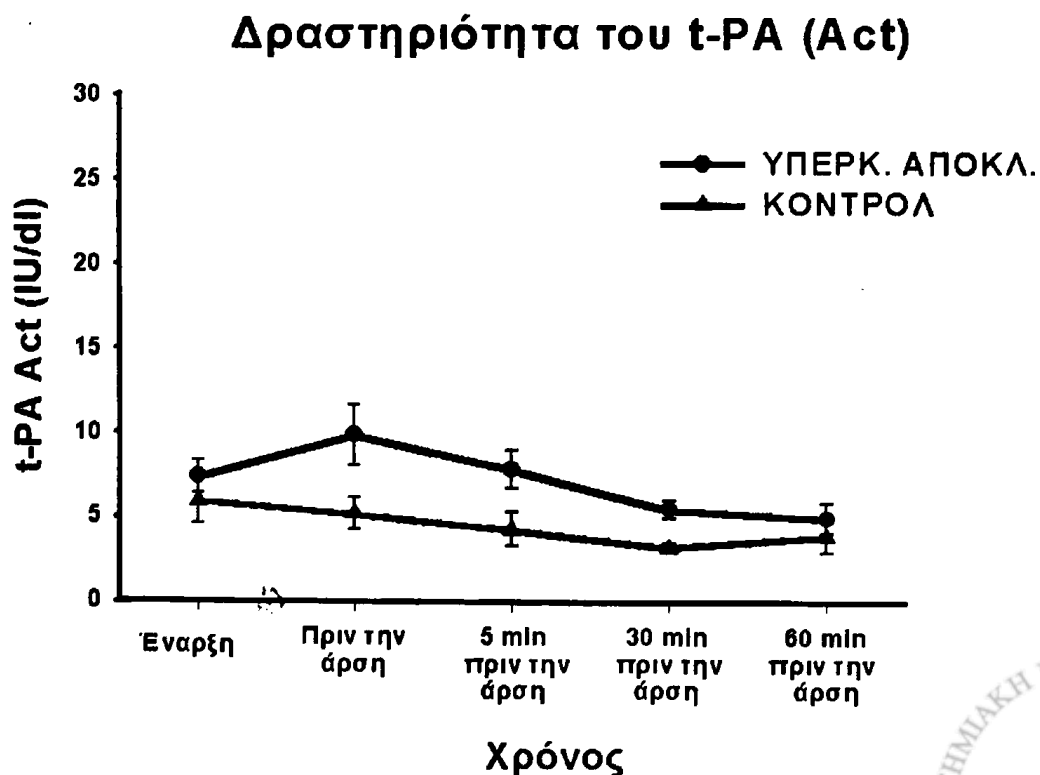
## ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 11. Συμπλέγματα ΤΑΤ στην ομάδα υπερκοιλιακού αποκλεισμού.

Συμπλέγματα ΤΑΤ στην ομάδα  
Υπερκοιλιακού Αποκλεισμού

## ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΙΝΩΔΟΓΟΛΥΣΗΣ

Η επίδραση χρόνου/είδους αποκλεισμού στην δραστηριότητα του t-PA (t-PA activity) του αίματος δεν ήταν στατιστικά σημαντική με την δοκιμασία ANOVA ( $p = 0.294$ ). Ωστόσο η επίδραση του χρόνου στην δραστηριότητα του t-PA ήταν σημαντική και στις δύο ερευνητικές ομάδες (ANOVA  $p = 0.002$ ). Στην ομάδα υπερκοιλιακού αποκλεισμού η δραστηριότητα του t-PA ήταν μικρότερη από την δραστηριότητα έναρξης 30 ( $p = 0.03$ ) και 60 ( $p = 0.04$ ) λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού. Αυτές όμως οι διαφορές ήταν οριακές όταν το επίπεδο άλφα (επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας) προσαρμόστηκε για τις πολλαπλές συγκρίσεις. Στην ομάδα κοντρόλ η δραστηριότητα του t-PA ήταν σημαντικά ελαττωμένη σε σχέση με τις τιμές έναρξης ( $p = 0.007$ ) (Διάγραμμα 12). Η δραστηριότητα του t-PA ήταν υψηλότερη στην ομάδα του υπερκοιλιακού αποκλεισμού σε σύγκριση με την ομάδα κοντρόλ 30 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού ( $p = 0.002$ ), οι τιμές όμως αυτές και των δύο ομάδων ήταν μικρότερες από τις τιμές έναρξης στο σημείο αυτό. Διαπιστώθηκε σημαντική επίδραση χρόνου/είδους αποκλεισμού στα επίπεδα αντιγόνου του t-PA (ANOVA  $p < 0.001$ ).

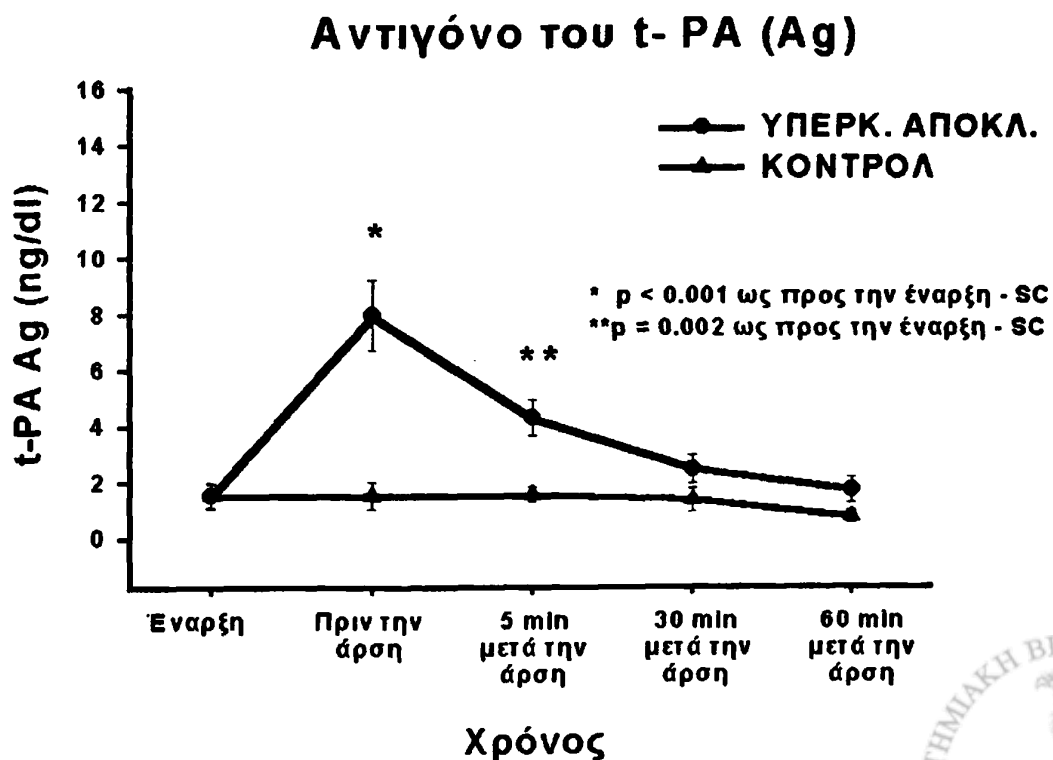
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 12. Δραστηριότητα του t-PA



Ο υπερκοιλιακός αποκλεισμός της αορτής είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του αντιγόνου του t-PA, τα επίπεδα του οποίου παρουσίασαν μέγιστη αύξηση πριν την άρση του αποκλεισμού, άρχισαν να ελαττώνονται 5 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού και επέστρεψαν στα επίπεδα έναρξης 30 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού (Διάγραμμα 13). Στο σημείο μέγιστης αύξησης του t-PA (πριν την άρση του αποκλεισμού), τα επίπεδα του αντιγόνου ήταν υψηλότερα στην πυλαία φλέβα ( $9.6 \pm 1.9$  ng/dL) σε σύγκριση με την ηπατική φλέβα ( $6.5 \pm 1.2$  ng/dL,  $p = 0.007$ ) και σε σύγκριση με την καρωτίδα ( $8.0 \pm 1.3$  ng/dL,  $p = 0.057$ ). Τα επίπεδα του αντιγόνου στην ομάδα κοντρόλ δεν παρουσίασαν αξιόλογες μεταβολές σε όλη την διάρκεια του πειράματος (Διάγραμμα 13).

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του χρόνου/είδους αποκλεισμού στην δραστηριότητα του PAI-1 ( $p = 0.013$ ). Η δραστηριότητα του PAI-1 ελαττώθηκε προοδευτικά στην ομάδα του υπερκοιλιακού αποκλεισμού της αορτής έως και 30 λεπτά μετά την άρση του υπερκοιλιακού αποκλεισμού. Αριθμητικώς η πτώση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική μόνο στα δείγματα της ηπατικής φλέβας και όχι στην πυλαία και συστηματική κυκλοφορία. Στην συστηματική κυκλοφορία η δραστηριότητα του PAI-1 παρουσίασε αύξηση 60 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού σε σύγκριση με τις τιμές έναρξης ( $25.0 \pm 1.8$  έναντι  $18.3 \pm 1.3$ ), όμως η διαφορά αυτή ήταν οριακή όταν το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας προσαρμόστηκε για τις πολλαπλές συγκρίσεις ( $p = 0.04$ ). Η δραστηριότητα του PAI-1 παρέμεινε αμετάβλητη στα πειραματόζωα της ομάδας κοντρόλ.

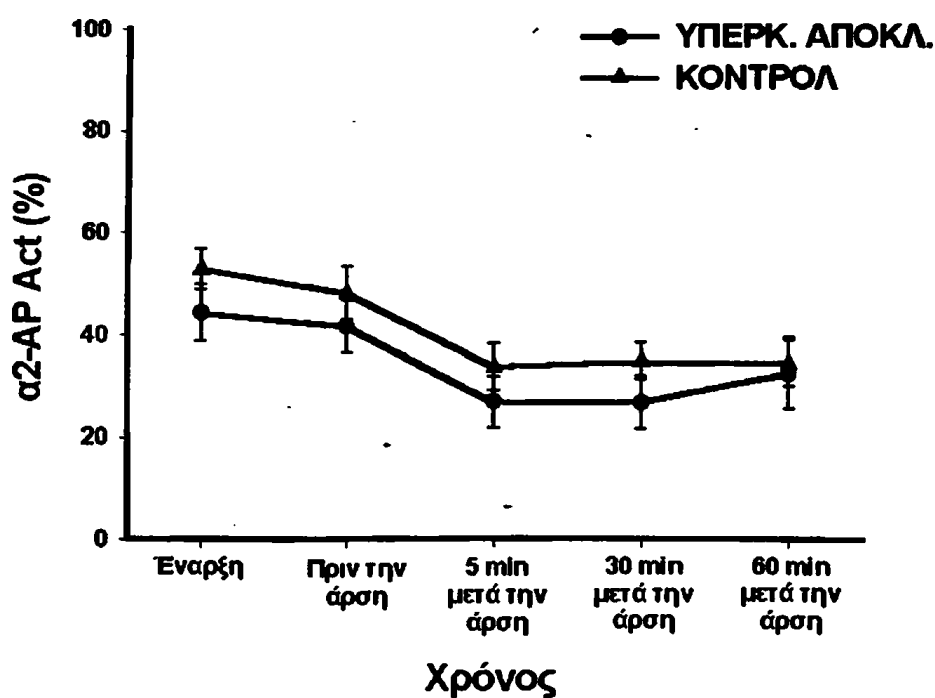
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 13. Επίπεδα του αντιγόνου του t-PA



Στην δραστηριότητα της  $\alpha_2$  αντιπλασμίνης ( $\alpha_2$  AP activity) μόνο ο χρόνος είχε σημαντική επίδραση με την δοκιμασία ANOVA ( $p < 0.001$ ). Η δραστηριότητα της  $\alpha_2$  αντιπλασμίνης ελαττώθηκε κατά παρόμοιο τρόπο και στις δύο πειραματικές ομάδες 5, 30 και 60 λεπτά μετά την άρση του αορτικού αποκλεισμού (Διάγραμμα 14). Η πτώση αυτή της δραστηριότητος της  $\alpha_2$  αντιπλασμίνης δεν διέφερε σημαντικά στις δύο ομάδες σε καμία χρονική στιγμή.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 14. Δραστηριότητα της  $\alpha_2$  αντιπλασμίνης

### Δραστηριότητα της $\alpha_2$ -αντιπλασμίνης ( $\alpha_2$ -AP Act)



## B. Δοκιμασίες λειτουργίας επινεφριδίων.

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει συνοπτικά τα αποτελέσματα στις δύο πειραματικές ομάδες (ομάδα υπερκοιλιακού αποκλεισμού και ομάδα κοτρώλ-sham operation).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Πειραματικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες λειτουργίας επινεφριδίων μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής.

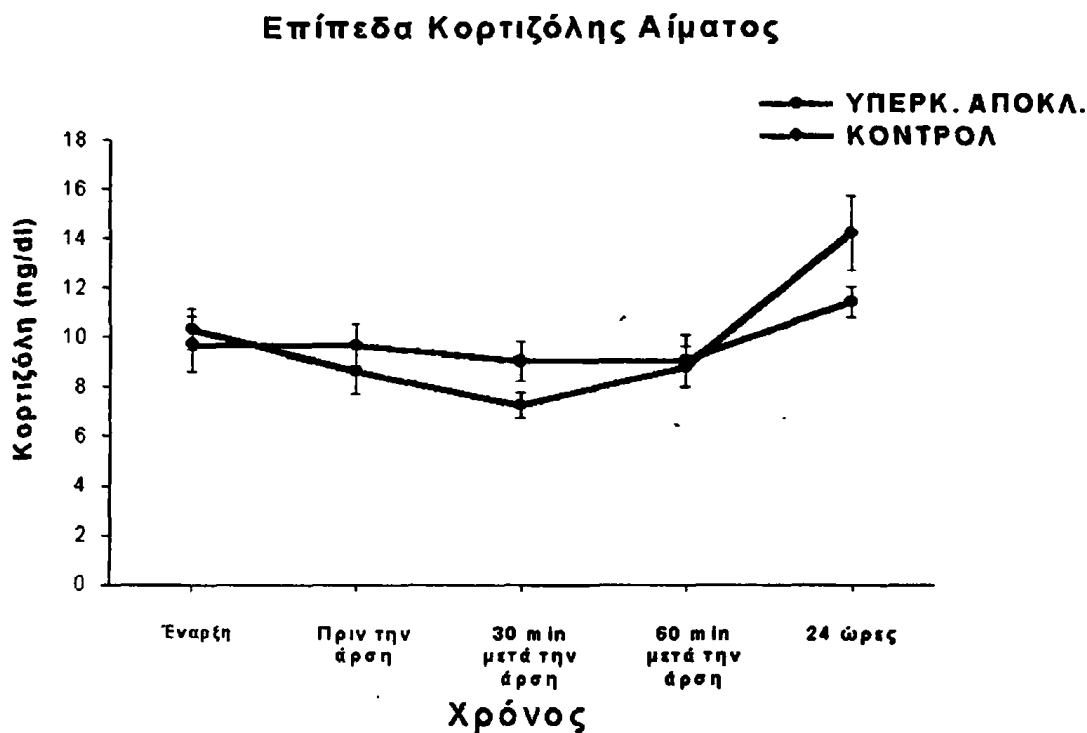
Ομάδα	Χρόνος	N	Μεταβλητή	Μέση τιμή	Std Dev	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Κοντόλ	Έναρξη	6	Cortisol	9.60	3.53	5.10	15.70
			ACTH	70.38	52.61	8.00	140.00
	Πριν την άρση	6	Cortisol	9.67	2.07	7.10	12.50
			ACTH	43.05	19.33	28.20	80.40
	30 min μετά την άρση	6	Cortisol	9.02	1.92	6.70	11.30
ACTH	49.07	50.84	16.10	150.00			
60 min μετά την άρση	6	Cortisol	9.05	2.50	6.90	12.80	
		ACTH	44.20	26.87	10.80	83.30	
24 ώρες	6	Cortisol	11.22	1.79	9.30	13.50	
		ACTH	103.85	44.89	30.70	141.00	
Υπερκ. Αποκλ.	Έναρξη	8	Cortisol	10.23	2.58	7.80	14.90
			ACTH	83.28	41.30	11.20	151.00
	Πριν την άρση	8	Cortisol	8.63	2.57	6.00	14.30
			ACTH	462.03	424.79	130.00	1300.00
	30 min μετά την άρση	8	Cortisol	7.25	1.46	4.60	9.60
ACTH			217.86	186.69	35.20	475.00	
60 min μετά την άρση	8	Cortisol	8.79	2.35	6.20	13.10	
		ACTH	164.53	171.34	19.70	480.00	
24 ώρες	8	Cortisol	12.78	4.39	7.90	21.20	
		ACTH	185.29	158.23	34.70	456.00	

### ΕΠΙΠΕΔΑ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση του χρόνου/είδου αποκλεισμού στα επίπεδα κορτιζόλης του αίματος με την δοκιμασία ANOVA ( $p = 0.02$ ). Ωστόσο υπήρχε στατιστικά σημαντική επίδραση του χρόνου στα επίπεδα κορτιζόλης (ANOVA  $p < 0.001$ ). Στην ομάδα υπερκοιλιακού αποκλεισμού τα επίπεδα της κορτιζόλης ελαττώθηκαν σε σχέση με τις τιμές έναρξης πριν την άρση του αποκλεισμού ( $8.6 \pm 2.6 \mu\text{g/dL}$  έναντι  $10.2 \pm 2.6 \mu\text{g/dL}$ ,  $p = 0.048$ ), ωστόσο η διαφορά αυτή ήταν οριακή με διόρθωση του επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας για πολλαπλές συγκρίσεις. Τα επίπεδα της κορτιζόλης του αίματος ελαττώθηκαν εν συνεχεία ακόμη περισσότερο σε σύγκριση με τις τιμές έναρξης ( $7.3 \pm 1.5 \mu\text{g/dL}$  έναντι  $10.2 \pm 2.6 \mu\text{g/dL}$ ,  $p = 0.004$ ) και μετά επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα. Τα επίπεδα της κορτιζόλης του αίματος παρέμειναν σταθερά στην ομάδα κοντρόλ καθ' όλη την

διάρκεια του πειράματος. Τα επίπεδα κορτιζόλης δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων σε καμία χρονική στιγμή ( Διάγραμμα 15).

**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 15.** Επίπεδα κορτιζόλης του αίματος

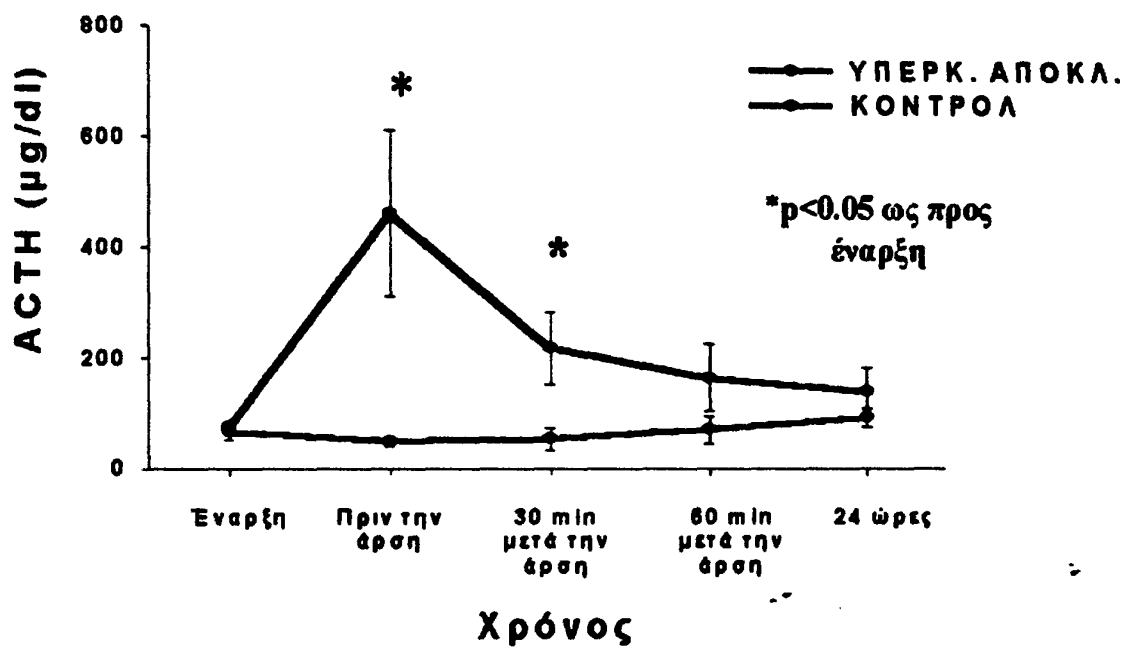


#### ΕΠΙΠΕΔΑ ACTH

Παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση του χρόνου/είδους αποκλεισμού στα επίπεδα της ACTH (ANOVA  $p = 0.006$ ). Τα επίπεδα ACTH του αίματος ήταν υψηλότερα στην ομάδα του υπερκοιλιακού αποκλεισμού σε σύγκριση με τα επίπεδα της ομάδας κόντρολ πριν την άρση του αποκλεισμού ( $p = 0.027$ ) και 30 λεπτά μετά την άρση ( $p = 0.039$ ). Οι διαφορές αυτές ήταν οριακές με την δόρθωση του επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας για πολλαπλές συγκρίσεις. Εν συνεχεία μελετήθηκαν οι διαφορές μεταξύ των διαφόρων χρονικών σημείων σε κάθε πειραματική ομάδα. Στην ομάδα κόντρολ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στα επίπεδα της ACTH του αίματος σε καμία χρονική στιγμή. Στην ομάδα υπερκοιλιακού αποκλεισμού σε αντίθεση τα επίπεδα ACTH του αίματος αυξήθηκαν από  $83 \pm 41$  pg/ml στην έναρξη σε  $462 \pm 424$  pg/ml πριν την άρση του αποκλεισμού ( $p = 0.04$ ) και  $218 \pm 186$  pg/ml 30 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού ( $p = 0.07$ ). Οι διαφορές αυτές ήταν οριακές με την δόρθωση του επιπέδου σημαντικότητας (Διάγραμμα 16).



## ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 16. Επίπεδα ACTH αίματος

ACTH στον αποκλεισμό  
της κατιούσας θωρακικής αορτής



## IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### α. Διαταραχές πήξεως

Τριάντα λεπτά υπερκοιλιακού αποκλεισμού της κατιούσας θωρακικής αορτής οδήγησε σε ενεργοποίηση του μηχανισμού θρόμβωσης με έντονη παραγωγή θρομβίνης, η οποία υποχώρησε 30 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού. Η ενεργοποίηση αυτή προκάλεσε πτώση των επιπέδων του ινωδογόνου του αίματος και ελάττωση των αιμοπεταλίων σε διάφορα χρονικά διαστήματα μετά την άρση του αποκλεισμού. Ταυτόχρονα, μετά από 30 λεπτά υπερκοιλιακού αποκλεισμού παρατηρήθηκε ενεργοποίηση της ινωδογόλυσης (όπως αποδεικνύεται από την αύξηση των επιπέδων του αντιγόνου του t-PA και ελάττωση των επιπέδων PAI-1), η οποία όμως δεν είχε ως αποτέλεσμα την ύπαρξη υπερινωδογόλυσης. Τα επίπεδα του ενεργού t-PA δεν αυξήθηκαν σημαντικά σε σχέση με τα επίπεδα έναρξης. Τα πειραματικά αυτά στοιχεία δείχνουν ότι ο υπερκοιλιακός αποκλεισμός προκαλεί αύξηση της θρόμβωσης με κατανάλωση των παραγόντων πήξεως. Είναι λοιπόν τα αποτελέσματα αυτά ταυτόσημα με των Cohen et al, οι οποίοι πρότειναν την θεωρία της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης<sup>43</sup>;

Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη είναι μια περίπλοκη απάντηση του οργανισμού σε ερεθίσματα που προκαλούν καταστροφή ή βλάβη στους ιστούς<sup>82,83,84</sup>. Ένα ερέθισμα (τραύμα, ισχαιμία κλπ) έχει ως αποτέλεσμα την διάχυτη ενεργοποίηση των μηχανισμών θρόμβωσης με την παραγωγή θρομβίνης και την δημιουργία θρόμβου με ή χωρίς ενεργοποίησης εν συνεχεία της δευτερογενούς ινωδογόλυσης. Η θρόμβωση στην μικροκυκλοφορία μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα περιφερικά όργανα. Αιμορραγία μπορεί να προκληθεί από της κατανάλωση των παραγόντων πήξης και των αιμοπεταλίων (αιμορραγική διάθεση από την κατανάλωση των παραγόντων πήξης), από την δευτερογενή ινωδογόλυση (όταν αυτή υπάρχει), ή από τον συνδυασμό κατανάλωσης των παραγόντων πήξης και δευτερογενούς υπερινωδογόλυσης<sup>82,83</sup>. Σε μερικές περιπτώσεις η δευτερογενής υπερινωδογόλυση είναι η κύρια κλινική έκφραση της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης. Κλασικό παράδειγμα είναι η οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, όπου οι αιμορραγικές επιπλοκές οφείλονται σε υπερινωδογόλυση, αλλά το κύριο εύρημα στην αυτοψία είναι η ύπαρξη ενδαγγειακής θρόμβωσης<sup>84</sup>. Άλλα είδη διάχυτης ενδαγγειακής πήξης χαρακτηρίζονται από αναστολή της ινωδογόλυσης. Η μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία για παράδειγμα προκαλεί διάχυτη ενεργοποίηση της θρόμβωσης με αναστολή της ινωδογόλυσης. Τα κλινικά συμπτώματα της νόσου οφείλονται στην βλάβη των ζωτικών

οργάνων λόγω θρόμβωσης στη μικροκυκλοφορία (ισχαιμία στον εγκέφαλο, νεφρική ανεπάρκεια)<sup>84</sup>. Ο όρος διάχυτη ενδαγγειακή πήξη προκαλεί σύγχυση γιατί δεν περιγράφει με ακρίβεια τις αλλαγές στην θρόμβωση και ινωδογόλυση που είναι υπεύθυνες για την δημιουργία των αιμορραγικών επιπλοκών και των κλινικών συμπτωμάτων. Η παρούσα εργασία σχεδιάστηκε ώστε να αναλύσει ξεχωριστά την παθοφυσιολογία της αιμορραγικής διάθεσης που αναπτύσσεται μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της κατιούσας θωρακικής αορτής.

Σε χοίρους, οι οποίοι δεν ηπαρινίστηκαν (σε αντίθεση με πολλές κλινικές εφαρμογές), ο υπερκοιλιακός αποκλεισμός οδηγεί σε ενεργοποίηση της θρόμβωσης. Ο ακριβής μηχανισμός που προκαλεί την έναρξη της θρόμβωσης δεν είναι γνωστός αλλά η αύξηση των επιπέδων θρομβίνης-αντιθρομβίνης κατά την διάρκεια του αποκλεισμού, με την επιστροφή των επιπέδων μετά την άρση του αποκλεισμού ενοχοποιεί την ιστική ισχαιμία. Οι Adam et al παρατήρησαν παρόμοια ενεργοποίηση της θρόμβωσης σε ασθενείς με ραγέντα κοιλιακά ανευρύσματα<sup>44</sup>. Οι συγγραφείς αυτοί υπέθεσαν ότι η ενεργοποίηση της θρόμβωσης στην αιμορραγική καταπληξία και μειωμένη αιμάτωση του οργανισμού σαν αποτέλεσμα της υποογκαιμίας. Πρόσφατες πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η ελάττωση των επιπέδων οξυγόνου στους ιστούς μεταβάλλει το περιβάλλον του ενδοθηλίου προς όφελος της θρόμβωσης και ότι το κεντρικό κύτταρο που παίζει ρόλο στην διεργασία αυτή είναι το μονοκύτταρο<sup>85,86</sup>. Η απουσία ενεργοποίησης της θρόμβωσης στην ομάδα κοντρόλ, όπου τα πειραματόζωα υπέστησαν αποκλεισμό της αορτής κάτω από τις νεφρικές αρτηρίες προκαλεί κάποια έκπληξη. Θα περίμενε κανείς ότι η ισχαιμία των κάτω άκρων θα οδηγούσε σε κάποια ενεργοποίηση της θρόμβωσης, έστω και σε μικρότερο βαθμό. Ίσως η απουσία αυτή σχετίζεται με το μέγεθος του ισχαιμικού φορτίου, με την ύπαρξη παράπλευρων αγγείων για τα κάτω άκρα ή και με τα δύο.

Επίσης έκπληξη προκαλεί η παρόμοια αύξηση των συμπλεγμάτων θρομβίνης-αντιθρομβίνης στους ισχαιμικούς και σε μη ισχαιμικούς ιστούς. Θα περίμενε κανείς αυξημένα επίπεδα των συμπλεγμάτων αυτών στους ισχαιμικούς ιστούς (πυλαία δείγματα και δείγματα από την ηπατική φλέβα) σε σχέση με τους μη ισχαιμικούς ιστούς (δείγματα από την καρωτίδα). Υπάρχουν δύο διαφορετικές εξηγήσεις για το εύρημα αυτό: Πρώτον, η θρομβίνη πράγματι παράγεται στους ισχαιμικούς ιστούς και απενεργοποιείται από την αντιθρομβίνη, τα δε συμπλέγματα κυκλοφορούν σε όλους του ιστούς. Εναλλακτική εξήγηση είναι ότι κάποιος παράγοντας παράγεται στο αίμα ως αποτέλεσμα του υπερκοιλιακού αποκλεισμού, κυκλοφορεί συστηματικά και προκαλεί διάχυτη παραγωγή της θρομβίνης.

Οι πιθανές κλινικές επιπτώσεις της διάχυτης θρόμβωσης έχουν περιγραφεί στο παρελθόν. Η μικροαγγειοπαθητική θρόμβωση έχει συσχετιστεί με την δημιουργία του οξέως

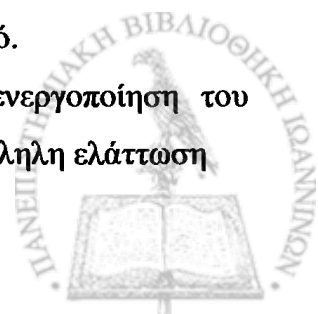


συνδρόμου αναπνευστικής ανεπάρκειας (Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS)<sup>87</sup>, της ισχαιμίας του μυοκαρδίου<sup>88,89</sup>, του συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας και με τον θάνατο των ασθενών<sup>44,87,90,91</sup>. Οι εγχειρήσεις αποκατάστασης θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση μετεγχειρητικών επιπλοκών και θανάτων. Οι Hines and Horost πραγματοποίησαν ανασκόπηση της εμπειρίας τους με εγχειρήσεις αποκατάστασης ανευρυσμάτων που εκτείνονται στην υπεκοιλιακή μοίρα της κοιλιακής αορτής και παρατήρησαν ότι από τους 6 ασθενείς που πέθαναν στην πρώτη μετεγχειρητική περίοδο, ένας υπέστη οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και 4 πέθαναν λόγω του συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας<sup>92</sup>. Δεν είναι γνωστό εάν η διάχυτη ενδαγγειακή θρόμβωση που παρατηρήσαμε μετά από τον υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής ευθύνεται μερικώς για την αυξημένη επίπτωση θρομβωτικών επιπλοκών μετά τις εγχειρήσεις αυτές. Το ερώτημα αυτό πάντως θα πρέπει να μελετηθεί στο μέλλον.

Στο πειραματικό αυτό μοντέλο υπερκοιλιακού αποκλεισμού της αορτής παρατηρήθηκε κατανάλωση των παραγόντων της πήξεως μετά την άρση του αποκλεισμού. Τα επίπεδα του ινωδογόνου ελαττώθηκαν στην ομάδα υπερκοιλιακού αποκλεισμού 5 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού και παρέμειναν χαμηλά 30 και 60 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού. Τα επίπεδα αιμοπεταλίων του αίματος ελαττώθηκαν μετά την άρση του αποκλεισμού στα πειρατόζωα που υπέστησαν υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής, αν και η ελάττωση αυτή ήταν σημαντική μόνο 30 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού. Άλλοι συγγραφείς έχουν ανακοινώσει παρόμοια πειραματικά αποτελέσματα<sup>29,30,43</sup>. Οι Gertler et al παρατήρησαν σημαντική ελάττωση των παραγόντων της πήξης 30 λεπτά μετά τον αποκλεισμό της αορτής σε ασθενείς με εγχειρήσεις αποκατάστασης θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων, με υποχώρηση των αλλαγών αυτών μετά την αποκατάσταση της κυκλοφορίας.

Ο χρόνος προθρομβίνης παρατάθηκε και στις δύο πειραματικές ομάδες. Οι Illig et al παρατήρησαν παρόμοια παράταση του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς με υπερκοιλιακό αποκλεισμό, αλλά και αποκλεισμό κάτω από τις νεφρικές αρτηρίες και εξήγησαν την αλλαγή αυτή ως αποτέλεσμα αραίωσης του αίματος<sup>42</sup>. Ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης παρατάθηκε μόνο στην ομάδα υπερκοιλιακού αποκλεισμού αλλά όχι στην ομάδα κοντρολ. Η αιτιολογία της παράτασης αυτής δεν είναι ξεκάθαρη. Εάν οφείλετο στην αραίωση του αίματος θα έπρεπε να παρατηρήσουμε τις ίδιες αλλαγές στην ομάδα κοντρόλ, κάτι που δεν συνέβη. Περαιτέρω έρευνες χρειάζονται για να ξεκαθαριστεί το σημείο αυτό.

Αν και 30 λεπτά υπερκοιλιακού αποκλεισμού οδήγησαν σε ενεργοποίηση του ινωδογλυτικού μηχανισμού (με αύξηση του αντιγόνου του t-PA και παράλληλη ελάττωση



της δραστηριότητας του PAI-1), η ενεργοποίηση αυτή δεν οδήγησε σε υπερινωδογόλυση. Παρατηρήθηκε μόνο παροδική και μη σημαντική αύξηση της δραστηριότητας του t-PA στην ομάδα υπερκοιλιακού αποκλεισμού. Ακόμη η δραστηριότητα της α2 αντιπλασμίνης δεν διέφερε στις δύο πειραματικές ομάδες. Εάν ο υπερκοιλιακός αποκλεισμός οδηγούσε σε υπερινωδογόλυση, θα περίμενε κανείς τα επίπεδα της δραστηριότητας της α2 αντιπλασμίνης να ελαττωθούν σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό από την ομάδα κοντρολ, γιατί τα μόρια αυτά θα καταλωνόνταν για να απενεργοποιήσουν τα αυξημένα επίπεδα πλασμίνης του αίματος. Στην εργασία αυτή παρατηρείται μη σημαντική ελάττωση της δραστηριότητας του t-PA και στις δύο πειραματικές ομάδες μετά την άρση του αποκλεισμού. Η παροδική αύξηση της ινωδογλυτικής δραστηριότητας του ορού μετά από ισχαιμικό ερέθισμα με εν συνεχεία πτώση της ινωδογλυτικής δραστηριότητας έχει περιγραφεί λεπτομερώς στην διεθνή βιβλιογραφία<sup>85,93,94</sup>. Επίσης ο συνδυασμός χαμηλών επιπέδων δραστηριότητας του t-PA με υψηλά επίπεδα PAI-1 έχει περιγραφεί στην πρώτη μετεγχειρητική περίοδο σε ασθενείς που έχουν χειρουργηθεί για ισχαιμία των κάτω άκρων<sup>95</sup>. Η μετεγχειρητική αυτή αλλαγή στους μηχανισμούς ινωδογόλυσης προκύπτει ως αποτέλεσμα της διαταραγμένης ισορροπίας μεταξύ των ενεργοποιητών και των αναστολέων της ινωδογόλυσης και έχει περιγραφεί σε διάφορα είδη επεμβάσεων. Η αναστολή αυτή της ινωδογόλυσης ("fibrinolytic shutdown") έχει ενοχοποιηθεί στην δημιουργία πολλών διαφορετικών μετεγχειρητικών επιπλοκών (για παράδειγμα φλεβική θρόμβωση και απόφραξη αορτοστεφανιαίων παρακάμψεων)<sup>95,96,97,98</sup>.

Τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής αντιτίθενται στα συμπεράσματα της εργασίας των Illig et al, που αποδίδουν τις διαταραχές της πήξεως μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής σε δημιουργία πρωτοπαθούς ινωδογόλυσης<sup>42</sup>. Οι ερευνητές αυτοί στήριξαν την διάγνωση της πρωτοπαθούς ινωδογόλυσης σε ένα συνδυασμό εργαστηριακών αποτελεσμάτων (ελάττωση χρόνου ευγλοβίνης, ελάττωση δραστηριότητας της α2 αντιπλασμίνης και αύξηση των επιπέδων του αντιγόνου του t-PA). Ο χρόνος ευγλοβίνης θεωρείται ξεπερασμένος και έχει αντικατασταθεί από μοριακούς δείκτες ινωδογόλυσης σαν αυτούς που έχουν αναφερθεί πιο πάνω. Σε αντίθεση με τους Illig et al, δεν παρατηρήσαμε διαφορές στα επίπεδα της α2 αντιπλασμίνης. Η αιτία των διαφορετικών αυτών αποτελεσμάτων δεν είναι ξεκάθαρη. Στην εργασία μας, όπως και στην εργασία των Illig et al τα επίπεδα του αντιγόνου του t-PA αύξηθηκε δραματικά κατά την διάρκεια του αποκλεισμού και επέστρεψαν στα επίπεδα έναρξης 30 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού<sup>42</sup>. Πρόσφατες εργασίες απέδειξαν ότι το αντιγόνο του t-PA δεν είναι ακριβής δείκτης της ινωδογλυτικής δραστηριότητας του οργανισμού επειδή αντικατοπτρίζει τις ελεύθερες (ενεργές) αλλά και συνδεδεμένες (ανενεργές) μορφές του t-PA<sup>44,99</sup>. Η απομάκρυνση του t-PA από το αίμα πραγματοποιείται στο ήπαρ και στην κυκλοφορία με την αντίδραση με

απενεργοποιητές, όπως το PAI-1 με συνέπεια την δημιουργία των ανενεργών συμπλεγμάτων t-PA/PAI-1. Το ήπαρ απομακρύνει περίπου 70-90% του ενεργού t-PA<sup>40,41</sup>. Η φαρμακοκινητική της απομάκρυνσης του t-PA από το πλάσμα είναι πολύ ταχύτερη της απομάκρυνσης των συμπλεγμάτων t-PA/PAI-1. Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει αυξημένη παραγωγή συμπλεγμάτων t-PA/PAI-1, τα συμπλέγματα συσσωρεύονται και αυξάνουν τα επίπεδα του αντιγόνου του t-PA. Έτσι η αύξηση του αντιγόνου του t-PA δεν σημαίνει κατ' ανάγκη την δημιουργία μιας υπερινωδογολυτικής κατάστασης<sup>40</sup>. Είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι η ισχαιμία του ήπατος κατά την διάρκεια του υπερκοιλιακού αποκλεισμού ελαττώνει την απομάκρυνση του ενεργού t-PA από το αίμα. Κάτω από αυτές τις συνθήκες απενεργοποίηση από το PAI-1 ίσως είναι ο κύριος μηχανισμός ελέγχου της ινωδογολυτικής δραστηριότητας, με συνέπεια της αύξηση του αντιγόνου του t-PA, με παράλληλη ελάττωση της δραστηριότητας του PAI-1, όπως παρατηρήθηκε στην παρούσα εργασία.

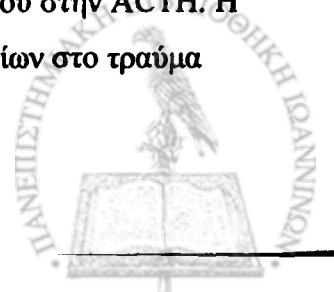
Η εντυπωσιακή αύξηση των επιπέδων του αντιγόνου του t-PA μετά από 30 λεπτά υπερκοιλιακού αποκλεισμού εγείρει την πιθανότητα ότι υπερινωδογόλυση μπορεί να δημιουργηθεί μετά από μακρύτερους χρόνους υπερκοιλιακού αποκλεισμού. Η παρατεταμένη ηπατική ισχαιμία μπορεί να προκαλέσει ελάττωση της απενεργοποίησης του t-PA από το ήπαρ και μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση της σημασίας της απενεργοποίησης του t-PA από τους απενεργοποιητές του πλάσματος (όπως το PAI-1). Με την παράταση του χρόνου ισχαιμίας και την αύξηση της παραγωγής του t-PA από το ισχαιμικό έντερο ο μηχανισμός απενεργοποίησης του t-PA από τους απενεργοποιητές του πλάσματος μπορεί να μην αποδειχτεί αρκετός με αποτέλεσμα την δημιουργία υπερινωδογόλυσης, όπως προτάθηκε από τους Illig et al. Περισσότερες έρευνες θα χρειαστούν για να αποδειχτεί αυτή η υπόθεση.

### **B. Μελέτη της φυσιολογίας των επινεφριδίων.**

Τα επινεφρίδια αντλούν την αιμάτωση τους από την εγγύς μοίρα της κοιλιακής αορτής. Υπερκοιλιακός αποκλεισμός της κατιούσας μοίρας της θωρακικής αορτής διακόπτει παροδικά την αιμάτωση των επινεφριδίων και υποβάλλει τα επινεφρίδια σε μια υποχρεωτική περίοδο θερμής ισχαιμίας (warm ischemia). Οι φυσιολογικές συνέπειες της ισχαιμίας των επινεφριδίων είναι από τις λιγότερο μελετημένες πλευρές της φυσιολογίας του υπερκοιλιακού αποκλεισμού της αορτής, και των εγχειρήσεων αποκατάστασης θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων. Γνωρίζουμε ότι οι κατεχολαμίνες αυξάνονται κατά τη διάρκεια του υπερκοιλιακού αποκλεισμού και μετά την άρση του αποκλεισμού<sup>32</sup>. Η ακριβής αιτία της αύξησης αυτής των κατεχολαμινών δεν είναι φανερή. Ο κύριος μηχανισμός πάντως δεν φαίνεται να είναι η ισχαιμική διέγερση του μυελού των επινεφριδίων. Αύξηση των

κατεχολαμινών έχει παρατηρηθεί επίσης μετά από εγχειρήσεις αποκατάστασης κοιλιακών ανευρυσμάτων αλλά και μετά από διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις<sup>100,101,102</sup>. Λιγότερα είναι γνωστά για την απάντηση του φλοιού των επινεφριδίων στα ισχαιμικά ερεθίσματα. Η επίδραση της ισχαιμίας στην ιστολογική υφή των επινεφριδίων εξαρτάται κυρίως από την διάρκεια του ισχαιμικού ερεθίσματος. Τα επινεφρίδια μπορούν να υποστούν 30 λεπτά ισχαιμίας χωρίς σχεδόν καμία ιστολογική αλλοίωση. Παράταση του χρόνου ισχαιμίας πέραν των 30 λεπτών προκαλεί τοπικά εμφράγματα στην στηλιδωτή και δικτυωτή ζώνη. Έλλειψη αιμάτωσης για 2 ώρες προκαλεί μαζική νέκρωση του φλοιού<sup>33</sup>.

Η φυσιολογική απάντηση του φλοιού των επινεφριδίων στο χειρουργικό τραύμα έχει επίσης περιγραφεί. Τα επίπεδα κορτιζόλης του ορού και των ούρων αυξήθηκαν σε σχέση με τα επίπεδα έναρξης σε ασθενείς που χειρουργήθηκαν επειγόντως λόγω τραυματικών κακώσεων του θώρακα και της κοιλιάς και επέστρεψαν στα προεγχειρητικά επίπεδα 24-48 ώρες αργότερα<sup>103</sup>. Παρόμοια, ασθενείς που χειρουργήθηκαν υπό γενική αναισθησία για περισσότερο από μια ώρα και ασθενείς που χειρουργήθηκαν για επαναιμάτωση του μυοκαρδίου και αποκατάσταση βαλβιδοπάθειας παρουσίασαν αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης, τα οποία έφτασαν στο μέγιστο επίπεδο κατά την διάρκεια της επέμβασης και επέστρεψαν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά το πέρας της επέμβασης<sup>104,105,106</sup>. Στο δικό μας πειραματικό μοντέλο τα επίπεδα της κορτιζόλης του αίματος δεν αυξήθηκαν. Στην πραγματικότητα τα επίπεδα κορτιζόλης του αίματος ελαττώθηκαν κατά την διάρκεια του αποκλεισμού και η πτώση αυτή συνεχίστηκε για 30 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού. Η ελάττωση των επιπέδων της κορτιζόλης συνοδεύτηκε από αύξηση των επιπέδων της φλοιοεπινεφριδικής ορμόνης (ACTH). Η αιτία αυτής της παροδικής δυσλειτουργίας των επινεφριδίων δεν είναι γνωστή. Είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί ότι σε προηγούμενη εργασία τα επίπεδα κορτιζόλης του αίματος αυξήθηκαν παράλληλα με την σοβαρότητα του τραυματισμού μέχρι ενός ορίου. Όταν το όριο αυτό ξεπεράστηκε και ο τραυματισμός έγινε πολύ σοβαρός τα επίπεδα της κορτιζόλης ελαττώθηκαν. Και στην εργασία αυτή τα επίπεδα της φλοιοεπινεφριδικής ορμόνης (όπως και στα δικά μας πειραματόζωα) ήταν αυξημένα σε σχέση με μη τραυματισμένους ασθενείς, οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν ως κοντρόλ. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η ελάττωση της αιμάτωσης των επινεφριδίων λόγω της τραυματικής καταπληξίας ήταν υπεύθυνη για την ελάττωση των επιπέδων της κορτιζόλης<sup>106</sup>. Είναι κοινή πεποίθηση ότι η ACTH είναι το κύριο ερέθισμα για την ενεργοποίηση του φλοιού μετά από τραύμα. Φαίνεται ότι μετά από σοβαρό τραυματισμό, αλλά και μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής παρατηρείται εξασθένηση της απάντησης του φλοιού στην ACTH. Η απάντηση αυτή είναι αντίθετη από την απάντηση του μυελού των επινεφριδίων στο τραύμα



και στην ισχαιμία: ο φλοιός δυσλειτουργεί ενώ ο μυελός υπερλειτουργεί και παράγει αυξημένες ποσότητες κατεχολαμινών.

Το μεγάλο εύρος τιμών της ACTH στα πειραματόζωα της εργασίας αυτής δεν πρέπει να προκαλέσει έκπληξη. Παρόμοια μεταβλητότητα έχει παρατηρηθεί και σε φυσιολογικούς ασθενείς, αλλά και σε ασθενείς μετά από τραύμα <sup>106,107</sup>. Ακόμη και σε περιόδους μέγιστου στρες ο οργανισμός παράγει την ACTH κατά ώσεις, οι οποίες είναι ακανόνιστες και δύσκολο να προβλεφθούν. Επίσης θα μπορούσε κανείς να αναρωτηθεί εάν η ελάττωση στα επίπεδα της κορτιζόλης που παρατηρήθηκαν στην παρούσα εργασία απλώς αντικατοπτρίζουν τον κανονικό ημερήσιο κικαρδιανό ρυθμό παραγωγής κορτιζόλης. Μήπως η πτώση της κορτιζόλης κατά την διάρκεια της πρώτης ημέρας του πειράματος αντικατοπτρίζει την αναμενόμενη πτώση των επιπέδων της κορτιζόλης του αίματος καθώς απομακρυνόμασταν από την πρώτη πρωινή αύξηση των επιπέδων και δεν είχε καμία σχέση με τον υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής; Είναι γνωστό όμως ότι οι χειρουργικές επεμβάσεις διακόπτουν τον κικαρδιανό ρυθμό έκκρισης της κορτιζόλης, και ότι η διακοπή αυτή διαρκεί για πολλές ημέρες μετά το τέλος της επέμβασης <sup>106</sup>. Ακόμη πτώση των επιπέδων της κορτιζόλης δεν παρατηρήθηκε στα πειραματόζωα της ομάδας κοντόλ.

Οι κλινικές συνέπειες της προσωρινής δυσλειτουργίας των επινεφριδίων μετά από αποκλεισμό της κατιούσας θωρακικής αορτής δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρες. Σε μια προηγούμενη πειραματική εργασία τα πειραματόζωα υπέστησαν επινεφριδεκτομή και η οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια που δημιουργήθηκε προκάλεσε υπόταση και καρδιακή δυσλειτουργία <sup>108</sup>. Η κορτιζόλη του αίματος στα πειραματόζωα αυτά μειώθηκε σε μηδενικά επίπεδα. **Αυτή η σημαντική ελάττωση απέχει πολύ από την μείωση των επιπέδων της κορτιζόλης κατά 20-25% που σημειώθηκε στα πειραματόζωα της παρούσας εργασίας.** Η κλινική σημασία της παροδικής μείωσης των επιπέδων της κορτιζόλης μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής πρέπει να μελετηθεί εκτενέστερα στο μέλλον. Η οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια είναι πολύ σπάνια μετεγχειρητική επιπλοκή. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι μη ειδικές. Εάν δεν αναγνωρισθεί και αντιμετωπιστεί, η οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο <sup>71,72,109</sup>. Η πραγματική επίπτωση της μετεγχειρητικής φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας δεν είναι γνωστή.

Η πειραματική αυτή εργασία έχει ορισμένους περιορισμούς. Κατ' αρχάς η έλλειψη διαφορετικών χρόνων ισχαιμίας δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων ως προς τον επηρεασμό του συστήματος πήξης-ινωδογόλυσης και της λειτουργίας των επινεφριδίων από την παράταση του χρόνου ισχαιμίας. Η έλλειψη ιστοπαθολογικών αναλύσεων είναι μία ακόμη αδυναμία της μελέτης αυτής. Η ύπαρξη ιστοπαθολογικών

δειγμάτων θα βοηθούσε στο να συμπεράνουμε εάν η διάχυτη ενεργοποίηση των μηχανισμών πήξης είναι ένα βιοχημικό φαινόμενο ή συνοδεύεται από μικροαγγειακή θρόμβωση και έτσι παίζει ρόλο στην δημιουργία μετεγχειρητικών επιλοκών. Ομοίως, η ανάλυση ιστοπαθολογικών δειγμάτων από τα επινεφρίδια των πειραματοζώων θα βοηθούσε στην ανάλυση της παθοφυσιολογίας της παροδικής δυσλειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής. Μία ακόμη αδυναμία της εργασίας αυτής είναι η χρησιμοποίηση 2 λιγότερων χοίρων στην ομάδα κοντρόλ από την ομάδα υπερκοιλιακού αποκλεισμού αντίθετα από τον αρχικό σχεδιασμό των πειραμάτων λόγω κόστους. Πάντως πρέπει εδώ να αναφερθεί ότι σε κατοπινά πειράματα που πραγματοποιήθηκαν για άλλες ερευνητικές μελέτες (και έτσι δεν αποτελούν μέρος αυτής της ανάλυσης), οι τιμές που μετρήθηκαν στις διάφορες μεταβλητές πήξης, ινωδογόλυσης και λειτουργίας των επινεφριδίων ήταν παρόμοιες με τις τιμές της εργασίας μας αυτής. Τέλος θα ήταν χρήσιμο να υπάρχει μία τρίτη ερευνητική ομάδα στα πειράματα λειτουργίας των επινεφριδίων, αυτή του αποκλεισμού της αορτής κάτω από τις νεφρικές αρτηρίες. Έτσι θα μπορούσαμε να διαπιστώσουμε εάν η δυσλειτουργία των επινεφριδίων είναι αποτέλεσμα ισχαιμίας των επινεφριδίων ή το αποτέλεσμα του αποκλεισμού της αορτής με κάποιο (άγνωστο ως τώρα) μηχανισμό.





## V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εργασία αυτή δείχνει ότι ο υπερκοιλιακός αποκλεισμός της κατιούσας θωρακικής αορτής οδηγεί στην συστηματική ενεργοποίηση του μηχανισμού θρόμβωσης που οδηγεί στην κατανάλωση των παραγόντων της πήξεως. Τριάντα λεπτά υπερκοιλιακού αποκλεισμού προκαλούν ενεργοποίηση του ινωδογολυτικού μηχανισμού, η οποία όμως δεν έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία υπερिनωδογύλωσης. Τόσο ο υπερκοιλιακός αποκλεισμός της αορτής όσο και ο αποκλεισμός της αορτής κάτω από τις νεφρικές αρτηρίες αναστέλλουν την ινωδογύλωση μετά την άρση του αποκλεισμού. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι η προτεινόμενη από πολλούς χρησιμοποίηση αντι-ινωδογολυτικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση της αιμορραγικής διάθεσης μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής πρέπει να αποφευχθεί. Η χρήση αναστολέων της ινωδογύλωσης σε έναν ασθενή που αιμορραγεί λόγω κατανάλωσης των παραγόντων της πήξης μετά από ενεργοποίηση της ενδαγγειακής πήξης θα οδηγήσει σε εκτεταμένη ενδαγγειακή θρόμβωση, με απρόβλεπτες ισχαιμικές συνέπειες. Η χορήγηση αντιπηκτικών πριν από την έναρξη του αποκλεισμού θα μειώσει την ενδαγγειακή θρόμβωση, θα προλάβει την κατανάλωση των παραγόντων πήξεως και έτσι θα προστατέψει από την ανάπτυξη αιμορραγικής διάθεσης.

Ο υπερκοιλιακός αποκλεισμός της αορτής οδηγεί επίσης σε δυσλειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων, η οποία παρουσιάζεται με την Η δυσλειτουργία αυτή είναι παροδική και βλάβη στην λειτουργία των επινεφριδίων δεν μπορεί να ανιχνευτεί 24 ώρες μετά την άρση του αποκλεισμού. Ο ρόλος της παροδικής αυτής δυσλειτουργίας των επινεφριδίων στην ανάπτυξη μετεγχειρητικών επιπλοκών και θνητότητας θα πρέπει να μελετηθεί στον άνθρωπο.



## Περίληψη

Ο υπερκοιλιακός αποκλεισμός της αορτής χρησιμοποιείται στις εγχειρήσεις αποκατάστασης των θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων. Ο υπερκοιλιακός αποκλεισμός της αορτής υποβάλλει το σύνολο των ζωτικών ενδοκοιλιακών οργάνων σε μια περίοδο υποχρεωτικής ισχαιμίας και ευθύνεται για τα αυξημένα ποσοστά θνητότητας και θνησιμότητας που παρατηρούνται μετά από τις εγχειρήσεις αποκατάστασης των θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων. Μία από τις πιο συχνές επιπλοκές του υπερκοιλιακού αποκλεισμού είναι η ανάπτυξη διάχυτης αιμορραγικής διάθεσης, η οποία οδηγεί σε πολλά μετεγχειρητικά προβλήματα. Η παθοφυσιολογία της αιμορραγικής αυτής διάθεσης είναι αμφιλεγόμενη. Τα επινεφρίδια βρίσκονται ανατομικώς στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και υφίστανται ισχαιμία κατά την διάρκεια του υπερκοιλιακού αποκλεισμού. Η συνέπεια της ισχαιμίας αυτής στην λειτουργία των επινεφριδίων δεν έχει μελετηθεί έως σήμερα στην διεθνή βιβλιογραφία.

Προσπαθήσαμε να διερευνήσουμε την αιτιολογία της αιμορραγικής διάθεσης που αναπτύσσεται μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής, με τη χρήση μοριακών δεικτών θρόμβωσης και ινωδογόλυσης. Κατά δεύτερο λόγο διερευνήσαμε τις συνέπειες της ισχαιμίας του φλοιού των επινεφριδίων μετά από τον υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής. Χρησιμοποιήθηκε ένα πειραματικό μοντέλο υπερκοιλιακού αποκλεισμού σε χοίρους. Στο σκέλος των πειραμάτων που αφορούν στις διαταραχές της πήξης χρησιμοποιήσαμε 30 λεπτά αποκλεισμού της υπερκοιλιακής αορτής. Δείγματα αίματος ελήφθησαν πριν από την έναρξη του αποκλεισμού, πριν την άρση του αποκλεισμού και 5, 30 και 60 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού. Μετρήθηκαν εκτός των κλασικών δεικτών πήξεως (χρόνος προθρομβίνης, χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, αιμοπετάλια και ινωδογόνο του αίματος) και μοριακοί δείκτες θρόμβωσης (συμπλέγματα θρομβίνης-αντιθρομβίνης) και ινωδογόλυσης (αντιγόνο του t-PA, δραστηριότητα του t-PA, και δραστηριότητα της αντιπλασμίνης και του PAI-1). Στο σκέλος των πειραμάτων που αφορούν στην φυσιολογία των επινεφριδίων χρησιμοποιήθηκαν 45 λεπτά υπερκοιλιακού αποκλεισμού. Δείγματα αίματος ελήφθησαν πριν από την έναρξη του αποκλεισμού, πριν την άρση του αποκλεισμού και 30, 60 λεπτά και 24 ώρες μετά την άρση του αποκλεισμού. Μετρήθηκαν η κορτιζόλη του αίματος και η ACTH.

Τριάντα λεπτά υπερκοιλιακού αποκλεισμού σε χοίρους προκάλεσαν ενεργοποίηση των μηχανισμών θρόμβωσης, που συνέβη κατά την διάρκεια της ισχαιμίας και υποχώρησε μετά την επαναιμάτωση. Η ενεργοποίηση της θρόμβωσης δεν ανιχνεύεται μόνο στα ισχαιμικά όργανα, μιας και αύξηση των συμπλεγμάτων θρομβίνης-αντιθρομβίνης πιστοποιείται και σε μη ισχαιμικούς ιστούς. Η παραγωγή της θρομβίνης προκάλεσε ελάττωση των αιμοπεταλίων

και του ινωδογόνου με παράταση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης. Σαρανταπέντε λεπτά υπερκοιλιακού αποκλεισμού προκάλεσαν αύξηση της ACTH που συνέβη κατά την διάρκεια της ισχαιμίας και υποχώρησε μετά την άρση του αποκλεισμού. Η αύξηση αυτή της ACTH δεν ακολουθήθηκε από αύξηση της κορτιζόλης του αίματος. Αντίθετα η κορτιζόλη του αίματος ελαττώθηκε μετά την άρση του αποκλεισμού και έφτασε στα ελάχιστα επίπεδα 30 λεπτά μετά την επαναιμάτωση.

Η εργασία αυτή δείχνει ότι ο υπερκοιλιακός αποκλεισμός της κατιούσας θωρακικής αορτής οδηγεί στην συστηματική ενεργοποίηση του μηχανισμού θρόμβωσης που οδηγεί στην κατανάλωση των παραγόντων της πήξεως. Τριάντα λεπτά υπερκοιλιακού αποκλεισμού προκαλούν ενεργοποίηση του ινωδογλυτικού μηχανισμού, η οποία όμως δεν έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία υπερινωδογύλωσης. Η προτεινόμενη από πολλούς χρησιμοποίηση αντι-ινωδογλυτικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση της αιμορραγικής διάθεσης μετά από υπερκοιλιακό αποκλεισμό της αορτής πρέπει να αποφευχθεί, μιάς και θα οδηγήσει σε εκτεταμένη ενδαγγειακή θρόμβωση, με απρόβλεπτες ισχαιμικές συνέπειες.

Ο υπερκοιλιακός αποκλεισμός της αορτής οδηγεί επίσης σε δυσλειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων. Η δυσλειτουργία αυτή είναι παροδική και βλάβη στην λειτουργία των επινεφριδίων δεν μπορεί να ανιχνευτεί 24 ώρες μετά την άρση του αποκλεισμού. Ο ρόλος της παροδικής αυτής δυσλειτουργίας των επινεφριδίων στην ανάπτυξη μετεγχειρητικών επιπλοκών και θνητότητας θα πρέπει να μελετηθεί στον άνθρωπο.

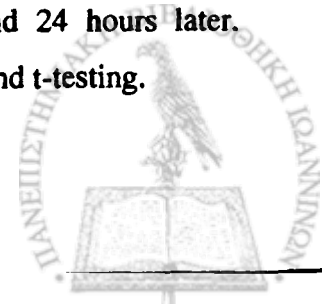


**Abstract****Author: Petros V. Anagnostopoulos, MD****Title: Hemostatic alterations and physiology of the adrenal gland in operations that require descending thoracic aortic occlusion (supraceliac aortic crossclamping)**

Descending thoracic aortic occlusion (supraceliacaortic crossclamping-SC AXC) utilized during operations on the thoracoabdominal aorta can result in vital organ ischemic complications. This results in an increased incidence of complications and greatly increases the perioperative mortality. One of the most detrimental complications of SC AXC is the development of bleeding complications. Its etiology is controversial. The causative role of consumptive coagulopathy in the development of bleeding complications after supraceliac (SC) aortic crossclamping (AXC) has been challenged by recent reports ascribing this coagulopathy to primary fibrinolysis. This theory is based on evidence that tissue plasminogen activator (t-PA) antigen (Ag) levels increase after SC AXC. However, t-PA Ag levels reflect both active and inactive (bound to serum t-PA inhibitors) forms of serum t-PA and elevations confirm the presence of fibrinolysis only in conjunction with an increase in t-PA activity (Act).

The adrenal glands are located in the retroperitoneum and are ischemic during SC AXC. The effects of SC AXC on adrenal function have not been previously investigated. The second goal of this experimental work is to determine the effect of SC AXC on adrenal function and whether the induced ischemia results in adrenal dysfunction.

To investigate the etiology of the coagulopathy 8 pigs underwent SC AXC and 6 pigs underwent infrarenal (IR) AXC for 30 minutes (min). Blood was drawn from the portal vein, the hepatic vein and the carotid artery before AXC, just before unclamping and 5, 30 and 60 min after unclamping. Prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT), fibrinogen (FBG), platelets (PLT), thrombin-antithrombin complexes (TAT), t-PA Ag, t-PA Act, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and  $\alpha$ 2-antiplasmin (AP) Act were measured. To determine whether DT AOC induced ischemia results in adrenal dysfunction, 8 pigs underwent DT and distal infrarenal AOC for 45 min using fluoroscopically placed balloon occlusion catheters. Six control pigs underwent a sham procedure without balloon inflation. Serum cortisol and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) were measured at baseline, just before balloon deflation, 30 and 60 min after restoration of flow, and 24 hours later. Statistical analysis was performed using repeated measures (rm) ANOVA and t-testing.



The PT did not differ between the two groups at any point in time. After unclamping in the SC group there was a drop in PLT ( $p = 0.005$ ), a decrease in FBG ( $p < 0.001$ ) and a trend towards PTT prolongation ( $p = 0.06$ ) compared to baseline. In contrast, there were no changes in PTT, PLT or FBG in the IR group. TAT, a serum marker of thrombin generation, increased with SC AXC ( $p = 0.04$ ), remained elevated 5 min after unclamping ( $p = 0.08$ ) and returned to normal 30 min after unclamping. In contrast TAT levels did not change in the IR control group. In the SC AXC group the TAT levels did not differ between the three test sites at any time point. Supraceliac AXC was associated with an increase in t-PA Ag just before unclamping ( $p < 0.001$ ) and 5 min after unclamping ( $p = 0.002$ ) but IR AXC was not. T-PA Act levels decreased in both experimental groups 30 and 60 min after unclamping. Levels of  $\alpha 2$ -AP Act decreased to a similar degree in both groups after unclamping when compared to baseline.

In the study group, cortisol levels decreased from  $10.2 \pm 3 \mu\text{g/dl}$  at baseline to  $8.6 \pm 3 \mu\text{g/dl}$  during DT AOC ( $p = 0.048$ ) and  $7.3 \pm 2 \mu\text{g/dl}$  30 min after flow restoration ( $p = 0.004$ ). By 24 hrs cortisol levels were  $12.8 \pm 4 \mu\text{g/dl}$  ( $p = 0.07$  vs baseline). In the control group there was no change in serum cortisol levels throughout the course of the experiment. In the study group the drop in serum cortisol was associated with an increase in ACTH levels from  $83 \pm 41 \text{ pg/ml}$  at baseline to  $462 \pm 424 \text{ pg/ml}$  during DT AOC ( $p=0.04$ ) and  $218 \pm 186 \text{ pg/ml}$  30 minutes after flow restoration ( $p = 0.07$ ). The increase in ACTH was also significant when compared to the controls [ $43 \pm 19 \text{ pg/ml}$  during sham DT AOC ( $p = 0.03$ ) and  $49 \pm 50 \text{ pg/ml}$  at 30 min after sham flow restoration ( $p = 0.04$ )].

Thirty min of SC AXC results in intravascular thrombosis that cannot be localized to the ischemic visceral circulation. This intravascular thrombosis is associated with consumption of clotting factors. Thirty min of SC AXC cause an activation of fibrinolytic pathways, that does not result in a hyperfibrinolytic state. An increase in t-PA Ag without a rise in t-PA Act does not represent true fibrinolysis but rather an increase in the bound, inactive forms of serum t-PA. Both IR and SC AXC result in decreased fibrinolytic activity ("fibrinolytic shutdown") after release of the aortic clamp. There is a transient period of adrenal dysfunction associated with DT AOC that results in stimulation of the pituitary-adrenal axis. Sustained adrenal injury, however, cannot be detected 24 hours later. The clinical implications of transient adrenal dysfunction after DT AOC deserve further study.



## Βιβλιογραφία

1. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH et al. Thoracic aortic aneurysms: A population based study. *Surgery* 1982; 92: 1103-1108
2. Crawford ES, DeNatale RW. Thoracoabdominal aortic aneurysm: Observation regarding the natural course of the disease. *J Vasc Surg* 1986; 3:578-582
3. Crawford ES, Crawford JL, Safi HJ et al. Thoracoabdominal aortic aneurysms: preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients. *J Vasc Surg* 1986; 3:389-404
4. Chuter TAM, Green RM, Ouriel K et al. Infrarenal aortic aneurysm structure: implications for transfemoral repair. *J Vasc Surg* 1994; 20: 44-50
5. Cambria RP. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair: How I do it. *Cardiovasc Surg* 1999; 6 597-606
6. Acher CW, Wynn MM. How we do it. *Cardiovasc Surg* 1999; 6:593-596
7. Jean-Claude JM, Reilly LM, Stoney RJ et al. Pararenal aortic aneurysms: The future of open aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1999; 29:902-912
8. Hollier LH, Symmonds JB, Pairolero PC et al. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair: Analysis of postoperative morbidity. *Arch Surg* 1988; 123: 871-875
9. Cambria RP, Clouse WD, Davison JK et al. Thoracoabdominal aneurysm repair: Results with 337 operations performed over a 15-year interval. *Ann Surg* 2002; 236: 471-479
10. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR et al. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg* 1993; 17: 357-368
11. Gilling-Smith GL, Worswick L, Knight PF et al. Surgical repair of thoracoabdominal aortic aneurysm: 10 years' experience. *Br J Surg* 1995; 82: 624-629
12. Nypaver TJ, Shepard AD, Reddy DJ et al. Supraceliac aortic cross-clamping: Determinants of outcome in elective abdominal aortic reconstruction. *J Vasc Surg* 1993; 17: 868-876
13. Anagnostopoulos PV, Shepard AD, Pipinos II, Nypaver TJ, Cho JS, Reddy DJ. Factors affecting outcome in proximal abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg* 2001;15: 511- 519
14. Qvarfordt PG, Stoney RJ, Reilly LM et al. Management of pararenal aneurysm of the abdominal aorta. *J Vasc Surg* 1986; 3: 84-92
15. Schneider JR, Gottner RJ, Golan JF. Supraceliac versus infrarenal aortic cross-clamp for repair of non-ruptured infrarenal and juxtarenal abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Surg* 1997;3: 279-285



16. Safi HJ, Harlin SA, Miller CC, et. al. Predictive factors for acute renal failure-in thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Vasc Surg* 1996; 24:338-345.
17. Allen BT, Anderson CB, Rubin BG, Flye MW, Baumann DS, Sicard GA. Preservation of renal function in juxtarenal and suprarenal abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1993; 17:984-959
18. Godet G, Fleron MH, Vicaut E, et. al. Risk factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: a prospective study. *Anesth Analg* 1997;85:1227-32
19. Martin GH, O'Hara PJ, Hertzner NR, et. al. Surgical repair of aneurysms involving the suprarenal, visceral, and lower thoracic aortic segments: early results and late outcome. *J Vasc Surg* 2000;31:851-62.
20. Svensson LG, Hess KR, Coselli JS, et. al. A prospective study of respiratory failure after high-risk surgery on the thoracoabdominal aorta. *J Vasc Surg* 1991;14:271-82.
21. Engle J, Safi HJ, Miller CC, Campbell MP, Harlin SA, Letsou GV, Lloyd KS, Root DB. The impact of diaphragm management on prolonged ventilator support after thoracoabdominal aortic repair. *J Vasc Surg* 1999; 29: 150-156
22. Jacobs MJ, de Mol BA, Elebass T et al. Spinal cord blood supply in patients with thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2002; 35:30-37
23. Safi HJ, Miller CC III, Carr C et al. Importance of intercostal artery reattachment during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1998;27: 58-68
24. Ross SD, Kron IL, Parrino PE et al. Preservation of intercostal arteries during thoracoabdominal aortic aneurysm repair: A retrospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 17-25
25. Salzano R, Ellison LH, Antonji PF et al. Regional deep hypothermia of the spinal cord protects against ischemic injury during thoracic aortic cross-clamping. *Ann Thor Surg* 1994; 57: 65-70



26. Martelli E, Cho JS, Mozes G et al. Epidural cooling for the prevention of ischemic injury to the spinal cord during aortic occlusion in a rabbit model: Determination of the optimal temperature. *J Vasc Surg* 2002; 35: 547-553
27. Coselli JS, LeMaire SA, Koksoy C et al. Cerebrospinal fluid drainage reduces paraplegia following thoracoabdominal aortic aneurysm repair: Results of a prospective randomized trial. *J Vasc Surg* 2002; 35:531-639
28. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Drosos GE, Malamou-Mitsi VD, Pappa LS, Katriasis DG. Does ischemic preconditioning reduce spinal cord injury because of descending thoracic aortic occlusion? *J Vasc Surg* 2003; 37: 426-432
29. Godet G, Samama C, Ankri A et al. Mechanisms and prediction of hemorrhagic complications during surgery of thoracoabdominal aortic aneurysms. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990;9: 415-422
30. Gertler JP, Cambria RP, Brewster DC et al. Coagulation changes during thoracoabdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1996;24:936-943
31. Milne A, Murphy W, Bradbury A. Postoperative hemorrhage following aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8:622-626
32. Normann NA, Taylor AA, Crawford ES, DeBakey ME, Saleh SA. Catecholamine release during and after cross clamping of descending thoracic aorta. *J Surg Research* 1983; 34: 97-103
33. Horvath E, Kovacs K. Effect of temporary ischemia on the fine structure of the rat adrenal cortex. *Path Europ* 1973; 8: 43-60
34. D. L. Steed. Hemostasis and coagulation: Basic science review for surgeons. 1992:30-37
35. Χαντζημηνά ΙΣ. Πήξη του αίματος-Αιμόσταση. Επίτομος φυσιολογία. 1987: 43-47
36. Alkjaersig N, Fletcher AP, Sherry S. The mechanism of clot dissolution by plasmin. *J Clin Invest* 1959; 38:1086





37. Collen D. On the regulation and control of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1980; 43: 77
38. Francis CW, Marder VJ. Physiologic regulation and pathologic disorders of fibrinolysis in Hemostasis and Thrombosis: Basic principles and clinical practice. RW Coleman 1994: 1076- 1103
39. Porte RJ. Coagulation and fibrinolysis in orthotopic liver transplantation. *Semin Thromb Hemostasis*: 1993; 19 (3) : 191-196
40. Chandler WL, Alessi MC, Aillaud MF et al. Clearance of tissue plasminogen activator and tPA/plasminogen activator inhibitor type 1 complex. *Circulation* 1997; 96: 761-768
41. Brommer EJ, Derkx FH, Schalekamp MA et al. Renal and hepatic handling of endogenous tissue-type plasminogen activator and its inhibitor in man. *Thromb Haemost* - 1988; 62:723-728
42. Illig KA, Green RM, Ouriel K et al. Primary fibrinolysis during supraceliac aortic clamping. *J Vasc Surg* 1997; 25: 244-254
43. Cohen JR, Angus L, Asher A et al. Disseminated intravascular coagulation as a result of supraceliac clamping: Implications for thoracoabdominal aneurysm repair. *Ann Vasc Surg* 1987; 1: 552-557
44. Adam DJ, Ludlam CA, Ruckley CV et al. Coagulation and fibrinolysis in patients undergoing operation for ruptured and nonruptured infrarenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1999; 30:641-650
45. Fine NL, Applebaum J, Elguezabal A et al. Multiple coagulation defects in association with dissecting aneurysm. *Arch Intern Med* 1967;119: 522-526
46. Fisher DF, Yawn DH, Crawford ES. Preoperative disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm. A prospective study of 76 cases. *Arch Surg* 1983; 118:1252-1255



47. Scott J, Humphreys DR. Dissecting aortic aneurysm and disseminated intravascular coagulation. *Br J Med* 1997; 1:24
48. Goto H, Kimoto A, Kawaguchi H et al. Surgical treatment of abdominal aortic aneurysm complicated by chronic disseminated intravascular coagulopathy. *J Cardiovasc Surg* 1985;26: 280-282
49. Miyata T, Tada Y, Takagi A et al. Disseminated intravascular coagulation caused by abdominal aortic aneurysm. *J Cardiovasc Surg* 1988;29:494-497
50. Tencate JW, Timmers H, Becker AE. Coagulopathy in ruptured or dissecting aortic aneurysm. *Am J Med* 1975; 59:171-176
51. Janutz MT. Experience with thoracoabdominal aortic aneurysm resection. *Am J Surg* 1994; 167:1501-1504
52. Cohen JR, Schroder W, Leal J et al. Mesenteric shunting during thoracoabdominal aortic clamping to prevent disseminated intravascular coagulation in dogs. *Ann Vasc Surg* 1988; 2: 261-267
53. Cohen JR, Sardari F, Paul J et al. Increased intestinal permeability: implications for thoracoabdominal aneurysm repair. *Ann Vasc Surg* 1992; 6:433-437
54. Healy JE, Seybold WD. A synopsis of clinical anatomy. 1969: 188-193
55. Leonardt H. Εγχειρίδιο ανατομικής του ανθρώπου με έγχρωμο άτλαντα. Kahle W, Leonhardt, Platzer W. 1985: 156-161
56. Sobotta/Hammersen. Histologie. Farbatlas der Mikroskopische Anatomie. 1985:203-204
57. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal Insufficiency in the critically ill: A new look at an old problem. *Chest* 2002; 122- 1784-1787
58. Munck A, Naray-Fejes-Toth A. Glucocorticoids and stress: permissive and suppressive actions. *Ann NY Acad Sci* 1994;746:115-130
59. D. L. Steed. The adrenal gland: Basic science review for surgeons. 1992:298-307



60. Guyton A, Hall JE. The adrenocortical hormones: *Medical Physiology*. 2000; 869-883
61. Kaese F. Beitrag zum Vergleich des Gerinnungssystems bei Menschen, Kaninchen, Hund und Schwein. *Folia Haematol* 1972; 97 (4): 302-307
62. Roussi J, Andre P, Samama M et al. Platelet functions and hemostasis parameters in pigs: absence of side effects of a procedure of general anesthesia. *Thromb Research* 1996; 81 (3):297-305
63. Mason AS, Meade TW, Lee JA et al. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet*. 1968; 2: 744-747
64. Kidess A, Caplan RH, Reynerston RH. Transient corticotrophin deficiency in critical illness. *Mayo Clin Proc*. 1993;68: 434-441
65. Baldwin WA, Allo M. Occult hypoadrenalism in critically ill patients. *Arch Surg* 1993;128:673-676
66. Rivers EP, Blake HC, Dereczyk B et al. Adrenal dysfunction in hemodynamically unstable patients in the emergency department. *Acad Emerg Med* 1999;6: 626-630
67. Rivers EP, Gasparri M, Abi Saad G et al. Adrenal insufficiency in high-risk surgical ICU patients. *Chest* 2001;119:889-896
68. Alford WC, Meador CK, Mihalevich J et al. Acute adrenal insufficiency following cardiac surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:489-493
69. Serrano N, Jimenez JJ, Brouard MT et al. Acute adrenal insufficiency after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2000; 28: 569-570
70. Claussen MS, Landercasper J, Cogbill TH. Acute adrenal insufficiency presenting as shock after trauma and surgery: three cases and review of the literature. *J Trauma* 1992;32: 94-100
71. Merry WH, Caplan RH, Wickus GC et al. Postoperative adrenal failure caused by transient corticotrophin deficiency. *Surgery* 1994; 116: 1095-1100.



72. Braams R, Koppenschaar HPF, van de Pavoordt et al. Adrenocortical function in patients with ruptured aneurysm of the abdominal aorta. *Int Care Med* 1998; 24: 124-127
73. Jacobson SA, Blute RD, Green DF et al. Acute adrenal insufficiency as a complication of urological surgery. *J Urol* 1986; 135: 337-340
74. Bennett N, Gabrielli A. Hypotension and adrenal insufficiency. *J Clin Anesth* 1999; 11: 425-430
75. Hubay CA, Weckesser EC, Levy RP. Occult adrenal insufficiency in surgical patients. *Ann Surg* 1975; 3: 325-332
76. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1985; 312: 976-983
77. Dorin RI, Kearns PJ. High output circulatory failure in acute adrenal insufficiency. *Crit Care Med* 1988; 16: 296-297
78. Gelman S. The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesth* 1995;82:1026-1060
79. Meloche R, Pottecher T, Audet J et al. Hemodynamic changes due to clamping of the abdominal aorta. *Can Anesth Soc J* 1977; 24:20-34
80. Farrand EA, Horvath SM. Cardiovascular and hemodynamic functions in dogs subject to prolonged aortic occlusion. *Arch Surg* 1958;76: 951-955
81. E Rocha, JA Paramo, R Montes et al. Acute generalized widespread bleeding. Diagnosis and management. *Haematol* 1998; 83: 1024-1037
82. Baglin T. Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and treatment. *BMJ* 1996; 312:683-687
83. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341(8): 586-592



84. Pinsky DJ, Liao H, Lawson CA et al. Coordinated induction of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) and inhibition of plasminogen activator gene expression by hypoxia promotes pulmonary vascular fibrin deposition. *J Clin Invest*. 1998; 102: 919-928
85. Lawson CA, Yan SD, Liao H et al. Monocytes and tissue factor promote thrombosis in a murine model of oxygen deprivation. *J Clin Investig*. 1997; 99: 1729-1738
86. Gando S, Nakanishi Y, Tedo I. Cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 in posttrauma disseminated intravascular coagulation: Relationship to multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1995; 23:1835-1842
87. Spiess BD. Ischemia- a coagulation problem? *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27 (Supp 1): S38-41
88. Eisenberg PR, Kenzora JL, Sobel BE et al. Relation between ST segment shifts during ischemia and thrombin activity in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:898-903
89. Gando S, Kameue T, Nanzaki S et al. Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* 1996; 75 (2): 224-228
90. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J et al. Septic shock, multiple organ failure and disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1992; 101:816-823
91. Hines GL and Chorost M. Supraceliac aortic occlusion: A safe approach to pararenal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1998; 12: 335-340
92. Schneiderman J, Eguchi Y, Adar R et al. Modulation of the fibrinolytic system by major peripheral ischemia. *J Vasc Surg* 1994; 19:516-524
93. Seeman-Lodding H, Haeggmark S, Jern C et al. Aortic crossclamping influences regional net release and uptake rates of tissue-type plasminogen activator in pigs. *Acta Anesth Scand* 1997; 41: 1114-1123



94. Killewich LA, Macko RF, Gardner AW et al. Defective fibrinolysis occurs after infrainguinal reconstruction. *J Vasc Surg* 1997; 25: 858-865
95. Mellbring G, Dahlgren S and Wiman B. Plasma fibrinolytic activity in patients undergoing major abdominal surgery. *Acta Chir Scand* 1985; 151:109-114
96. D'Angelo A, Klufft C, Verheilen JH et al. Fibrinolytic shut-down after surgery: impairment of the balance between tissue-type plasminogen activator and its specific inhibitor. *Eur J Clin Invest* 1985; 15: 308-312
97. Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond MN et al. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. *Br J Surg* 1995; 82:414-417
98. Ouriel K. Regarding "Coagulation and fibrinolysis in patients undergoing operation for ruptured and nonruptured infrarenal abdominal aortic aneurysms". *J Vasc Surg* 1999; 30: 765-766
99. Riles TS, Fischer FS, Schaefer S et al. Plasma catecholamine concentrations during abdominal aortic aneurysm surgery: the link to perioperative myocardial ischemia; *Ann Vasc Surg* 1993; 7: 213-219.
100. Brismar B, Hedenstierna G, Lundh R et al. Oxygen uptake, plasma catecholamines and cardiac output during neuroleptic nitrous oxide and halothane anesthetics. *Acta Anesth Scand* 1982; 26:541-549.
101. Brown FF, Owens WD, Felts JA, et al. Plasma epinephrine and norepinephrine levels during anesthesia: Enflurane-N2O-O2 compared with fentanyl-N2O-O2. *Anesth Analg* 1982; 61: 366-370.
102. Harris MJ, Baker RT, McRoberts JW. The adrenal response to trauma, operation and cosyntropin stimulation. *Surg Gyn Obst* 1990;170: 513-516.
103. Mohler JL, Michael KA, Freedman AM et al. The serum and urinary cortisol response to operative trauma. *Surg Gyn Obst* 1985; 161: 445-449



104. Oka Y, Wakayma S, Orkin LR et al. Cortisol and antidiuretic hormone response to stress in cardiac surgical patients. *Can Anaesth Soc J* 1981; 28: 334-338.
105. Barton RN, Stoner HB, Watson SM. Relationships among plasma cortisol, adrenocorticotrophin and severity of injury in recently injured patients. *J Trauma* 1987; 27: 384-392.
106. Krieger DT, Allen W. Relationship of bioassayable and immunoassayable plasma ACTH and cortisol concentrations in normal subjects and in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 1975; 40: 675-687.
107. Lefer AM, Verrier RL, Carson WW. Cardiac performance in experimental adrenal insufficiency in cats. *Circ Research* 1968; 22: 817-827
108. Messiant F, Duverger D, Verheyde I, Declerck N, Pruvot FR, Scherpereel P. Insuffisance surrénalienne aiguë postopératoire. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993; 12: 594-597.



**Βιογραφικά στοιχεία**

Τόπος γέννησης: Αθήνα

Ημερομηνία γέννησης: 12 Ιανουαρίου 1970

Μέση Εκπαίδευση: Λεόντειο Λύκειο Νέας Σμύρνης (9/1981-7/1987)

Πανεπιστημιακή Εκπαίδευση: Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (9/1987- 4/1994)

Τίτλος Σπουδών: Πτυχίο Ιατρικής

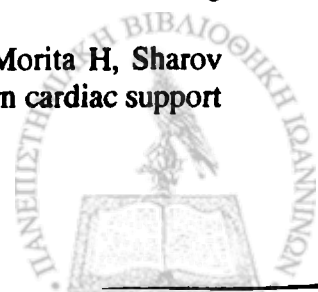
Στρατιωτική Θητεία: Σώμα Πολεμικού Ναυτικού (ΠΓΥ Αλιάκμων) (9/1994 - 4/1996)

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Ειδικότητας:

- Γενική Χειρουργική: Henry Ford Hospital, Detroit, ΗΠΑ (7/1996 - 6/2002)
- Καρδιοχειρουργική: The University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, ΗΠΑ (7/2002 - σήμερα)

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ****Δημοσιεύσεις**

1. Π. Αναγνωστόπουλος, Ι. Στ Παπαδόπουλος, Κακώσεις στην ενόργανη γυμναστική (μία ανασκόπηση) *Ε.Χ.Ο.Τ.* 1990; 41 (4): 247-254
2. Π. Αναγνωστόπουλος, Επιδράσεις του αθλητισμού υψηλού επιπέδου στον άνθρωπο. *Ιατρική* 1994; 66 (2): 158-164
3. Pipinos II, Shepard AD, Anagnostopoulos PV, Katsamouris A, Boska MD. 31-P nuclear magnetic resonance spectroscopy reveals evidence for a primary dysfunction of mitochondria in claudicating muscle. *J Vasc Surg* 2000; 31(5): 944-952
4. Anagnostopoulos PV, Pipinos II, Rose WW, Elkus R. Lymphoepithelial cysts of the pancreas: A case report and review of the literature. *Dig Surg* 2000; 17 (3): 309-314
5. Pipinos II, Carr JA, Haithcock B, Anagnostopoulos PV, Dossa CD, Reddy JR. Secondary aortoenteric fistula: Basic data underlying clinical decision making. *Ann Vasc Surg* 2000; 14 (6): 688-696
6. Pipinos II, Shepard AD, Anagnostopoulos PV, Katsamouris A, Boska MD. Reply to a letter regarding: <sup>31</sup>P Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy reveals evidence for a primary dysfunction of mitochondria in claudicating muscle. *J Vasc Surg.* 2001 May; 33(5): 1133-4.
7. Anagnostopoulos PV, Shepard AD, Pipinos II, Raman SBK, Chaudhry PA, Mishima T, Morita H. Analysis of coagulation changes after supraceliac aortic crossclamping using thromboelastography. *J Surg Research* 2001; 98(1): 52-58
8. Anagnostopoulos PV, Shepard AD, Pipinos II, Nypaver TJ, Cho JS, Reddy DJ. Factors affecting outcome in proximal abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg* 2001; 15(5): 511- 519
9. Chaudhry PA, Anagnostopoulos PV, Mishima T, Suzuki G, Nair H, Morita H, Sharov VG, Alferness C, Sabbah HN. Acute ventricular reduction with the Acorn cardiac support device:



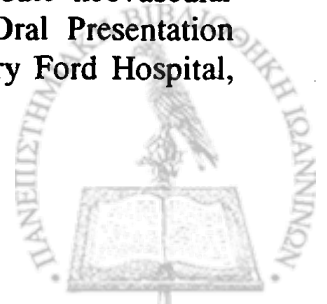


Effect on progressive left ventricular dysfunction and dilation in dogs with chronic heart failure. *J Cardiac Surg* 2001; 16(2):118-126

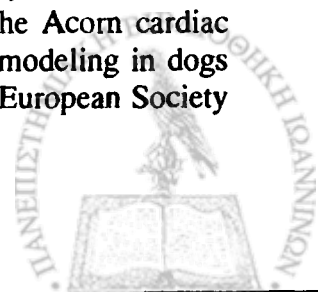
10. Anagnostopoulos PV, Shepard AD, Pipinos II, Raman SBK, Chaudhry PA, Mishima T. Hemostatic alterations associated with supraceliac aortic crossclamping. *J Vasc Surg* 2002; 35(1):100-8.
11. Pipinos II, Boska MD, Shepard AD, Anagnostopoulos PV, Katsamouris A. Pentoxifylline reverses primary oxidative mitochondrial defect in claudication. *J Surg Res* 2002; 102(2): 126-132
12. Saavedra WF, Tunin RS, Paolocci N, Mishima T, Suzuki G, Emala CW, Chaudhry PA, Anagnostopoulos PV, Gupta RC, Sabbah HN, Kass DA. Reverse remodeling and enhanced adrenergic reserve from passive external support in experimental dilated heart failure. *JACC* 2002; 39(12): 2069-2076.
13. Suzuki G, Mishima T, Tanhehco EJ, Sharov VG, Todor A, Rostogi S, Guota RC, Chaudhry PA, Anagnostopoulos PV, Nass O, Goldstein S, Sabbah HN. Effects of the AT(1)-receptor antagonist eprosartan on the progression of left ventricular dysfunction in dogs with heart failure. *Br J Pharmacol* 2003; 138(2): 301-309

### Ανακοινώσεις - Posters

1. Δουζίνας Μ, Αναγνωστόπουλος ΠΒ, Κορκολής Δ, Μακράκης Ε, Γαρμπής Δ. Θωρακικό τραύμα στο Πολεμικό Ναυτικό. Ανακοίνωση στο 1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Θώρακος-Καρδιάς-Μεγάλων Αγγείων. Αθήνα, Ελλάς, Δεκέμβριος 1995.
2. Pipinos II, Escobar FS, Anagnostopoulos PV, Elliott JP, Schwartz SA. Early experience with Taylor and Notched vein patching in the construction of arteriovenous hemodialysis access procedures: Results of a prospective study. Ανακοίνωση - Roy D. McLure Surgical Alumni Society Triennial Scientific Meeting, Detroit, MI, September 1997.
3. Anagnostopoulos PV, Escobar FS, Pipinos II, Elliott JP, Schwartz SA. New techniques for the construction of graft-to-vein anastomoses in arteriovenous dialysis access procedures. Poster presentation - Scientific Exhibit Session of the American College of Surgeons 83<sup>rd</sup> annual clinical congress. Chicago, IL, October, 1997.
4. Pipinos II, Escobar FS, Anagnostopoulos PV, Elliott JP, Schwartz SA. Early experience with Taylor and Notched vein patching in the construction of arteriovenous hemodialysis access procedures: Results of a prospective study. Ανακοίνωση - 6<sup>th</sup> National Meeting for Hemodialysis Access, Miami, FL, May 1998.
5. Cushieri J, Anagnostopoulos PV, Kralovich K, Patton J. Fasciotomy wound management; less is better. Poster presentation - Scientific Exhibit Session at the 23<sup>rd</sup> annual meeting of the American Association for the Surgery of Trauma. Baltimore, ML, September 1998.
6. Anagnostopoulos PV, Escobar FS, Pipinos II. Bypass of subclavian vein occlusion for the salvage of hemodialysis access grafts and fistulae. Poster presentation- Scientific Exhibit Session of the American College of Surgeons 84<sup>th</sup> annual clinical congress. Orlando, FL, October 1998.
7. Pipinos II, Shepard AD, Anagnostopoulos PV, Kiskinis D, Bosca MD. 31-P nuclear magnetic resonance spectroscopy: In vivo, real- time, noninvasive study of the ischemic limb bioenergetics. Poster presentation - Scientific Exhibit Session of the American College of Surgeons 84<sup>th</sup> annual clinical congress. Orlando, FL, October 1998.
8. Shah N, Pipinos II, Malik M, Anagnostopoulos PV, Nypaver TJ. Acute neovascular glaucoma following endarterectomy: A case report. Ανακοίνωση - Oral Presentation Session of the 6<sup>th</sup> Annual Resident and Fellow Research Forum. Henry Ford Hospital, Detroit, MI, March 1999.



9. Anagnostopoulos PV, Escobar FS, Pipinos II. Bypass of subclavian vein occlusion for the salvage of hemodialysis access grafts and fistulae. Poster Presentation - 6<sup>th</sup> Annual Resident and Fellow Research Forum. Henry Ford Hospital, Detroit, MI, March 1999.
10. Pipinos II, Shepard AD, Anagnostopoulos PV, Nelson J, Boska MD. 31-P Nuclear magnetic resonance spectroscopy reveals evidence for a primary dysfunction of mitochondria in claudicating muscle. Ανακοίνωση - 6<sup>th</sup> Annual Resident and Fellow Research Forum, Henry Ford Hospital, Detroit, MI, March 1999.
11. Anagnostopoulos PV, Escobar FS, Pipinos II, Schwartz SA, Elliott JP. Early experience with Taylor and Notched vein patching in the construction of arteriovenous hemodialysis access procedures. Ανακοίνωση - Oral Presentation Session of the 6<sup>th</sup> Annual Resident and Fellow Research Forum. Henry Ford Hospital, Detroit, MI, March 1999.
12. Pipinos II, Shepard AD, Anagnostopoulos PV, Katsamouris A, Nelson J, Boska MD. 31-P nuclear magnetic resonance spectroscopy reveals evidence for a primary dysfunction of mitochondria in claudicating muscle. Ανακοίνωση - Scientific Meeting of the Detroit Surgical Association, Detroit, MI, April 1999
13. Anagnostopoulos PV, Escobar FS. Early experience with Taylor and Notched vein patching in the construction of arteriovenous hemodialysis access procedures. Ανακοίνωση - Annual Resident Surgeons Competition of the 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the Michigan Chapter of the American College of Surgeons. Harbor Springs, MI, May 1999.
14. Pipinos II, Shepard AD, Anagnostopoulos PV, Katsamouris A, Nelson J, Boska MD. 31-P nuclear magnetic resonance spectroscopy reveals evidence for a primary dysfunction of mitochondria in claudicating muscle. Ανακοίνωση - 23<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Midwestern Vascular Surgical Society. Chicago, IL, September 1999
15. Pipinos II, Shepard AD, Katsamouris A, Anagnostopoulos PV, Nelson J, Boska MD. Comparison of treadmill testing and 31-P resonance spectroscopy in patients with peripheral arterial occlusive disease. Poster presentation - 85<sup>th</sup> Annual Clinical Congress, San Francisco, CA, October 1999
16. Pipinos II, Boska MD, Shepard AD, Anagnostopoulos PV, Katsamouris A, Reddy DJ. Pentoxifylline reverses primary oxidative mitochondrial defect in claudication. Ανακοίνωση - 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Association for Academic Surgery. Philadelphia, PA, November 1999.
17. Anagnostopoulos PV, Shepard AD, Pipinos II, Nypaver TJ, Cho JS, Reddy DJ. Factors affecting outcome in suprarenal abdominal aortic aneurysm repair. Ανακοίνωση - 7<sup>th</sup> Annual Resident and Fellow Research Forum. Henry Ford Hospital, Detroit, MI, February 2000
18. Anagnostopoulos PV, Shepard AD, Pipinos II, Nypaver TJ, Cho JS, Reddy DJ. Factors affecting outcome in suprarenal abdominal aortic aneurysm repair. Ανακοίνωση - 47<sup>th</sup> Annual Resident Surgeons Competition of the Annual Meeting of the Michigan Chapter of the American College of Surgeons, Traverse City, MI, May 2000
19. Morris DE, Anagnostopoulos PV, Escobar FS, Abouljoud MS. Venovenous bypass of central vein occlusions for salvaging hemodialysis grafts and fistulae: long term results. Ανακοίνωση 7<sup>th</sup> bi-annual symposium on Vascular Access for Hemodialysis, San Antonio, TX, May 2000
20. Anagnostopoulos PV, Morris DE, Escobar FS, Pipinos II, Schwartz SA, Abouljoud MS. Hemodialysis access after exhaustion of conventional arm sites: The "exotic grafts". Poster presentation - Exhibit Session of the 2000 meeting of the NA-ISCVS/SVS, Toronto, Canada, June 2000
21. Chaudhry PA, Mishima T, Suzuki G, Sharov VG, Anagnostopoulos PV, Undrovinas AI, Nass O, Alferness C, Sabbah HN. Acute ventricular reduction with the Acorn cardiac support device prevents progressive left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with advanced heart failure. Poster presentation - 2000 Meeting of the European Society of Cardiology, Amsterdam, The Netherlands, August 2000.



22. Mishima T, Suzuki G, Nass O, Chaudhry PA, Anagnostopoulos PV, Goldstein S, Sabbah HN, Saavedra F. Chronic monotherapy with Carvediol attenuates LV remodeling in dogs with moderate heart failure. Ανακοίνωση - 2000 Meeting of the American Heart Association, New Orleans, November 2000
23. Saavedra FW, Tunin R, Mishima T, Suzuki G, Chaudhry PA, Anagnostopoulos PV, Paolucci N, Sabbah HN, Kass DA. Reverse remodeling and enhanced adrenergic reserve from a passive external ventricular support in experimental dilated heart failure. Ανακοίνωση - 2000 Meeting of the American Heart Association, New Orleans, LZ, November 2000
24. Sabbah HN, Mishima T, Suzuki G, Nass O, Chaudhry PA, Anagnostopoulos PV, Chandler MP, Biesiadecki BJ, Blackburn B, Wolff A, Stanley WC. Ranolazine, a partial fatty acid oxidation inhibitor improves left ventricular function in dogs with heart failure but not in normals. Ανακοίνωση - 2000 Meeting of the American Heart Association, New Orleans, LZ, November 2000
25. Suzuki G, Mishima T, Sharov VG, Chaudhry PA, Anagnostopoulos PV, Nair H, Nass O, Goldstein S, Sabbah HN. Eposartan, a selective AT1-receptor antagonist improves left ventricular ejection fraction and prevents chamber dilation in dogs with heart failure. Ανακοίνωση - 2000 Meeting of the American Heart Association, New Orleans, LZ, November 2000
26. Anagnostopoulos PV, Shepard AD, Pipinos II, Raman SBK, Chaudhry PA, Mishima T, Morita H. Analysis of coagulation changes after supraceliac aortic crossclamping using thromboelastography. Ανακοίνωση - 2000 Meeting of the Association for Academic Surgery, Tampa, FLA, November 2000.
27. Pipinos II, Denson T, Shepard AD, Anagnostopoulos PV, Katsamouris A, Boska MD. The mitochondriopathy of claudication is produced by peripheral arterial disease and not associated comorbidities. Ανακοίνωση - 2000 Meeting of the Association for Academic Surgery, Tampa, FLA, November 2000
28. Anagnostopoulos PV, Shepard AD, Pipinos II, Raman SBK, Chaudhry PA, Mishima T. Supraceliac aortic crossclamping is associated with consumptive coagulopathy and not primary fibrinolysis. Ανακοίνωση - 2000 Meeting of the Midwestern Vascular Society, Scottsdale, AZ, November 2000.
29. Anagnostopoulos PV, Shepard AD, Pipinos II, Nypaver TJ, Cho JS, Reddy DJ. Factors affecting outcome in suprarenal abdominal aortic aneurysm repair. Ανακοίνωση - 2000 Meeting of the Western Surgical Association, Laguna Niguel, CA, November 2000
30. Anagnostopoulos PV, Shepard AD, Pipinos II, Nypaver TJ, Cho JS, Reddy DJ. Factors affecting outcome in suprarenal abdominal aortic aneurysm repair. Ανακοίνωση - Detroit Surgical Association, Detroit, MI, December 2000
31. Anagnostopoulos PV, Shepard AD. Hemostatic alterations after thoracoabdominal aneurysm repair. Ανακοίνωση - Grand Round presentation at the Department of Surgery, Henry Ford Hospital, Detroit, MI, December 2000.
32. Anagnostopoulos PV, Shepard AD, Pipinos II, Raman SBK, Chaudhry PA, Mishima T. Supraceliac aortic crossclamping is associated with consumptive coagulopathy and not primary fibrinolysis. Ανακοίνωση Detroit Surgical Association, Detroit, MI, March 2001.
33. Pipinos II, Shepard AD, Anagnostopoulos PV, Todor A, Sharov VG, Sabah, HN. Abnormal respiration in skeletal muscle mitochondria of patients with peripheral arterial disease. Ανακοίνωση - "Mitochondria 2001" meeting of the Mitochondrial Medicine Society, The Mitochondrial Research Society, and the United Mitochondrial Disease Foundation, San Diego, CA, March 2001



34. Anagnostopoulos PV, Shepard AD, Pipinos II, Raman SBK, Chaudhry PA, Mishima T. Supraceliac aortic crossclamping is associated with consumptive coagulopathy and not primary fibrinolysis. Ανακοίνωση - 48<sup>th</sup> Annual Resident Surgeons Competition of the Annual Meeting of the Michigan Chapter of the American College of Surgeons, Dearborn, MI, May 2001
35. Pipinos II, Sharov VG, Todor A, Anagnostopoulos PV, Sabah HN, Shepard AD. Abnormal respiration in skeletal muscle mitochondria of patients with peripheral arterial disease. Ανακοίνωση - 35th Annual Meeting of the Association for Academic Surgery, Milwaukee, WI, November 2001
36. Pandurangi K, Anagnostopoulos PV, Raman SBK, Pipinos II, Shepard AD. Coagulation activation after supraceliac aortic cross clamping is not due to cytokine release. Ανακοίνωση - 35th annual Meeting of the Association of Academic Surgery, Milwaukee, WI. November 2001
37. Pandurangi K, Anagnostopoulos PV, Pipinos II, Shepard AD. Hemostatic alterations with supraceliac aortic crossclamping. Ανακοίνωση - Grand Round presentation at the Department of Surgery, Henry Ford Hospital, Detroit, MI, December 2001.
38. Anagnostopoulos PV, Drosos GE, Shepard AD, Toumpoulis IK, Niokou D, Tsatsoulis A, Katritsis DG, Anagnostopoulos CE. Temporary adrenal dysfunction with descending thoracic aortic occlusion. Ανακοίνωση - 49<sup>th</sup> Annual Resident Surgeons Competition of the Annual Meeting of the Michigan Chapter of the American College of Surgeons, Bellaire, MI, May 2002
39. Anagnostopoulos PV, Drosos GE, Shepard AD, Toumpoulis IK, Niokou D, Tsatsoulis A, Katritsis DG, Anagnostopoulos CE. Temporary adrenal dysfunction with descending thoracic aortic occlusion. Ανακοίνωση - 14<sup>th</sup> Annual Meeting of Mediterranean Association of Cardiology and Cardiac Surgery, Rhodes, Greece, October 2002

