



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Η ΟΞΕΙΑ ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΤΩΝ ΦΛΕΒΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ
ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΟΡΘΟΔΡΟΜΗΣ ΚΑΡΔΙΟΠΛΗΓΙΑΣ
ΔΙΑ ΑΥΤΩΝ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗΣ**

**ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΟΥΚΗΣ
ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Η ΟΞΕΙΑ ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΤΩΝ ΦΛΕΒΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ
ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΟΡΘΟΔΡΟΜΗΣ ΚΑΡΔΙΟΠΛΗΓΙΑΣ
ΔΙΑ ΑΥΤΩΝ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗΣ**

**ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΟΥΚΗΣ
ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)

Ημερομηνία αίτησης του κ. Κούκη Ιωάννη: 23-9-2008

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 653^α/3-2-2009

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Παπαδόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Αρναούτογλου Ελένη, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ματσάγκα Μιλτιάδη, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 21-9-2009

«Η οξεία βλάβη του ενδοθηλίου των φλεβικών μοσχευμάτων που προκαλείται από τη χορήγηση ορθόδρομης καρδιοπληγίας δια αυτών σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης»

Ημερομηνία 1^{ης} Ανασυγκρότησης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής 718^α/12-7-2011

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Αποστολάκης Ευστράτιος, Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Παπαδόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αρναούτογλου Ελένη, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία 2^{ης} Ανασυγκρότησης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής 763^α/10-4-2014

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Αποστολάκης Ευστράτιος, Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Παπαδόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Συμινελάκης Σταύρος Αναπληρωτής Καθηγητής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 859/21-6-2018

Αποστολάκης Ευστράτιος

Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Παπαδόπουλος Γεώργιος	Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Γούσια Άννα	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κατσούρας Χρήστος	Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Συμινελάκης Σταύρος	Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Πέτρου Αναστάσιος	Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τζίμας Πέτρος	Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 13-9-2018

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής

Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΤΟΠΟΥΛΟΥ



Αφιερώνεται στη Σύζυγό μου Χριστίνα Τρικκαλινού – Κούκη

Και στα παιδιά μου Κλειώ και Γιώργο

Για την αγάπη και την υπομονή τους

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η επέμβαση Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο και αναπόσπαστο τμήμα της σύγχρονης Καρδιοχειρουργικής πρακτικής. Από το Μάιο του 1960, οπότε ο Robert H. Goetz και η ομάδα του πραγματοποίησαν την πρώτη επιτυχημένη επέμβαση επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου, μέχρι σήμερα, εκατομμύρια ασθενείς με στεφανιαία νόσο έχουν ωφεληθεί από την πραγματοποίηση Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.

Η επέμβαση πραγματοποιείται με χρήση αρτηριακών μοσχευμάτων, *in situ* ή ελεύθερων, καθώς και φλεβικών μοσχευμάτων. Αποτελεί κοινή παραδοχή ότι η αναστόμωση της Αριστερής Έσω Θωρακικής αρτηρίας στον Πρόσθιο Κατιόντα κλάδο της Αριστερής Στεφανιαίας αρτηρίας έχει σχεδόν απεριόριστη διάρκεια ζωής και αποτελεί μια από τις σημαντικότερες συνεισφορές της Καρδιοχειρουργικής στη σύγχρονη κοινωνία. Αντίθετα, τα φλεβικά μοσχεύματα, αν και χρησιμοποιούνται ευρέως, εξακολουθούν να έχουν περιορισμένη διάρκεια ζωής.

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή προσπαθεί να συνεισφέρει στην εξήγηση και πιθανώς στην αντιμετώπιση του προβλήματος της περιορισμένης χρονικά βατότητας των φλεβικών μοσχευμάτων. Διερευνά την οξεία βλάβη που προκαλεί στο ενδοθήλιο του φλεβικού μοσχεύματος το καρδιοπληγικό διάλυμα συντήρησης όταν χορηγείται ορθόδρομα διά των φλεβικών μοσχευμάτων. Η βλάβη αυτή μπορεί να οδηγήσει στο μέλλον στην ανάπτυξη της αθηρωματικής νόσου των φλεβικών μοσχευμάτων και στη συνέχεια στη στένωση ή στην απόφραξή τους.

Το πειραματικό σκέλος πραγματοποιήθηκε στην Καρδιοχειρουργική κλινική του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» και η Παθολογοανατομική εξέταση των δειγμάτων έγινε στο Παθολογοανατομικό εργαστήριο του ίδιου Νοσηλευτικού Ιδρύματος.

Τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάστηκαν στο 21^ο Συνέδριο του European Association of Cardiothoracic Surgery (EACTS) το Σεπτέμβριο του 2007 στη Γενεύη της Ελβετίας.

Η μελέτη έχει βραβευθεί με το βραβείο καλύτερης ανακοίνωσης στο 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργών Θώρακος – Καρδιάς - Αγγείων στην Αθήνα το 2010

Τα τελικά αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν στο αναγνωρισμένο διεθνές Ιατρικό περιοδικό Journal of Thoracic Disease τον Ιούλιο του 2018.

Κατά τη διάρκεια εκπόνησης της Διατριβής είχα την αμέριστη συμβουλευτική υποστήριξη των Καθηγητών Γεώργιου Παπαδόπουλου (αρχικού επιβλέποντος) και Ευστράτιου Αποστολάκη (τελικού επιβλέποντος), όπως και του Αν. Καθηγητή Σταύρου Συμινελάκη. Τους ευχαριστώ θερμά.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	ΣΕΛΙΔΑ
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΑΝΑΤΟΜΙΑ – ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ – ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΦΛΕΒΩΝ	11
ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΦΛΕΒΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ	17
1. Παθογένεση	17
1.1 Θρόμβωση	17
1.2 Υπερπλασία του έσω χιτώνα	21
1.2.1 Παράγοντες που ευθύνονται για την υπερπλασία του φλεβικού ενδοθηλίου	23
Α. Αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF)	23
Β. Αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (bFGF)	25
Γ. Αυξητικός παράγοντας των ενδοθηλιακών κυττάρων (PD-ECGF)	25
Δ. Αυξητικός παράγοντας β (TGF – β)	25
1.2.2 Μηχανισμός υπερπλασίας του έσω χιτώνα των φλεβικών μοσχευμάτων	26
1.3 Αθηροσκλήρωση	31
2. Προδιαθεσικοί παράγοντες της νόσου των φλεβικών μοσχευμάτων	37
2.1 Επιβεβαιωμένοι παράγοντες	37
2.1.1 Διάμετρος φλεβικού μοσχεύματος	37
2.1.2 Αρτηρία – στόχος	37
2.1.3 Βαρύτητα στένωσης στεφανιαίας αρτηρίας – στόχου	38
2.1.4 Προετοιμασία του φλεβικού μοσχεύματος	39

2.2 Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες	40
2.2.1 Κάπνισμα	40
2.2.2 Υπερλιπιδαιμία	41
2.2.3 Υπέρταση	42
2.2.4 Σακχαρώδης διαβήτης	43
2.2.5 Φύλο	43
2.3 Νεότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες	44
2.3.1 Λιποπρωτεΐνη α	44
2.3.2 Ομοκυστεΐνη	45
2.3.3 Ινωδογόνο	46
2.3.4 Ουρικό οξύ	46
2.3.5 C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)	47
2.3.6 Ενδοθηλίνη 1	47
2.3.7 Αγγειοτενσίνη II	48
2.3.8 Οξείδιο του αζώτου και Προστακυκλίνη	48
3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	49
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	51
ΥΛΙΚΟ, ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	51
1. Ασθενείς και συλλογή στοιχείων	51
2. Επέμβαση	53
2.1 Προετοιμασία των φλεβικών δειγμάτων	54
2.2 Εκτίμηση του φλεβικού ενδοθηλίου και ιστολογική εξέταση	55
2.3 Ανοσοϊστοχημεία	56
3. Στατιστική ανάλυση	57

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	59
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	65
1. Συζήτηση	65
2. Συμπεράσματα	73
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	75
ABSTRACT	77
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	79

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Μείζων Σαφηνής φλέβα αποτελεί το πλέον συχνά χρησιμοποιούμενο μόσχευμα στη καθημερινή πρακτική σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Η πρώτη εμφύτευση φλεβικού μοσχεύματος για την πραγματοποίηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης που πραγματοποιήθηκε από τον Garrett το Μάιο του 1967 (1) και η συνακόλουθη πρωτοποριακή μελέτη και περιγραφή από τον Favalaro (2) εισήγαγαν τη χειρουργική επαναιμάτωση ως ένα αποτελεσματικό όπλο στην αντιμετώπιση της ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Η σημαντική αυτή πρόοδος στη χειρουργική πρακτική αποτέλεσε έκτοτε μία αποτελεσματική θεραπεία της στηθάγχης καθώς και ένα μέσο σημαντικής αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο. (3,4) Παρά τη σύγχρονη τάση για πλήρη αρτηριακή επαναιμάτωση του μυοκαρδίου, τα φλεβικά μοσχεύματα εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται ευρέως και αποτελούν πάντα μια πρόσφορη και αξιόπιστη λύση.

Ωστόσο, αμέσως μετά από την κατανόηση του σημαντικού οφέλους που προσφέρει η αορτοστεφανιαία παράκαμψη με χρήση φλεβικών μοσχευμάτων ακολούθησε η παραδοχή της παρηγορικής φύσης της επέμβασης, λόγω της επιταχυνόμενης διαδικασίας αθηρωμάτωσης των φλεβικών μοσχευμάτων. Κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την επαναιμάτωση αποφράσσεται έως και το 15% των φλεβικών μοσχευμάτων. Μεταξύ πρώτου και έκτου έτους, το ποσοστό απόφραξης είναι 1% - 2% ανά έτος και μεταξύ του έκτου και του δέκατου έτους είναι 4% ανά έτος. Δέκα έτη μετά την επέμβαση επαναιμάτωσης, μόνο το 60% των φλεβικών μοσχευμάτων είναι βατά και μόνο το 50% αυτών δεν παρουσιάζουν σημαντική στένωση. (5,6,7) Επιπροσθέτως, η αθηρωματική νόσος των αρτηριών που επαναιματώνονται παρουσιάζει και αυτή πρόοδο περίπου στο 5% των ασθενών ανά έτος. (8,9)

Η ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου στα φλεβικά μοσχεύματα σε συνδυασμο με την πρόοδο της αθηρωματικής νόσου στις στεφανιαίες αρτηρίες οδηγεί σε επανεμφάνιση της στηθάγχης ή των ισοδυνάμων της στο 20% των ασθενών κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου μετά την επαναιμάτωση και σε 4% των ασθενών ανά έτος για τα επόμενα πέντε χρόνια. Εκ νέου επαναιμάτωση, είτε χειρουργική είτε διαδερμική

απαιτείται σε περίπου 4% των χειρουργημένων ασθενών στην πενταετία, σε 19% στην δεκαετία και στο 31% των ασθενών 12 έτη μετά την αρχική επέμβαση. (10) Η επανεπέμβαση έχει σημαντικά υψηλότερη θνητότητα (3% - 7%) σε σχέση με την αρχική επέμβαση και υψηλότερο κίνδυνο περιεγχειρητικού εμφράγματος (4% - 11,5%). Παράλληλα, η επανεπέμβαση σχετίζεται με μη πλήρη απαλλαγή από τα συμπτώματα στηθάγχης και με ελάττωση της βατότητας των φλεβικών μοσχευμάτων σε σχέση με την αρχική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. (11) Ο αριθμός των ασθενών που υφίστανται δεύτερη και τρίτη επέμβαση επαναιμάτωσης αυξάνει και το κλινικό όφελος μειώνεται.

Προκειμένου να αντιμετωπισθεί η αθηροσκληρωτική νόσος των φλεβικών μοσχευμάτων εφαρμόζονται ήδη διάφορες πρακτικές. Αυτές σχετίζονται με χειρισμούς κατά την παρασκευή της φλέβας καθώς και με υπολιπιδαιμικά και αντιαιμοπεταλιακά ή άλλα σκευάσματα με στόχο κυρίως τον περιορισμό των εκδηλώσεων της νόσου και όχι τη λύση του ίδιου του προβλήματος. Πιθανώς για το λόγο αυτό η νόσος των φλεβικών μοσχευμάτων παραμένει μια από τις πιο σημαντικές απώτερες επιπλοκές μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν μελετηθεί διάφοροι παράγοντες που μπορεί να συμβάλουν στη νόσο των φλεβικών μοσχευμάτων και συνακόλουθα στη χαμηλή βατότητά τους με την πάροδο του χρόνου. (12,13,14,15,16)

Κατά τη διάρκεια της επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και μετά την ολοκλήρωση της κάθε περιφερικής αναστόμωσης φλεβικού μοσχεύματος με τη στεφανιαία αρτηρία - στόχο, πολλοί χειρουργοί χορηγούν ορθόδρομα καρδιοπληγία δια των φλεβικών μοσχευμάτων. Αυτό συμβαίνει συχνότερα σε στεφανιαίες αρτηρίες με υφολική στένωση ή απόφραξη επειδή πιστεύεται ότι το διάλυμα της καρδιοπληγίας που χορηγείται ορθόδρομα στην αορτική ρίζα δεν μπορεί να φτάσει στις περιοχές που αρδεύουν αυτές οι αρτηρίες ή ότι η καρδιοπληγία που χορηγείται παλίνδρομα δια του στεφανιαίου κόλπου δεν επαρκεί για να προστατέψει επαρκώς τις ως άνω περιοχές.

Με την παρούσα μελέτη προτείνεται το διάλυμα της καρδιοπροστασίας σαν ένας σημαντικός δυνητικός παράγοντας που μπορεί να συμβάλλει στην ενδοθηλιακή βλάβη των φλεβικών μοσχευμάτων και κατ' επέκταση στην ανάπτυξη της αθηρωματικής νόσου

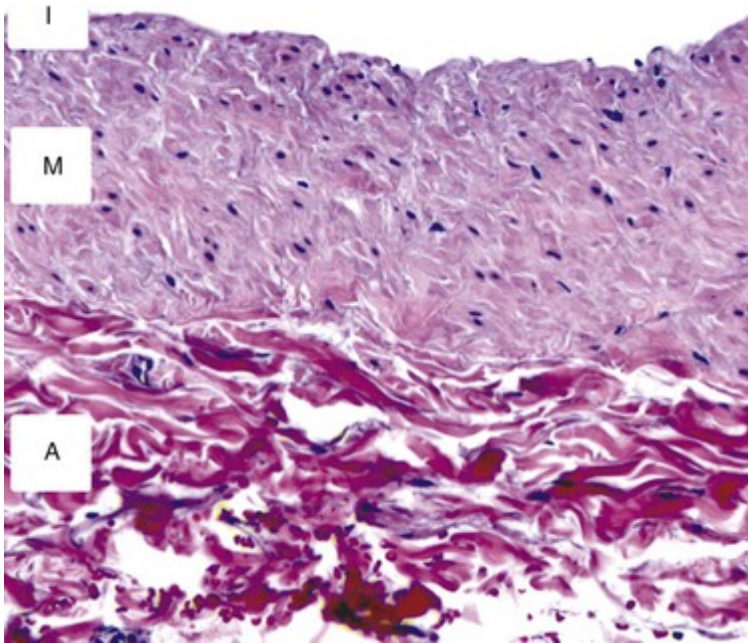
των φλεβικών μοσχευμάτων. Το διάλυμα που χορηγείται είτε ορθόδρομα είτε παλίνδρομα για την προστασία του μυοκαρδίου καθ' όλη τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής είναι πιθανό να προκαλεί οξεία βλάβη στο ενδοθήλιο των φλεβικών μοσχευμάτων. Το πρόβλημα ενδέχεται να είναι εντονότερο όταν τα φλεβικά μοσχεύματα χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση ορθόδρομης καρδιοπληγίας μετά το πέρας της κάθε περιφερικής αναστόμωσης.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει εάν το διάλυμα της καρδιοπληγίας προκαλεί οξεία βλάβη στο ενδοθήλιο του φλεβικού μοσχεύματος όταν χορηγείται ορθόδρομα διά αυτού. Η βλάβη αυτή πιθανόν να έχει τους χαρακτήρες εκείνους που θα οδηγήσουν σε απώτερο χρόνο σε ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου στο φλεβικό μόσχευμα.

ΑΝΑΤΟΜΙΑ – ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ – ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΦΛΕΒΩΝ

Το τοίχωμα των φλεβών αποτελείται από τρεις ανατομικές στοιβάδες, τον έσω, τον μέσο και τον έξω χιτώνα. Ο έσω χιτώνας περιλαμβάνει μία μονήρη στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων. Κάτω από αυτά ευρίσκεται μία διάτρητη βασική μεμβράνη, ένα υποενδοθηλιακό πλέγμα γλυκοπρωτεϊνών και στοιχείων συνδετικού ιστού καθώς και τυχαία ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο μέσος χιτώνας αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες. Αυτές διατάσσονται σε δύο στοιβάδες, επί τα έσω επιμήκως και επί τα έξω κυκλωτερώς οι οποίες διαπλέκονται με ίνες κολλαγόνου και ελαστικές ίνες, που αποτελούν το εξωκυττάριο πλέγμα (Extracellular matrix – ECM). Οι ελαστικές ίνες του εξωκυττάριου πλέγματος διατάσσονται κυρίως επιμήκως.

Ο έξω χιτώνας αποτελεί το εξωτερικό περίβλημα του φλεβικού τοιχώματος. Είναι συνήθως παχύτερος από τον μέσο χιτώνα και συντίθεται από ένα χαλαρά διαπλεκόμενο δίκτυο δεσμίδων κολλαγόνου που διατάσσονται επιμήκως καθώς και από διάσπαρτους ινοβλάστες. (17) Δια μέσου των δεσμίδων κολλαγόνου και των ινοβλαστών διέρχονται τα τροφοφόρα αγγεία των φλεβών (vasa vasorum). Τα τροφοφόρα αγγεία σχηματίζουν ένα αναστομωτικό δίκτυο δομημένο κατά τέτοιον τρόπο ώστε να παρέχει αντοχή σε ενδεχόμενη ισχαιμική βλάβη στην περίπτωση που συμβεί δυσλειτουργία των τροφοφόρων αγγείων σε τοπικό επίπεδο. (18,19) Σποραδικά, λείες μυϊκές ίνες που διατάσσονται κυκλωτερώς ή επιμήκως μπορούν να εμφανίζονται στον έξω χιτώνα σε θέσεις πλησίον του μέσου. (20)



Ιστολογική εικόνα φυσιολογικής μείζονος σαφηνούς φλέβας σε διατομή. Ο έσω χιτώνας [intima (I)] αποτελείται από μία μονήρη στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων και μία λεπτή βασική μεμβράνη. Ο μέσος χιτώνας [media (M)] αποτελείται από λεία μυϊκά κύτταρα που περιβάλλονται από το εξωκυττάριο πλέγμα. Ο έξω χιτώνας [adventitia (A)] είναι ένα χαλαρό δίκτυο από εξωκυττάριο πλέγμα, στο οποίο κυριαρχεί το κολλαγόνο, και σποραδικά φλεγμονώδη κύτταρα και ινοβλάστες

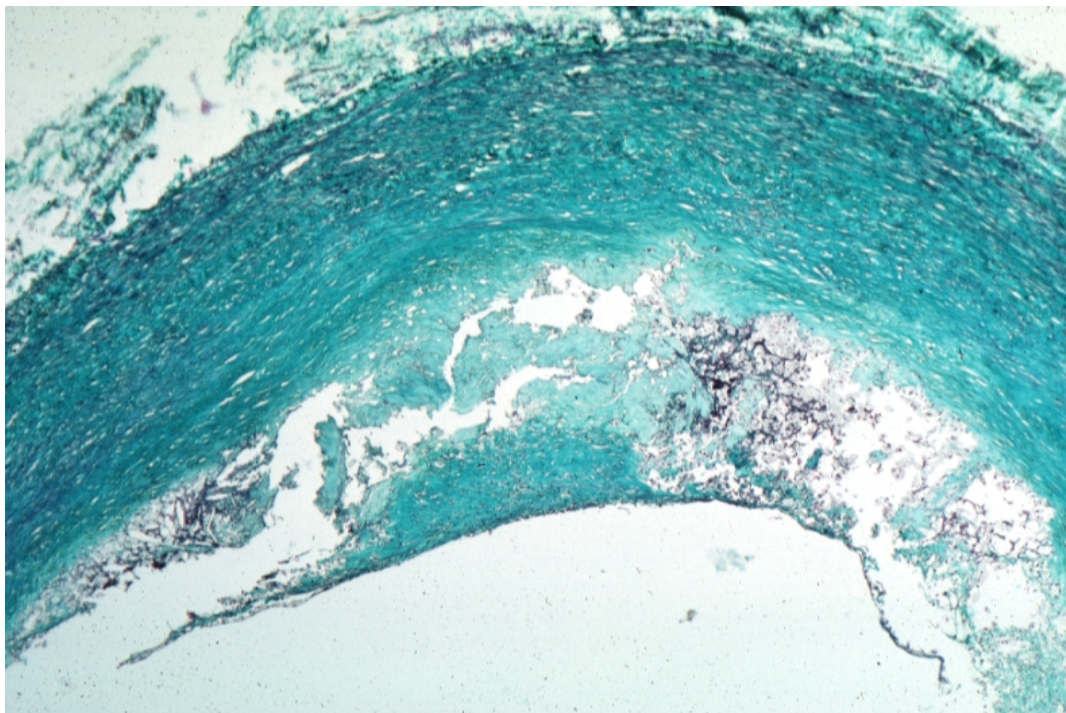
Η αλληλεπίδραση μεταξύ των λείων μυϊκών ινών και του εξωκυττάριου πλέγματος διατηρεί τις λείες μυϊκές ίνες του φλεβικού τοιχώματος σε ηρεμία. Ο αυξητικός παράγοντας β (TGF – β), η ηπαρίνη και άλλα μόρια που προσομοιάζουν στην ηπαρίνη θεωρούνται ότι συμμετέχουν στη διατήρηση της κατάστασης ηρεμίας των λείων μυϊκών ινών εμποδίζοντας τον πολλαπλασιασμό των μυϊκών κυττάρων και τη μετανάστευσή τους. (21,22) Η ηπαρίνη μπορεί να δεσμεύσει τον βασικό αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών (basic fibroblast growth factor – bFGF) και να εξουδετερώσει τη μιτογόνα επίδρασή του στις λείες μυϊκές ίνες των φλεβών. (23) Ο αυξητικός παράγοντας β (TGF-β) επίσης αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων του φλεβικού τοιχώματος και σταθεροποιεί το εξωκυτταρικό πλέγμα. Το αντίτιμο σε αυτό είναι η περιορισμένη ελαστικότητα των λείων μυϊκών ινών των φλεβών. (24)

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι επίπεδα πολυγωνικά κύτταρα με μεγάλο πυρήνα, κεντρικά τοποθετημένο που περιβάλλεται από λεπτό κυτταρόπλασμα με τα συνήθη οργανίδια και μεγάλο αριθμό από πλασμαλειαμιατικά κυστίδια. (20) Έχουν σημαντική συμβολή στη διατήρηση της ακεραιότητας και λειτουργικότητας του φλεβικού τοιχώματος. Συνθέτουν συγκεκριμένες αγγειοδραστικές ουσίες που βοηθούν στις φυσιολογικές λειτουργίες της ενδοθηλιακής στοιβάδας. Η υγιής φλεβική ενδοθηλιακή στοιβάδα εκκρίνει συνεχώς προστακυκλίνη (PGI₂) και συμπληρωματικό χαλαρωτικό παράγοντα του ενδοθηλίου (25) που είναι ταυτόσημος με το οξειδίο του αζώτου (NO).(26,27) Η ενδοθηλιακή παραγωγή του οξειδίου του αζώτου παίζει σημαντικό ρόλο στην υγεία του αγγειακού τοιχώματος.(28) Το νιτρικό οξύ είναι σημαντικός ρυθμιστής του αγγειοκινητικού τόνου. Η παρουσία ενός υγιούς και λειτουργικού ενδοθηλίου έχει σαν αποτέλεσμα την απρόσκοπτη σύνθεση οξειδίου του αζώτου που σε συνδυασμό με την προσταγλανδίνη 2 αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, την προσκόλληση και τη συσσώρευσή τους,(29) ενέργειες που αποτελούν τα αρχικά στάδια της υπερπλασίας του έσω χιτώνα.

Το οξειδίο του αζώτου εμφανίζει επίσης αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες όπως είναι η αναστολή της έκκρισης των κυτοκινών και της έκφρασης μορίων συγκόλλησης ((intracellular adhesion molecule [ICAM]-1, vascular cell adhesion molecule [VCAM]-1). (30) Η αυξημένη υδροστατική πίεση στο φλεβικό τοίχωμα αυξάνει την παραγωγή οξειδίου του αζώτου διά της συνθάσης του νιτρικού οξέος που εκκρίνεται από το ενδοθήλιο. (e-NOS) (31) Είναι πιθανό τα μοσχεύματα της έσω θωρακικής αρτηρίας να έχουν καλύτερη συμπεριφορά από τα φλεβικά μοσχεύματα ακριβώς επειδή έχουν καλά διατηρημένο ενδοθήλιο και έτσι παρουσιάζουν καλύτερο μεταβολισμό του οξειδίου του αζώτου σε σχέση με τα φλεβικά μοσχεύματα που τοποθετούνται στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας. (32) Τα μοσχεύματα της έσω θωρακικής αρτηρίας έχουν επίσης μεγαλύτερη ευαισθησία σε ενεργοποιητές της παραγωγής νιτρικού οξέος, όπως είναι η ακετυλχολίνη, η βραδυκίνη, η ισταμίνη, η προστακυκλίνη και η υδροστατική τοιχωματική πίεση.(33) Αυτό έχει θετική επίδραση στον αγγειακό τόνο.

Το οξύδιο του αζώτου προστατεύει παρακείμενου κυτταρικούς σχηματισμούς, όπως είναι οι λείες μυϊκές ίνες, από αγγειοδραστικές ουσίες που προκαλούν επαναστένωση των μοσχευμάτων της έσω θωρακικής αρτηρίας από τα αιμοπετάλια. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν την ενδοθηλίνη 1 (endothelin-1) που είναι ένα ικανό αγγειοσυσπαστικό πεπτίδιο και προκαλεί σύσπαση των λείων μυϊκών ινών του φλεβικού τοιχώματος,(34,35) αλλά δεν επηρεάζει ιδιαίτερα το τοίχωμα των αρτηριών. (36) Ο προστατευτικός ρόλος που ασκεί το οξύδιο του αζώτου στο μόσχευμα της έσω θωρακικής αρτηρίας, σε σχέση με το φλεβικό μόσχευμα, έχει προταθεί ως πιθανός μηχανισμός που εξηγεί το χαμηλό ποσοστό επαναστένωσης των μοσχευμάτων της έσω θωρακικής αρτηρίας. (37)

Οι συνδέσεις ανάμεσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα θεωρούνται πιο διαπερατές στη φλεβική από αυτές της αρτηριακής κυκλοφορίας. Η επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων προς την πλευρά του αυλού της φλέβας περιέχει πολυάριθμες μικρολάχνες. Μικρότερος αριθμός κυτταροπλασματικών προσεκβολών διαπερνούν το υπενδοθηλιακό πλέγμα. Τα λεία μυϊκά κύτταρα περιέχουν ίνες με πυκνό σώμα, εμφανή υποεπιφανειακά κυστίδια και τα συνήθη οργανίδια. Οι φλέβες είναι ευένδοτες αρκετά περισσότερο από τη συνήθη κλίμακα των φλεβικών πιέσεων αλλά είναι σχετικά μη ευένδοτες όταν εκτεθούν σε αρτηριακές πιέσεις. (38) Σε διάφορες μελέτες στο παρελθόν (38,39) έχει αποδειχθεί ότι οι φλέβες όταν εκτεθούν στις συνήθεις αρτηριακές πιέσεις γίνονται ανένδοτες και δεν σφύζουν. Η διαφοροποιημένη γεωμετρία σε συνδυασμό με τη διάταση που υφίστανται τα φλεβικά μοσχεύματα όταν το τοποθετηθούν στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολές των προτύπων ροής διά των φλεβικών μοσχευμάτων και να οδηγήσει τελικά στην ενδοθηλιακή υπερπλασία και στη αθηρωματική νόσο των μοσχευμάτων. (39,40,41,42).



Μείζων σαφηνής φλέβα, μόσχευμα Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Αθηρωμάτωση του μοσχεύματος: μεγάλη αθηρωματική πλάκα με νεκρωτικά αφρώδη κύτταρα και αιμορραγία που παρουσιάζει διάβρωση του πεπαχυσμένου έσω χιτώνα, 39 μήνες μετά την επέμβαση

Οι φλέβες εμφανίζουν υψηλή δραστηριότητα της γαλακτικής δευδρογενάσης ενώ οι συγκεντρώσεις άλλων οξειδωτικών ενζύμων είναι χαμηλές. Επιπροσθέτως, το διαφορετικό μεταβολικό προφίλ και ιστικό περιεχόμενο του φλεβικού και του αρτηριακού τοιχώματος μπορεί να εξηγήσει τις διακριτές διαφορές στον τρόπο συγκέντρωσης και εναπόθεσης λιπιδίων στα ενδοθήλια των αρτηριών και των φλεβών.

Η ολική συγκέντρωση πρωτεϊνών στα τοιχώματα αρτηριών και φλεβών είναι η ίδια. Οι φλέβες όμως έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση κολλαγόνου. Η ολική συγκέντρωση γλυκοσαμινογλυκανών στις σαφηνείς φλέβες και τις έσω μαστικές αρτηρίες είναι επίσης ίδια. Ωστόσο, το κύριο συστατικό στις έσω μαστικές αρτηρίες είναι η θειική ηπαρίνη ενώ στη σαφήνη φλέβα ή κυρίαρχη γλυκοζαμινογλυκάνη είναι η θειική δερματάνη. (43) Παράλληλα με τις ανωτέρω δομικές και βιοχημικές διαφοροποιήσεις, διαφορές παρατηρούνται και στη αγγειοκινητική λειτουργία των σαφηνών φλεβών συγκριτικά με τις έσω μαστικές αρτηρίες. Η αντίδραση χάλασης που προκαλείται στη σαφήνη φλέβα από τη δράση του οξειδίου του αζώτου και της προστακυκλίνης είναι μικρότερη από

αυτήν της έσω μαστικής αρτηρίας και η μέγιστη δύναμη συστολής είναι σημαντικά μεγαλύτερη. Παράλληλα, η τοπική δράση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης που μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II και ελαττώνει την βραδυκινίνη είναι μεγαλύτερη στη μείζονα σαφηνή φλέβα σε σχέση με την έσω μαστική αρτηρία. Η βραδυκινίνη είναι ένας δυναμικός ρυθμιστής της παραγωγής του οξειδίου του αζώτου. (44).

Η σαφηνής φλέβα μπορεί να εμφανίζει διάφορες προυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις που κλιμακώνονται από απλή πάχυνση του τοιχώματος έως μεταφλεβιτιδικές μεταβολές και κίρσοειδείς ανευρύνσεις κατά τη χρονική στιγμή της λήψης των φλεβικών μοσχευμάτων. (45) Ποσοστό μεταξύ 2% και 5% αυτών των φλεβών δε δύναται να χρησιμοποιηθεί ως μοσχεύματα και το 12% αυτών που χρησιμοποιούνται τελικά έχουν άλλοτε άλλου βαθμού νόσο. (17) Οι φλέβες που νοσούν έχουν ποσοστό βατότητας ελαττωμένο κατά 50% σε σχέση με αυτές που δεν νοσούν. Η αιτιολογία των φλεβικών νόσων που παρατηρούνται στα μοσχεύματα κατά τη χρονική στιγμή της λήψης είναι πολυπαραγοντική. Δυστυχώς, επί του παρόντος, επί απουσίας σαφών μορφολογικών χαρακτηριστικών φλεβικής νόσου, δεν υπάρχει κάποιος προγνωστικός δείκτης που να διακρίνει με ασφάλεια τις φλέβες που έχουν φλεβική νόσο, ώστε να απορρίπτονται από μοσχεύματα στις επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. (45,46,47)

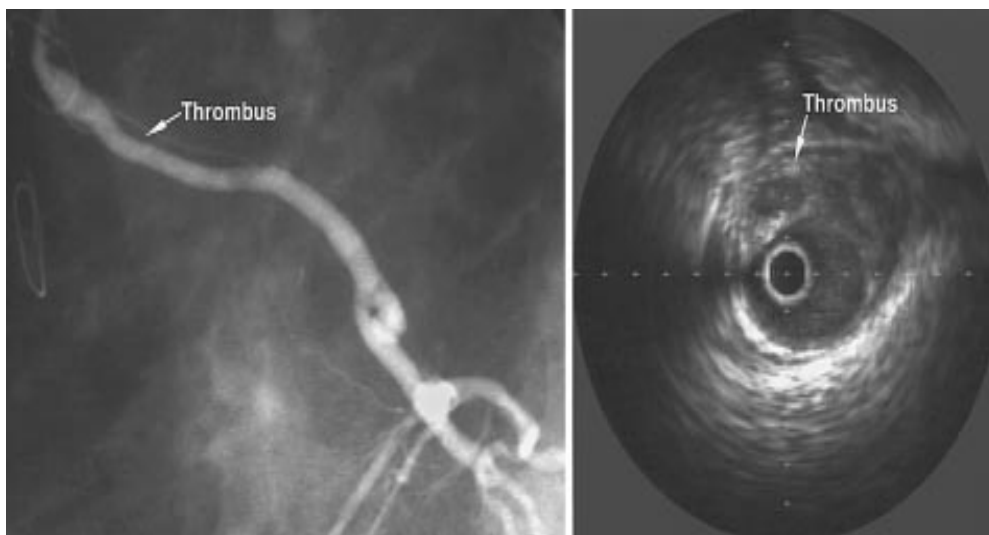
ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΦΛΕΒΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ

1. Παθογένεση

Η αθηρωματική νόσος των φλεβικών μοσχευμάτων περιλαμβάνει τρεις διακριτές διαδικασίες, την θρόμβωση, την υπερπλασία του έσω χιτώνα και την αθηροσκλήρωση. Οι διαδικασίες αυτές αν και αναπτύσσονται σε διαφορετικές χρονικές περιόδους αλληλεπικαλύπτονται παθοφυσιολογικά και συμβάλλουν στην εξέλιξη της νόσου.

1.1 Θρόμβωση

Ένα ποσοστό των φλεβικών μοσχευμάτων, μεταξύ 3% και 12% αποφράσσονται με ή χωρίς συμπτώματα κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα μετά από επέμβαση Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.(6,7) Σε αυτό το πρώιμο στάδιο ο κυρίαρχος μηχανισμός είναι η θρόμβωση των μοσχευμάτων.(47) Προκαλείται από συνδυασμό βλάβης στο τοίχωμα του μοσχεύματος, μεταβολών στη ρευστότητα του αίματος και μεταβολών στη ροή και περιγράφονται ως τριάδα του Virchow.



Αγγειογραφική εικόνα και εικόνα από ενδαγγειακό υπέρηχο που απεικονίζουν ενδαγγειακό θρόμβο σε πρόσφατα μοσχευμένες σαφηνείς φλέβες. (14)

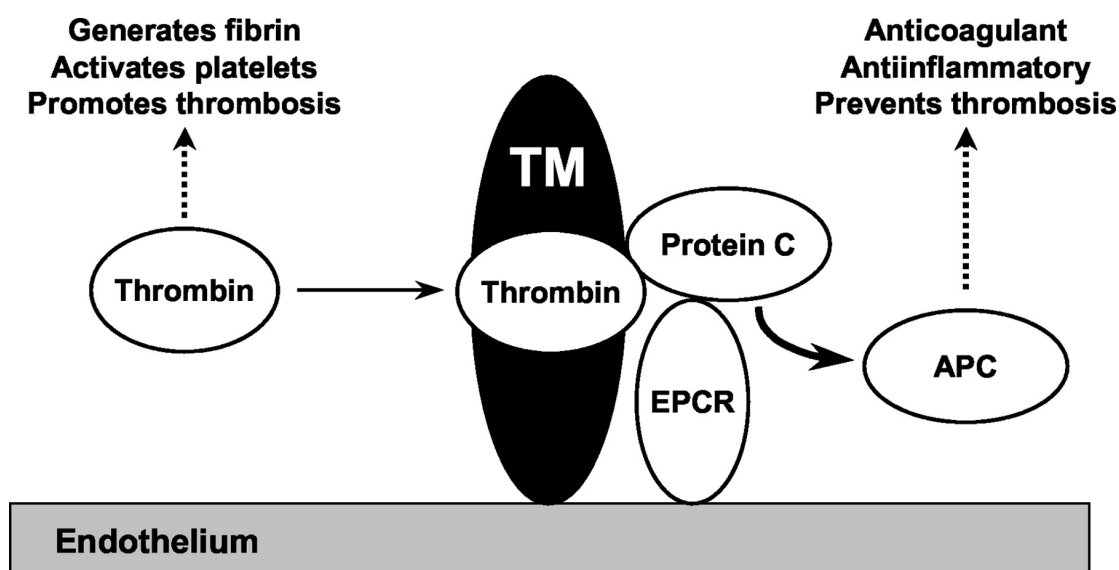
Η λήψη του φλεβικού μοσχεύματος, ακόμα και αν πραγματοποιείται υπό άριστες συνθήκες, σχετίζεται με εστιακές βλάβες του ενδοθηλίου της φλέβας. (48) Συγκεκριμένα, η υψηλή πίεση που εφαρμόζεται κατά τη διάταση του φλεβικού μοσχεύματος, αμέσως μετά την λήψη του και κατά το χρόνο της προετοιμασίας, του προκαλεί σημαντική απώλεια ενδοθηλιακών κυττάρων και βλάβη στο μέσο χιτώνα.(48)



Διάταση φλεβικού μοσχεύματος με φυσιολογικό ορό

Η απώλεια τοπικά της ενδοθηλιακής στοιβάδας οδηγεί σε συσσώρευση ινικής στην επιφάνεια του αυλού του φλεβικού μοσχεύματος, προσκόλληση αιμοπεταλίων και ουδετερόφιλων(49,50) και ελάττωση της παραγωγής του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου των ιστών (tissue plasminogen activator – tPA). (51) Η ενδοθηλιακή απώλεια ενεργοποιεί επίσης την εξωγενή διαδικασία της πήξης διά μέσου του ιστικού παράγοντα που παράγεται από το εκτεθειμένο υπενδοθήλιο. (49) Ο ιστικός παράγοντας παράγεται επίσης δύο ώρες μετά την έναρξη της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης στις επιφάνειες των ενδοθηλιακών κυττάρων που ενεργοποιούνται από τις κυτοκίνες της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. (49)

Η θρομβομοντουλίνη είναι μία σημαντική μεμβρανοδεσμευτική ρυθμιστική αντιθρομβωτική πρωτεΐνη που σχηματίζει σύμπλοκο 1:1 με την θρομβίνη και οδηγεί σε ενεργοποίηση ενός αντιπηκτικού μορίου της κυκλοφορίας, της πρωτεΐνης C. Η διαδικασία της λήψης του φλεβικού μοςχεύματος ενισχύει τη δράση της θρομβομοντουλίνης κατά 30% και αποτελεί έναν επιπλέον προπηκτικό παράγοντα.(52)



Η τοπική ενεργοποίηση της διαδικασίας της πήξης στο φλεβικό μόςχευμα, οδηγεί στην παραγωγή θρομβίνης. Όταν η θρομβομοντουλίνη χάνεται από την ενδοθηλιακή επιφάνεια του φλεβικού μοςχεύματος, η θρομβίνη προάγει τη θρόμβωση ενεργοποιώντας τα αιμοπετάλια και διασπώντας το ινωδογόνο για να σχηματίσει θρόμβους ινικής. Όταν συνδέεται με τη θρομβομοντουλίνη στην ενδοθηλιακή επιφάνεια η θρομβίνη καθίσταται ανίκανη να διασπάσει το ινωδογόνο ή να ενεργοποιήσει τα αιμοπετάλια αλλά αντίθετα λειτουργεί ως ενεργοποιητής της πρωτεΐνης C. Η ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C ενισχύεται περαιτέρω από τον ενδοθηλιακό υποδοχέα της πρωτεΐνης C. Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C [Activated protein C (APC)] λειτουργεί ως αναστολέας του σχηματισμού θρομβίνης και επίσης έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες

Επιπροσθέτως, οι ενδογενείς αντιθρομβωτικές ιδιότητες των φλεβών είναι ασθενείς συγκριτικά με αυτές των αρτηριών. Η θειική ηπαρίνη που είναι μία πρωτεογλυκάνη με αντιπηκτικές ιδιότητες εκφράζεται λιγότερο στον μέσο χιτώνα και στις πτωχά ανεπτυγμένες λείες μυικές ίνες των φλεβών συγκριτικά με τις αρτηρίες.(19) Η παραγωγή του οξειδίου του αζώτου (nitric oxide – NO) και της προστακυκλίνης, που αποτελούν ισχυρούς αναστολείς της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, είναι μικρότερη στις φλέβες από τις αρτηρίες και η παραγωγή του NO μειώνεται ακόμα περισσότερο στα φλεβικά μοσχεύματα όταν αναστομωθούν στη στεφανιαία κυκλοφορία (53).

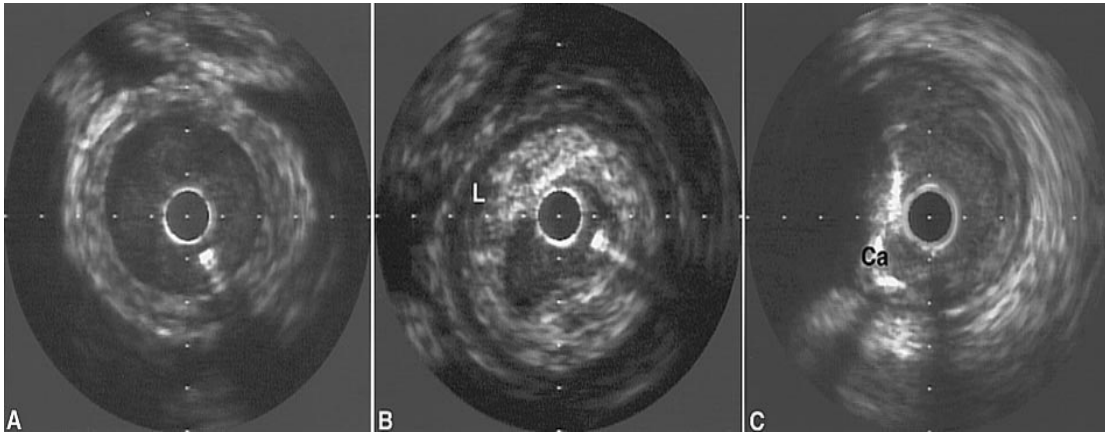
Τα φλεβικά μοσχεύματα έχουν μικρότερη τάση διάτμησης σε σχέση με τις αρτηρίες και αυτό οδηγεί σε ελάττωση της παραγωγής ουσιών που εξαρτώνται από την τάση διάτμησης, όπως είναι ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου των ιστών, το οξύδιο του αζώτου και η προστακυκλίνη. (54) Η επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης διαταράσσει την τοπική παραγωγή παραγόντων που ενισχύουν την αιμόσταση αλλά και τα επίπεδά τους στην κυκλοφορία. Παρατηρείται σημαντική αύξηση στο ινωδογόνο περιεγχειρητικά και αυτό επίσης ενισχύει την προθρομβωτική δράση. (55,56)

Η αυξημένη πιθανότητα πρώιμης απόφραξης των φλεβικών μοσχευμάτων λόγω της προθρομβωτικής δράσης μπορεί να ενισχυθεί περαιτέρω από τεχνικούς παράγοντες που ελαττώνουν τη ροή διά των φλεβικών μοσχευμάτων. Τέτοιοι παράγοντες μπορούν να είναι οι φλεβικές βαλβίδες, η στένωση στο σημείο της αναστόμωσης ή η αναστόμωση του μοσχεύματος εγγύς ενός αθηρωματικού τμήματος της στεφανιαίας αρτηρίας – στόχου. Επιπροσθέτως, οι σαφηνείς φλέβες όταν απογυμνώνονται από τους περιβάλλοντες ιστούς κατά τη διαδικασία λήψης τους είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες σε αγγειοσυσπαστικούς κυκλοφορούντες παράγοντες και ιδιαίτερα στην ενδοθηλίνη 1 (endothelin – 1), που αποτελεί τον πλέον ισχυρό ενδογενή αγγειοσυσπαστικό παράγοντα.(49) Η συγκέντρωση της ενδοθηλίνης 1 στην κυκλοφορία, παρουσιάζει μια σημαντική αρχική αύξηση που ακολουθείται από μία επιπλέον αύξηση μετά την έναρξη της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης.(57) Η συνακόλουθη αγγειοσύσπασση, λόγω της δράσης της ενδοθηλίνης 1 ελαττώνει περαιτέρω τη ροή διά των φλεβικών μοσχευμάτων και προάγει την στάση του αίματος και τη θρόμβωση. Στις μείζονες σαφηνείς φλέβες η

κυρίαρχη αγγειοκινητική αντίδραση στη θρομβίνη είναι η αγγειοσύσπαση γεγονός που έρχεται σε σαφή αντίθεση με την αγγειοχάλαση που προκαλείται από τη θρομβίνη στις έσω μαστικές αρτηρίες διαμέσου ενδοθηλιακών υποδοχέων. (58)

1.2 Υπερπλασία του έσω χιτώνα

Η υπερπλασία του έσω χιτώνα του φλεβικού μοσχεύματος ορίζεται ως η συσσώρευση λείων μυϊκών ινών και εξωκυττάριου πλέγματος στον έσω χιτώνα. Είναι η κύρια διεργασία της νόσου των φλεβικών μοσχευμάτων μετά τον πρώτο μήνα και έως ένα έτος από την επέμβαση επαναιμάτωσης. Η διήθηση του ενδοθηλίου από λείες μυϊκές ίνες και η συνακόλουθη υπερπλασία δεν παρατηρούνται συνήθως σε σαφηνείς φλέβες που έχουν άθικτο ενδοθήλιο και ευρίσκονται στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας. Ωστόσο, αρκετές σαφηνείς φλέβες παρουσιάζουν ήδη ήπια ίνωση του έσω ή του μέσου χιτώνα τη χρονική στιγμή που παρασκευάζονται για να χρησιμοποιηθούν για φλεβικά μοσχεύματα. (45,59) Οι σαφηνείς φλέβες όταν τοποθετούνται ως μοσχεύματα στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας, αναπτύσσουν σε μεγάλο ποσοστό περαιτέρω πάχυνση του έσω χιτώνα τους τις επόμενες 4 ως 6 εβδομάδες μετά την επέμβαση. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε περιορισμό του αυλού του φλεβικού μοσχεύματος έως και 25%. Η διαδικασία αυτή δεν προκαλεί από μόνη της σημαντική στένωση του αυλού. Αποτελεί όμως τη βάση για την ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου του φλεβικού μοσχεύματος στο μέλλον. Προς ενίσχυση της παραπάνω πρότασης έρχεται η θέση της Αμερικανικής καρδιολογικής εταιρείας (American Heart Association – AHA) που ορίζει τις εντοπισμένες θέσεις υπερπλασίας του έσω χιτώνα των στεφανιαίων αρτηριών ως περιοχές υποψήφιας για αθηροσκλήρυνση (atherosclerosis-prone regions)(60). Η εκτεταμένη υπερπλασία του έσω χιτώνα του φλεβικού μοσχεύματος σε όλο σχεδόν το μήκος αυτού μπορεί δυνητικά να δημιουργήσει μία διάχυτη περιοχή υποψήφια για αθηροσκλήρυνση, όπως οι αντίστοιχες αρτηριακές περιοχές του περιγράφονται από την AHA.



Τυπική εμφάνιση στον ενδαγγειακό υπέρηχο:

A: Υπερπλασία του έσω χιτώνα φλεβικού μοσχεύματος

B. Συγκεντρικό, πλούσιο σε λιπίδια (L), αθήρωμα του φλεβικού μοσχεύματος

Γ. Έκκεντρο, επασβεστωμένο (Ca) αθήρωμα στεφανιαίας αρτηρίας

Η υπερπλασία του έσω χιτώνα ακολουθεί συγκεκριμένη και κοινή παθοφυσιολογική πορεία τόσο στις αρτηρίες όσο και στις φλέβες. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι ότι έχει επισυμβεί τραυματισμός του έσω χιτώνα τους. Η ενδοθηλιακή βλάβη ή απόσχιση ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων και οδηγεί στο σχηματισμό πεπαχυσμένου ενδοθηλίου.(19,50,54) Η διαδικασία αυτή υπερπλασίας αποδίδεται στην απελευθέρωση τοπικά διαφόρων κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων, όπως είναι ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (platelet derived growth factor – PDGF), ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (basic fibroblast growth factor – bFGF), ο αυξητικός παράγοντας των ενδοθηλιακών κυττάρων (platelet derived endothelial cell growth factor – PD-ECGF), και ο αυξητικός παράγοντας β (TGF – β). Οι παράγοντες αυτοί εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και τα τραυματισμένα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα στον έσω και μέσο χιτώνα των φλεβικών μοσχευμάτων.

1.2.1 Παράγοντες που ευθύνονται για την υπερπλασία του φλεβικού ενδοθηλίου

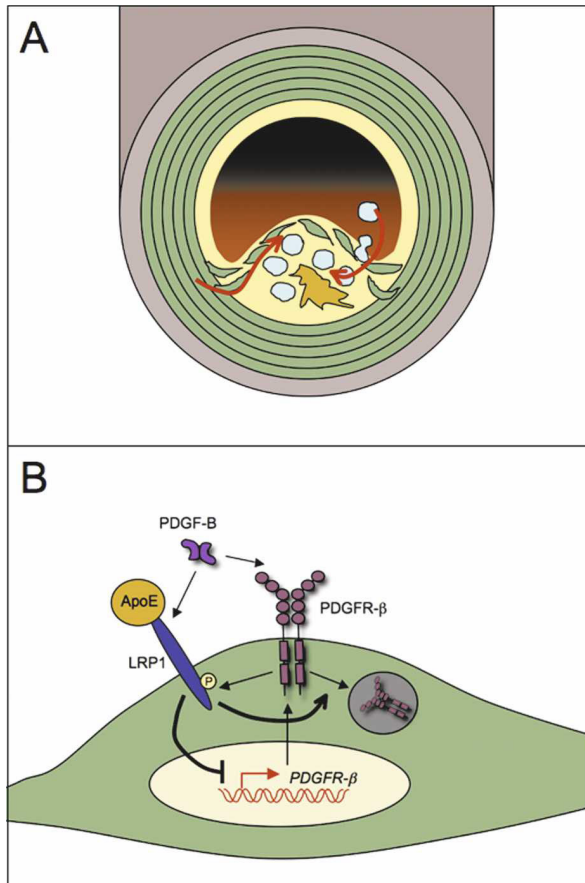
A. Αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF): Αποτελεί τον κύριο παράγοντα που ενισχύει την μίτωση των λείων μυϊκών κυττάρων και ευρίσκεται στον ορρό του αίματος.



Στέρεο-Χημικός τύπος PDGF

Πρόκειται για μία διμερή γλυκοπρωτεΐνη που μπορεί να αποτελείται από δύο υποτομήματα A (PDGF-AA), δύο υποτομήματα B (PDGF-BB), ή ένα από το καθένα (PDGF-AB).

Ο PDGF απελευθερώνεται από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια στο σημείο της ενδοθηλιακής βλάβης και ενεργοποιεί τη διαδικασία πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων (61) καθώς και την χημειοταξία των λευκοκυττάρων. (62) Επίσης παράγεται από ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα και λείες μυϊκές ίνες. (63,64,65,66). Ο PDGF έχει σημαντικό ρόλο κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και κατά την ενήλικη ζωή όταν παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητά του σχετίζεται συνήθως με νοσήματα και παθολογικές διεργασίες. Στο παρελθόν ο PDGF έπαιξε σπουδαίο ρόλο στην εξήγηση της αθηρωματικής νόσου των αγγείων μέσω της υπόθεσης της ανταπόκρισης του οργανισμού στην ενδοθηλιακή βλάβη. Σήμερα που ακολουθείται η θεωρία της χρόνιας ενδοθηλιακής φλεγμονής, ο PDGF παραμένει ένας από τους φλεγμονώδεις παράγοντες που εκκρίνονται στο αγγειακό τοίχωμα από ενεργοποιημένα ανοσολογικά κύτταρα. (67).



PDGF και αθηροσκλήρυνση.

(A) Σχηματική παράσταση τομής του αρτηριακού τοιχώματος με αθηρωματική πλάκα που περιέχει λείες μυϊκές ίνες (πράσινο), φλεγμονώδη και ανοσολογικά κύτταρα (μπλε) και λιπίδια (σκούρο κίτρινο). Τα φλεγμονώδη κύτταρα εισβάλλουν και απελευθερώνουν ένα μεγάλο αριθμό από αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες που συντηρούν τη χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση. Ο PDGF που απελευθερώνεται από τα φλεγμονώδη κύτταρα (και ίσως και από τα ενδοθηλιακά κύτταρα) βοηθά στη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων από το μέσο προς τον έσω χιτώνα (ανοικτό κίτρινο). Στη σταθερή πλάκα τα λεία μυϊκά κύτταρα του έσω χιτώνα σχηματίζουν ένα υποενδοθηλιακό ινώδες περίβλημα. Τα κόκκινα βέλη δείχνουν οδούς επιστράτευσης κυττάρων από την κυκλοφορία και από το μέσο χιτώνα.

(B) Low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) είναι κρίσιμος αρνητικός ρυθμιστής του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων [Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)](68) στα λεία μυϊκά κύτταρα. Αυτή η δράση φαίνεται να ενισχύεται από την απολιποπρωτεΐνη E (ApoE). Ο LRP1 εμποδίζει τη μεταγραφή του PDGFR δια μέσου του αυξητικού παράγοντα των ιστών και ευοδώνει τον υποβιβασμό του PDGFR διά του γονιδίου *c-Cbl*. Η αλληλεπίδραση ανάμεσα στον LRP1 και στον PDGFR είναι πολύπλοκη.

Β. Αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (bFGF): Συμμετέχει σε πολλές οδούς που ασκούν προστατευτική δράση και σχετίζονται με τη διαδικασία ισχαιμίας – επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου (ischemia – reperfusion injury). Αυτές περιλαμβάνουν την καρδιοπροστασία, την φλεγμονώδη αντίδραση, την αγγειογένεση και την αγγειακή ανασύνθεση. Μελέτες στα αγγεία κατέδειξαν ότι αγγειακές και αγγειογενετικές δράσεις του bFGF συμβαίνουν μέσω της δράσης του οξειδίου του αζώτου (NO) και του διαύλου ενεργοποίησης του καλίου – ATP και οδηγούν σε αγγειογένεση και αγγειοδιαστολή. (69)

Γ. Αυξητικός παράγοντας των ενδοθηλιακών κυττάρων (PD-ECGF): Αποτελεί ένα πολυπεπτίδιο που ενεργοποιεί τη σύνθεση του DNA και την χημειοταξία των ενδοθηλιακών κυττάρων in vitro και την αγγειογένεση in vivo. Ο παράγοντας αυτός είναι παρών στα αιμοπετάλια και τον πλακούντα του ανθρώπου. Η in vivo δράση του δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Η κυτταρική του ειδικότητα και η κατανομή του στους ιστούς πιθανολογούν το ρόλο του στη διατήρηση της ακεραιότητας της ενδοθηλιακής στοιβάδας των αρτηριών και των φλεβών. Ο PD-ECGF μπορεί να έχει κλινική χρήση στην ενεργοποίηση του μηχανισμού επούλωσης των τραυμάτων και στην επανενδοθηλιοποίηση των αγγείων. (70)

Δ. Αυξητικός παράγοντας β (TGF – β): Αποτελεί μέλος της οικογένειας των διμερών πολυπεπτιδικών αυξητικών παραγόντων. Σχεδόν όλα τα κύτταρα του σώματος παράγουν TGF – β, όπως τα επιθηλιακά, ενδοθηλιακά, αιμοποιητικά οι νευρώνες και τα κύτταρα του συνδετικού ιστού και έχουν υποδοχείς για τον παράγοντα αυτόν. Ο TGF – β ελέγχει τη διασπορά και διαφοροποίηση των κυττάρων, την εμβρυονική ανάπτυξη, τη διαδικασία της επούλωσης των τραυμάτων και την αγγειογένεση. Αύξηση ή ελάττωση στην παραγωγή του TGF – β έχει σχετισθεί με πολλές παθήσεις όπως είναι η αθηροσκλήρωση και η ίνωση των νεφρών, του ήπατος και των πνευμόνων. (71). Φαίνεται ότι ο TGF – β παίζει σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό μετατροπής των ενδοθηλιακών κυττάρων σε μεσεγχυματικά (Endothelial-to-mesenchymal transition - EndMT). Πρόκειται για μία διαδικασία κατά την οποία τα ενδοθηλιακά κύτταρα χάνουν τους ειδικούς δείκτες και τη μορφολογία τους και αποκτούν φαινότυπο παρόμοιο με τα μεσεγχυματικά

κύτταρα. Ο μηχανισμός εμπλέκεται στη χρόνια ίνωση, την απόρριψη μοσχευμάτων και την φαινοτυπική προσαρμογή των φλεβικών μοσχευμάτων όταν χρησιμοποιούνται στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας. (72)

1.2.2 Μηχανισμός υπερπλασίας του έσω χιτώνα των φλεβικών μοσχευμάτων

Σε απάντηση στην έκκριση των ανωτέρω αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών, οι λείες μυικές ίνες του μέσου χιτώνα αρχικά πολλαπλασιάζονται και στη συνέχεια μεταναστεύουν στον έσω χιτώνα όπου συνεχίζουν να υφίστανται περαιτέρω πολλαπλασιασμό. Στη συνέχεια συντίθεται και εναποτίθεται στον έσω χιτώνα και συγκεκριμένα στην υποενδοθηλιακή στοιβάδα ένα εξωκυττάριο πλέγμα. Αυτό παράγεται από τα ενεργοποιημένα λεία μυϊκά κύτταρα που μετανάστευσαν στον έσω χιτώνα και οδηγεί σε προοδευτική αύξηση της ίνωσης του έσω χιτώνα και ελάττωση της κυτταροβρίθειας.(19,50,54) Πάνω από ένα στρώμα αιμοπεταλίων σχηματίζεται ένα νεοενδοθήλιο και προσκολλάται ινική. Η απώλεια του ενδοθηλίου επιταχύνει την ανωτέρω διαδικασία. Επιπροσθέτως, καθώς σχηματίζεται το νεοενδοθήλιο πάνω στο στρώμα αιμοπεταλίων και ινικής, που εναποτέθηκαν στην απογυμνωμένη από ενδοθήλιο και συνεπώς θρομβογόνα βασική μεμβράνη, δημιουργείται ένας θρόμβος ινικής. Ο θρόμβος αυτός αρχικά δεν αποκλείει τον αυλό του φλεβικού μοσχεύματος αλλά οργανώνεται σε ινώδη ιστό καθώς το άφθονο αιμοπεταλιακό συμπλήρωμα απελευθερώνει αυξητικούς παράγοντες που ενισχύουν περαιτέρω τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών τοπικά.(19) Ως αποτέλεσμα, παρατηρείται προοδευτική αύξηση της ίνωσης του έσω χιτώνα των φλεβικών μοσχευμάτων που θα οδηγήσει μελλοντικά σε απόφραξη του αυλού και αποκλεισμό του φλεβικού μοσχεύματος. (13)

Η απώλεια της αιμάτωσης του φλεβικού μοσχεύματος φαίνεται επίσης να ενισχύει τον φαύλο κύκλο ισχαιμίας – ίνωσης. In vitro μελέτες αποδεικνύουν ότι η θρομβίνη προκαλεί πολύ πιο μεγάλη αύξηση του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων των φλεβικών μοσχευμάτων, σε σχέση με αυτά των έσω θωρακικών αρτηριών. (58)

Επιπλέον μηχανισμοί λαμβάνουν χώρα στη μοσχευμένη φλέβα.

Table 1: Early adaptive changes and neointima formation in saphenous vein grafts

Study Reference	Grafts / Patients	Pre implantation to 1 month (mm ²)				>12 months (mm ²)						
		Lumen	Wall Area	Vessel CSA	%wall area	Lumen	Plaque area	Wall Area	EEL area	Vessel CSA	% plaque area	%wall area
Nishioka et al 1996 [20]	43/42	16.5 ± 5.7	7.4 ± 2.1	23.9 ± 7.3	32.3 ± 7	8.9 ± 2.7	10.0 ± 5.3	15.2 ± 5.8	18.8 ± 7.5	24.0 ± 7.8	51 ± 10	63 ± 7
Ge et al 1999** [21]	43/43								12.6 ± 4.0 – 19.0 ± 9.7		64.5 ± 15.5	
Hong et al 1999** [22]	104/93					12.0 ± 4.2 – 3.8 ± 1.9	7.2 ± 4.1 – 13.9 ± 4.9	10.0 ± 3.0 – 20.3 ± 6.5	16.7 ± .9 17.8 ± 6.1	20.8 ± 5.1 – 24.1 ± 7.8	30 ± 5 – 79 ± 9	45 ± 5 – 83 ± 7
Higuchi et al 2002† [16]	47	16.2 ± 5.5	5.3 ± 2.0	21.6 ± 7.1	24.9 ± 5.0	12.8 ± 4.6		15.8 ± 5.2		28.8 ± 8.8		55.7 ± 6.8

**values represent range from reference segment to focal stenosis, † angiographically normal vein. Vessel CSA, (cross sectional area) measured by tracing the outer border of the whole vein graft, Wall area, Vessel CSA minus lumen area. Percent wall area was calculated as the wall area divided by Vessel CSA. In situ veins do not have an external elastic membrane however; arterialized saphenous vein grafts develop a sonolucent zone, which has been reported to represent media. The EEL (external elastic membrane) area is measured by tracing the outer border of this sonolucent zone. Plaque area is calculated as external elastic membrane minus lumen area. Percent plaque area is calculated as plaque area divided by external elastic membrane area; this has also been called the plaque burden. Plaque burden and percent wall are closely correlated.

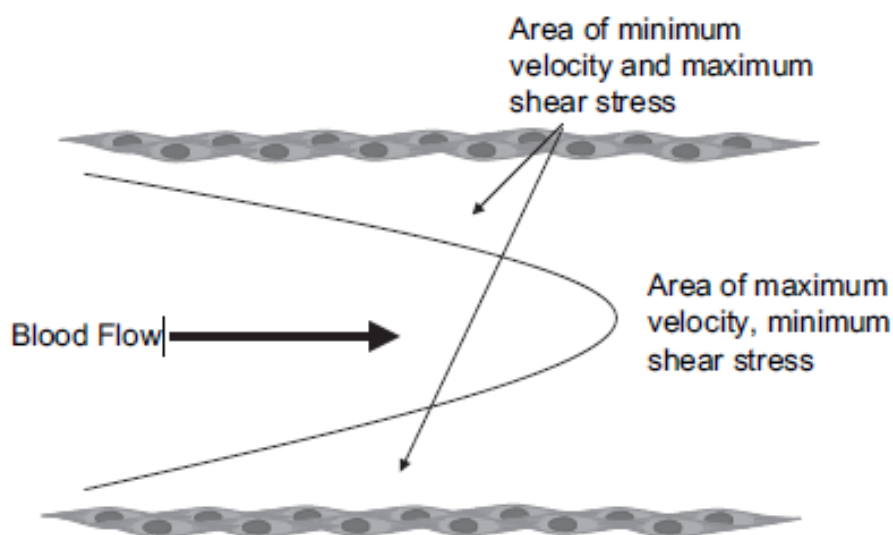
(1)

α) Ένας τέτοιος μηχανισμός είναι αυτός της ισχαιμίας – επαναιμάτωσης. Σχετίζεται με την ήπια ισχαιμία που υφίστανται αναγκαστικά οι φλέβες κατά τη διαδικασία λήψης τους, με συνακόλουθη επαναιμάτωσή τους μετά την ολοκλήρωση των αναστομώνσεων. (14) Ο κύκλος ισχαιμίας – επαναιμάτωσης ελαττώνει την παραγωγή από το φλεβικό ενδοθηλίου ουσιών που αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών, όπως η προστακυκλίνη, το οξειδίο του αζώτου και η αδενοσίνη. Αντίθετα, οδηγεί στον σχηματισμό ελευθέρων ριζών υπεροξειδίου οι οποίες ευθέως προάγουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Το σημαντικό ποσοστό ενδοθηλιακής βλάβης που παρατηρείται στα φλεβικά μοσχεύματα πριν την αναστόμωση καθώς και κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αρτηριοποίησής τους οδηγεί σε ακόμα μεγαλύτερη έκκριση αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών. Αυτό οδηγεί σε αύξηση του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών ινών, στένωση και απόφραξη του φλεβικού μοσχεύματος. (73) Ωστόσο, σε αντίθεση με το αρτηριακό μοντέλο βλάβης, στο φλεβικό μόσχευμα η κυρίως διαδικασία της ενδοθηλιακής υπερπλασίας συμβαίνει μετά την αναγέννηση του ενδοθηλίου.

β) Άλλος μηχανισμός ενδοθηλιακής υπερπλασίας μπορεί να περιλαμβάνει περιαγγειακούς ινοβλάστες που μετατοπίζονται διά του μέσου χιτώνα των πρόσφατα αναστομωμένων φλεβικών μοσχευμάτων και διαφοροποιούνται σε μυοινοβλάστες αποκτώντας α- ακτίνη των λεών μυών. Σε μελέτες ανθρώπινων φλεβικών μοσχευμάτων που αποκτήθηκαν κατά τη διάρκεια επανεπεμβάσεων αορτοστεφανιαίας παράκαμψης τα μοσχεύματα εμφανίζουν ένα προφίλ κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών παρόμοιο με αυτό των μυοϊνοβλαστών που απαντώνται σε χοίρεια φλεβικά μοσχεύματα. Έτσι, πιθανολογείται χωρίς να έχει αποδειχτεί οριστικά ο ρόλος των περιαγγειακών ινοβλαστών στην υπερπλασία του ενδοθηλίου των φλεβικών μοσχευμάτων. (74)

γ) Ένας άλλος παράγοντας που προάγει την υπερπλασία του έσω χιτώνα είναι η οξεία και έντονη αύξηση της τοιχωματικής τάσης που συμβαίνει στα φλεβικά μοσχεύματα όταν εκτίθενται στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας. Η αυξημένη τοιχωματική τάση όταν εφαρμόστηκε σε μοντέλο κυνός, υπερρυθμίζει σημαντικά τους υποδοχείς του έσω χιτώνα των φλεβικών μοσχευμάτων για τον αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών (bFGF) που αποτελεί ένα δυναμικό μιτογόνο για τις αγγειακές λείες μυϊκές ίνες και απελευθερώνεται από τραυματισμένα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα. (75) Επιπροσθέτως, η διάταση

που υφίστανται τα φλεβικά μοσχεύματα όταν εκτεθούν στην αρτηριακή πίεση αυξάνει τη διάμετρό τους και ελαττώνει την ταχύτητα ροής του αίματος διά αυτών. Αυτό οδηγεί σε ελάττωση της τάσης διάτμησης (54). Η ελάττωση της τάσης διάτμησης αυξάνει την αντίστοιχα ρυθμιζόμενη παραγωγή διαφόρων ισχυρών μιτογόνων, όπως είναι ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF), ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (bFGF) και η ενδοθηλίνη 1 και ελαττώνει την παραγωγή αναστολέων όπως ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β (transforming growth factor-β) και το οξείδιο του αζώτου. Το αποτέλεσμα είναι να αλλάζει η δυναμική ισορροπία του φλεβικού ενδοθηλίου προς την κατεύθυνση του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων και τη συνακόλουθη ενδοθηλιακή υπερπλασία.(19,54) Το ίδιο φαινόμενο μπορεί να προκληθεί κατά το χειρουργικό χρόνο παρασκευής του φλεβικού μοσχεύματος και της διάταξης που αυτό υφίσταται προκειμένου να ελεγχθεί το ίδιο το μόσχευμα και οι κλάδοι του για τυχόν διαρροές. Σε αντίθεση με το φλεβικό μόσχευμα, η έσω μαστική αρτηρία δεν αποσπάται από την κυκλοφορία αλλά παραμένει συνδεδεμένη στην υποκλείδιο αρτηρία. Επίσης, δε χρειάζεται αποθήκευση προσωρινά μέχρι να χρησιμοποιηθεί. Επιπροσθέτως, υφίσταται ελάχιστους χειρισμούς κατά τη διαδικασία λήψης της, συνεπώς εμφανίζει μικρότερη προδιάθεση για ανάπτυξη ενδοθηλιακής βλάβης.



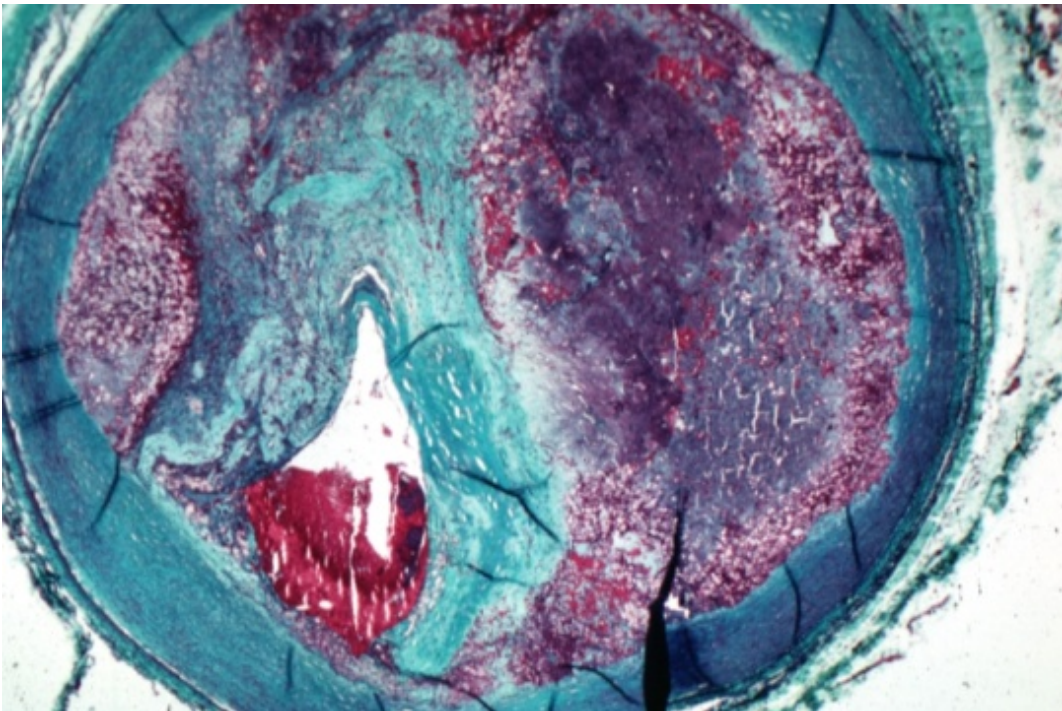
Σχηματικό διάγραμμα που δείχνει τις περιοχές αυξημένης τάσης διάτμησης μέσα σε ένα φλεβικό μόσχευμα. Οι περιοχές που σημειώνονται με την καμπύλη γραμμή υφίστανται την μεγαλύτερη ενδοθηλιακή βλάβη λόγω της στροβιλώδους ροής του αίματος και αποτελούν πιθανώς τα σημεία ενεργοποίησης του πολλαπλασιασμού των μυϊκών κυττάρων (76)

Η χρονολογική ακολουθία των γεγονότων που οδηγεί στην υπερπλασία του έσω χιτώνα του φλεβικού ενδοθηλίου (76)

1. Η εμφύτευση του μοσχεύματος προκαλεί αιμοδυναμικές μεταβολές
2. Το ενδοθήλιο υφίσταται τραυματισμό λόγω της στροβιλώδους ροής, στα σημεία που είναι ευένδοτο.
3. Αιμοπετάλια προσκολλώνται στο τοίχωμα στις θέσεις τραυματισμού
4. Έναρξη φλεγμονώδους αντίδρασης σε μερικές ώρες
5. Τα κύτταρα γύρω από την περιοχή τραυματισμού ξεκινούν να αποπίπτουν 1 ώρα μετά τον τραυματισμό. Η απόπτωση κορυφώνεται περίπου σε 6 ώρες.
6. Η φλεγμονώδης αντίδραση είναι ακόμα παρούσα την 3^η μέρα.
7. Μετά από 24 ώρες, τα λεία μυικά κύτταρα του μέσου χιτώνα ξεκινούν τη σύνθεση DNA. Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων αυξάνει κατά 20 έως 30 φορές.
8. Το ενδοθήλιο ξεκινά τη διαδικασία αναγέννησης στις περιοχές τραυματισμού, από την περιφέρεια προς το κέντρο.
9. Την 5^η μέρα ο πολλαπλασιασμός των λείων μυικών κυττάρων του μέσου χιτώνα κορυφώνεται και ξεκινούν να μεταναστεύουν στον έσω χιτώνα
10. Η έκφραση του μεσοκυτταρίου πλέγματος από τα λεία μυικά κύτταρα ξεκινά την 7^η μέρα.
11. Τα λεία μυικά κύτταρα του νεοενδοθηλίου συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται με τον ίδιο ρυθμό μέχρι την 15^η μέρα
12. Ο έσω χιτώνας παχύνεται περαιτέρω δια μέσου της έκκρισης του μεσοκυτταρίου πλέγματος που αποτελείται από ελαστίνη, κολλαγόνο, γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες.
13. Ινοβλάστες μεταναστεύουν στην τραυματισμένη περιοχή του ενδοθηλίου και διαφοροποιούνται σε μυοϊνοβλάστες.

1.3 Αθηροσκλήρωση

Μετά το πέρας του πρώτου έτους από την επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, η αθηροσκλήρωση είναι πλέον η κυρίαρχη διαδικασία που προκαλεί την εκφύλιση των φλεβικών μοσχευμάτων και τη συνακόλουθη επανεμφάνιση των ισχαιμικών συμπτωμάτων. Η πρόοδος της αθηρωματικής νόσου των στεφανιαίων αρτηριών παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην επανεμφάνιση των συμπτωμάτων. Ωστόσο, αγγειογραφικές μελέτες καταδεικνύουν ότι σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν αντιμετωπισθεί με αορτοστεφανιαία παράκαμψη με χρήση φλεβικών μοσχευμάτων και παρουσιάζουν ασταθή στηθάγχη ή και έμφραγμα του μυοκαρδίου, (77,78) η βλάβη που ευθύνεται σε ποσοστό από 70% ως 85% των περιπτώσεων είναι ένα αθηροσκληρωτικό φλεβικό μόσχευμα στο οποίο συχνά επικάθεται και θρόμβος. (14)



Μόσχευμα μείζονος σαφηνούς φλέβας (Αορτοστεφανιαία παράκαμψη): Μικροσκόπηση τριών χρωμάτων χαμηλής μεγέθυνσης. Προχωρημένη αθηρωματική πλάκα με αιμορραγία εντός του αθηρώματος και πλήρη απόφραξη του αυλού.

Table 2: Late remodeling in atherosclerotic vein grafts

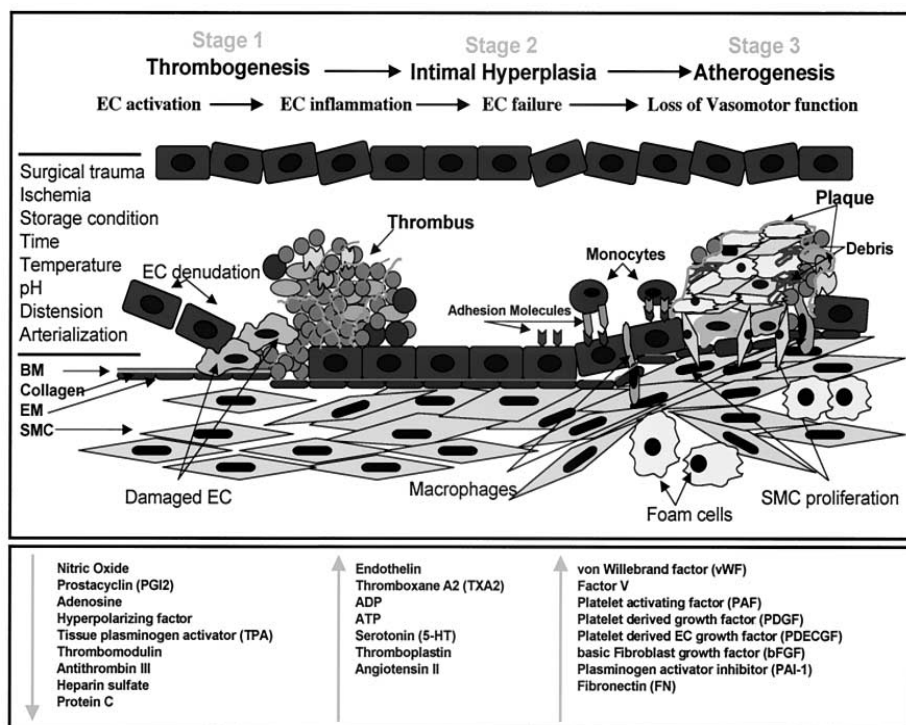
	Grafts / Patients	Latency (years)	Lumen area		Intimal and medial(plaque) area		External elastic lamina area	
			Reference	Stenosis	Reference	Stenosis	Reference	Stenosis
Mendellson et al 1995 [38]	21/19	0.8–16	14.6 ± 7.5	7.1 ± 4.5	5.6 ± 3.4	18.3 ± 7.0	20.2 ± 8.5	25.4 ± 8.2
Nishioha et al 1996 [20]	43/42	3–12	15.7 ± 6.8	5.0 ± 1.5	3.2 ± 1.5	13.7 ± 6.3	18.9 ± 7.0	18.7 ± 7.3
Ge et al 1997 [21]	43/43	1–6					12.6 ± 4.0	19.0 ± 9.7
Hong et al 1999 [22]								
Negative remodeling	104/93	1.2–20.7	12.5 ± 4.0	3.6 ± 2.0	5.0 ± 2.4	10.9 ± 6.2	17.8 ± 7.9	14.2 ± 8.1
Positive remodeling			11.8 ± 3.5	4.0 ± 1.8	5.1 ± 1.4	15.3 ± 4.7	16.7 ± 4.6	19.4 ± 6.2

Remodeling can be defined as the ratio of the EEL at the site of the stenosis to that of the reference point. Positive remodeling is defined as a stenosis/ reference EEL area ratio >1.1, intermediate remodeling is defined as a ratio 0.9 to 1.1, and negative remodeling as a ratio <0.9.

(15)

Οι αθηρωματικές πλάκες στις φλέβες εμφανίζουν παρόμοια μικροσκοπικά χαρακτηριστικά με αυτά των πλακών στις αρτηρίες οπότε η υπόθεση ότι δημιουργούνται με παρόμοιο μηχανισμό είναι λογική. Ωστόσο, εμφανίζονται πολύ πιο γρήγορα στα φλεβικά μοσχεύματα. Με τη χρήση ενδαγγειακού υπερήχου (IVUS) έχουν αναγνωρισθεί αθηρωματικές πλάκες ήδη από τους πρώτους 8 ως 10 μήνες μετά από επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. (15)

Η χρόνια βλάβη στο ενδοθήλιο και στις λείες μυϊκές ίνες οδηγεί σε συγκέντρωση αιμοπεταλίων, ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων, μακροφάγων και λεμφοκυττάρων στο σημείο της βλάβης και συνακόλουθη φλεγμονή.



Στάδιο 1 (Stage 1) – μέχρι ένα μήνα μετά την Αορτοστεφανιαία παράκαμψη: Η Παρασκευή και λήψη της μέζονος σαφηνούς φλέβας οδηγεί σε απογύμνωση και τραυματισμό του ενδοθηλίου. Τα αιμοπετάλια, τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και η ινική στρατολογούνται στην επιφάνεια της εκτεθειμένης βασικής μεμβράνης (BM) και του εξωκυττάριου πλέγματος (EM). Αυτό οδηγεί σε μείωση της έκκρισης αντιπηκτικών και αγγειοδιασταλτικών παραγόντων και αντίθετα σε αύξηση της έκκρισης προπηκτικών και αγγειοσυσπαστικών παραγόντων. Αυτό έχει σαν συνέπεια την θρομβογένεση, την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και τη φλεγμονώδη αντίδραση.

Στάδιο 2 (Stage 2) – περισσότερο από ένας μήνας μετά την Αορτοστεφανιαία παράκαμψη: Η ενεργοποίηση και η συσσώρευση των ενδοθηλιακών (EC), των αιμοπεταλίων και η στρατολόγηση των λευκοκυττάρων προκαλεί την υπερπλασία του έσω χιτώνα διά του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών (SMC).

Στάδιο 3 (Stage 3) – συνήθως περισσότερα από τρία έτη μετά την Αορτοστεφανιαία παράκαμψη: Τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε μακροφάγα, μεταναστεύουν στην υποενδοθηλιακή στοιβάδα, συγκεντρώνουν σωματίδια λιπιδίων και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Ταυτόχρονα, τα λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν εντός του αυλού του φλεβικού μοσχεύματος και πολλαπλασιάζονται, παγιδεύουν αφρώδη κύτταρα, κυτταρικά υπολείμματα και κύτταρα του αίματος και σχηματίζουν την αθηρωματική πλάκα

Τα στάδια 1 και 2 οδηγούν σε βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων, απώλεια της αγγειοκινητικής λειτουργίας και τελικά στένωση και απόφραξη του φλεβικού μοσχεύματος (13)

Η βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων που συμβαίνει ήδη κατά την ολοκλήρωση της αναστόμωσης του μοσχεύματος μείζονος σαφηνούς φλέβας και την έναρξη έκθεσής του στην αρτηριακή κυκλοφορία μπορεί να αποτελεί το πρωταρχικό αίτιο που πυροδοτεί την ανάπτυξη απώτερων αθηροσκληρωτικών μεταβολών με συνακόλουθη επίδραση στην κυτταρική δομή, την αγγειοκινητική και την ενδοθηλιακή λειτουργία.(79,80) Η υπερπλασία και ο πολλαπλασιασμός των ενδοθηλιακών κυττάρων ρυθμίζεται από την επαφή μεταξύ τους.(49) Τα κύτταρα αυτά προσπαθούν να επανενγκαταστήσουν τη μεταξύ τους επαφή διά μέσου της επιμήκυνσης και του πολλαπλασιασμού τους στην τραυματισμένη περιοχή. (49) Ωστόσο, λόγω της χρόνιας βλάβης και της απώλειας της λειτουργικότητάς τους, τα ενδοθηλιακά κύτταρα χάνουν την ικανότητα να αναπαράγονται. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να δημιουργούνται περιοχές που στερούνται ενδοθηλιακής στοιβάδας και εμφανίζουν έκθεση της υπενδοθηλιακής στοιβάδας. Στις περιοχές αυτές με την υπενδοθηλιακή έκθεση προσκολλώνται αιμοπετάλια και φλεγμονώδη κύτταρα, τα οποία στη συνέχεια ενεργοποιούνται. Η ενεργοποίησή τους αναγκάζει τα λεία μυϊκά κύτταρα να πολλαπλασιάζονται για να καλύψουν την απογυμνωμένη από ενδοθήλιο περιοχή.(49)

Ιστολογικά, το αθήρωμα των φλεβικών μοσχευμάτων έχει περισσότερα αφρώδη και φλεγμονώδη κύτταρα, τα οποία περιλαμβάνουν και πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα, σε σχέση με το αρτηριακό αθήρωμα. Η εμφάνιση είναι παρόμοια με πειραματικά μοντέλα ανοσολογικά προκαλούμενης αθηρωμάτωσης. Η παρατήρηση αυτή έχει οδηγήσει ερευνητές στο να προτείνουν ότι είναι πιθανό να υπάρχει ανοσολογική βάση για το σχηματισμό του αθηρώματος του φλεβικού μοσχεύματος. (81)

Σε φυσιολογικές συνθήκες το οξείδιο του αζώτου, η προστακυκλίνη και η αδενοσίνη, εκτός από την αγγειοδιασταλτική τους λειτουργία, αποτελούν επίσης ισχυρούς αναστολείς της προσκόλλησης των ουδετερόφιλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα.(49) Η σημαντική βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων έχει σαν συνέπεια την απώλεια της δυνατότητας έκκρισης των μορίων αυτών και των αντικολλητικών τους ιδιοτήτων. Αντίθετα, η βλάβη του ενδοθηλίου ενεργοποιεί μόρια που ενισχύουν την προσκόλληση λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Έτσι, προσελκύονται ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και μακροφάγα στις περιοχές που υπάρχει ενδοθηλιακή βλάβη. Η

ενεργοποίηση των προσκολληθέντων λευκοκυττάρων οδηγεί στην απελευθέρωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου, πρωτεασών και κυτοκινών όπως είναι ο TNF και οι ιντερλευκίνες 1, 6 και 8 (IL-1, IL-6, και IL-8), τα οποία προσελκύουν ακόμα περισσότερα φλεγμονώδη κύτταρα. Αυτά με τη σειρά τους προκαλούν διάσπαση της υπενδοθηλιακής μεμβράνης και προκαλούν πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων.(14,49) Η μετατροπή των πλούσιων σε λίπος μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα και η εκκολπμάτωση των λείων μυικών κυττάρων οδηγεί στο σχηματισμό των αθηροσκληρωτικών πλακών.(14,49) Οι αθηροσκληρωτικές πλάκες αυξάνονται από τη συγκέντρωση επάλληλων στρωμάτων αφρωδών κυττάρων, λείων μυικών κυττάρων και νεκρωτικού υλικού. Το αθήρωμα των φλεβικών μοσχευμάτων, συγκριτικά με αυτο των αρτηριών, είναι διάχυτο, κυκλοτερές και εύθρυπτο με πτωχά ανεπτυγμένο ινώδες περίβλημα και χωρίς επασβεστώσεις.(14)

Οι πλάκες συνεχίζουν να αναπτύσσονται εντός του αυλού και δυσχεραίνουν την αιματική ροή. Σε απώτερα στάδια της διαδικασίας, τα αθηρώματα των φλεβικών μοσχευμάτων προσελκύουν θρόμβους ή ρήγνυνται, προκαλούν στένωση ή απόφραξη των μοσχευμάτων με τελικό αποτέλεσμα την επανεμφάνιση των στηθαγγικών ενοχλημάτων ή και νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Σε αντίθεση με τα φλεβικά μοσχεύματα, οι έσω θωρακικές αρτηρίες μπορούν να αντισταθούν στο σχηματισμό αθηρωματικών πλακών.(14) Εμφανίζουν χαμηλά ποσοστά θρομβογένεσης, ενδοθηλιακής υπερπλασίας και αθηροσκλήρωσης. Επίσης, οι έσω θωρακικές αρτηρίες δεν αφαιρούνται από την κυκλοφορία, άρα συνεχίζουν να έχουν συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό τόνο, γεγονός το οποίο ενδεχομένως να παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της βατότητάς τους. Σε μελέτες μετεγχειρητικής παρακολούθησης ασθενών που μελετήθηκαν 5 ως 12 έτη μετά από επεμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, οι έσω μαστικές αρτηρίες ήταν βατές σε ποσοστό 95% ενώ τα φλεβικά μοσχεύματα ήταν βατά σε ποσοστό μόλις 55%. (13,14,79)

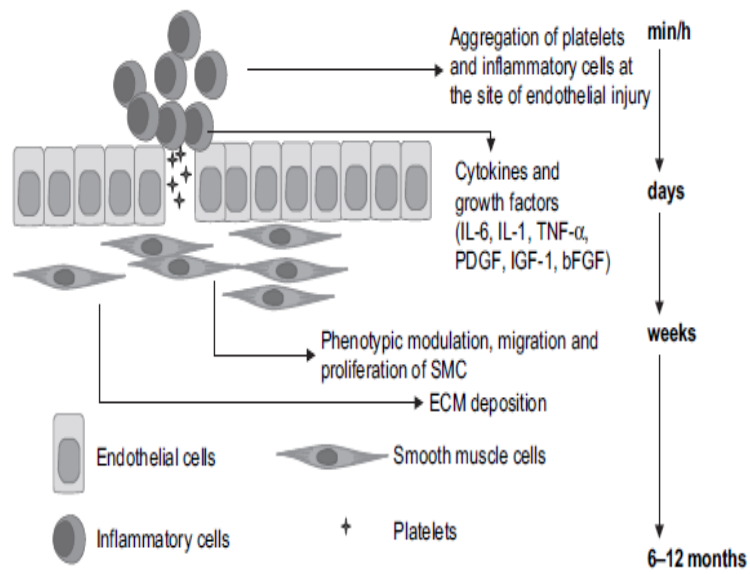


Figure 2 Time-course effects and effect of growth factors and cytokines leading to formation of IH-mediated vein graft disease. bFGF, basic fibroblast growth factor; ECM, extracellular matrix; IGF-1, insulin-like growth factor; PDGF, platelet-derived growth factor; SMC, smooth muscle cells.

2 Προδιαθεσικοί παράγοντες της νόσου των φλεβικών μοσχευμάτων

2.1 Επιβεβαιωμένοι παράγοντες

2.1.1 Διάμετρος φλεβικού μοσχεύματος

Η διάμετρος και το πάχος του τοιχώματος του φλεβικού μοσχεύματος επηρεάζει σημαντικά τη βατότητά του, όπως έχει αποδειχτεί σε διάφορες μελέτες (12,82,83). Οι σαφηνείς φλέβες που είχαν μεγάλη διάμετρο και παχύ τοίχωμα εμφάνισαν μεγάλα ποσοστά απόφραξης. Η αιτία ενδέχεται να είναι η χαμηλή ταχύτητα ροής του αίματος διά του φλεβικού μοσχεύματος με αυλό μεγάλης διαμέτρου. Αυτή μπορεί να οδηγήσει σε εναπόθεση οξειδωμένης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (low density lipoprotein – LDL) στο τοίχωμα του μοσχεύματος που θεωρείται προδιαθεσικός παράγοντας της ενδοθηλιακής υπερπλασίας. Η σαφηνής φλέβα προτιμάται να παρασκευάζεται από το μηρό επειδή η παρασκευή της είναι πιο ευχερής και επίσης επειδή υπάρχει η αντίληψη ότι όσο μεγαλύτερο το φλεβικό μόσχευμα, τόσο καλύτερα. Όμως, αυτά τα μοσχεύματα εμφανίζουν πτωχή βατότητα σε βάθος χρόνου. (84)

2.1.2 Αρτηρία – στόχος

Διάφορες μελέτες κατέληξαν ότι η βατότητα των φλεβικών μοσχευμάτων στον πρώτο χρόνο είναι περίπου 90% όταν η διάμετρος της στεφανιαίας αρτηρίας στην οποία αναστομώνεται είναι μεγαλύτερη από 1,5 εκ. Όταν αυτή είναι μικρότερη ή ίση με 1,5 εκ, τότε το ποσοστό βατότητας στον πρώτο χρόνο μειώνεται στο 65%. (84)

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι οι βατότητες των φλεβικών μοσχευμάτων επηρεάζονται από τη στεφανιαία αρτηρία στην οποία εμφυτεύονται. Το ποσοστό βατότητας των μοσχευμάτων που αναστομώνονται στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο ή σε κλάδους αυτού φαίνεται να είναι υψηλότερο από αυτών που αναστομώνονται στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία. (85).

2.1.3 Βαρύτητα στένωσης στεφανιαίας αρτηρίας – στόχου

Το ποσοστό απόφραξης των φλεβικών μοσχευμάτων φαίνεται να σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με το ποσοστό στένωσης της αρτηρίας – στόχου. Σε μελέτη βρέθηκε ότι αγγειογραφικά η βατότητα ένα έτος μετά απο την αορτοστεφανιαία παράκαμψη ήταν 90% για φλεβικά μοσχεύματα που αναστομώθηκαν σε αρτηρίες με κεντρική στένωση μεγαλύτερη από 70%. Αντίθετα, η βατότητα ήταν μόλις 80% για τα φλεβικά μοσχεύματα που τοποθετήθηκαν σε αρτηρίες με στένωση μικρότερη από 70% (14,84). Υποστηρίζεται ότι η ανταγωνιστική ροή που αναπτύσσεται σε στεφανιαία αρτηρία χωρίς αιμοδυναμικά σημαντική στένωση προδιαθέτει στην απόφραξη των φλεβικών μοσχευμάτων. Σε άλλη μελέτη, 22% των φλεβικών μοσχευμάτων που αναστομώθηκαν σε αρτηρίες με στένωση μικρότερη ή ίση με 75% αποφράχθηκαν μετά το πρώτο έτος (86). Τα φλεβικά μοσχεύματα που αναστομώθηκαν σε αρτηρίες με μεγαλύτερες στενώσεις εμφάνισαν ποσοστό απόφραξης 7,7% για το ίδιο χρονικό διάστημα. Αντίθετα με τα φλεβικά μοσχεύματα, το ποσοστό απόφραξης των αρτηριακών μοσχευμάτων *in situ* δεν φαίνεται να σχετίζεται με το ποσοστό στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας - στόχου.(86) Υπάρχουν αναφορές για την ικανότητα της έσω μαστικής αρτηρίας να παραμένει ανοικτή ακόμα και σε περιπτώσεις που η ροή διά του αυλού της είναι ελάχιστη καθώς και να υπερτρέφεται ανάλογα με την πρόοδο της αθηρωμάτωσης της αρτηρίας – στόχου.(87,88). Αυτό μπορεί να συμβαίνει επειδή τα μοσχεύματα *in situ* λειτουργούν ως ζωντανά μοσχεύματα με λειτουργικές μυϊκές ίνες που μπορούν να προσαρμόζονται στις απαιτήσεις της ροής αίματος. (86) Αντίθετα, σε εργασία από τον Cosgrove et al παρατηρήθηκε ότι αγγειογραφικά η βατότητα των φλεβικών μοσχευμάτων που αναστομώθηκαν σε αρτηρίες με στένωση μικρότερη από 50% ήταν 76,8% ενώ η βατότητα των μοσχευμάτων που αναστομώθηκαν σε αρτηρίες με στένωση μεγαλύτερη από 50% ήταν 78,2%, διαφορά μη στατιστικά σημαντική.

Η μελέτη έγινε σε ασθενείς 16 μήνες μετά την επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Συνεπώς, η σημασία της ανταγωνιστικής ροής ως προδιαθεσικού παράγοντα απόφραξης του φλεβικού μοσχεύματος μένει ακόμα να αποδειχθεί.

2.1.4 Προετοιμασία του φλεβικού μοσχεύματος

Οι διεγχειρητικοί χειρισμοί των φλεβικών μοσχευμάτων πριν από την αναστόμωσή τους προκαλούν σημαντική ιστική βλάβη σε αυτά. Η βλάβη αυτή οδηγεί σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των φλεβικών μοσχευμάτων, βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων, απογύμνωση περιοχών του ενδοθηλίου και βλάβη των λείων μυϊκών κυττάρων. Κάθε ένας από αυτούς τους παράγοντες είναι σημαντικός στη διαδικασία έναρξης της ενδοθηλιακής υπερπλασίας. Αποτελεί πλέον γενική παραδοχή ότι πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια για να περιοριστεί η έκταση της βλάβης που υφίστανται τα φλεβικά μοσχεύματα κατά την παρασκευή τους.(89,90,91) Διεθνώς, στις επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, η έσω θωρακική αρτηρία παρασκευάζεται από έμπειρο Χειρουργό με ιδιαίτερα λεπτούς και προσεκτικούς χειρισμούς. Αντίθετα, η παρασκευή των φλεβικών μοσχευμάτων συχνά ανατίθεται στο νεώτερο μέλος της χειρουργικής ομάδας και συχνά περιλαμβάνει απογύμνωση της φλέβας από τους περιβάλλοντες ιστούς, διάταση της φλέβας για να αντιμετωπισθεί ο σπασμός της και να αναγνωρισθούν και απολινωθούν οι κλάδοι της και αποθήκευση της φλέβας σε υποξική κατάσταση και πολλές φορές σε μη κατάλληλα διαλύματα μέχρι να χρησιμοποιηθεί.(92,93,94,95,96) Μόλις η φλέβα αναστομωθεί, υφίσταται επανοξυγόνωση και βλάβη λόγω της αυξημένης πίεσης και διάτασης που ασκείται σε ένα αγγείο που ήταν προσαρμοσμένο σε χαμηλές μερικές πιέσεις οξυγόνου και χαμηλές πιέσεις κυκλοφορίας αίματος.

Οι βασικές αρχές προετοιμασίας του φλεβικού μοσχεύματος έχουν καθορισθεί από πολλές μελέτες και περιλαμβάνουν τεχνική ελάχιστων χειρισμών, χρήση παπαβερίνης ως χαλαρωτικό παράγοντα των λείων μυϊκών ινών, χρήση κατάλληλου φυσιολογικού διαλύματος φύλαξης του μοσχεύματος και έλεγχο της πίεσης διάτασης του μοσχεύματος κατά την παρασκευή και κατά τη χορήγηση καρδιοπληγικού διαλύματος διά αυτού, που δεν πρέπει να ξεπερνά τα 100 mmHg.(13,97) Η αποθήκευση του μοσχεύματος σε διαλύματα που δεν έχουν ηλεκτρολυτική σύνθεση, οσμωτικότητα, pH και θερμοκρασία ανάλογη του ορού αίματος οδηγεί σε μορφολογικές βλάβες και απώλεια της αγγειοκινητικής λειτουργίας του ενδοθηλίου, λόγω ελάττωσης της παραγωγής προστακυκλίνης και οξειδίου του αζώτου.(13,97,98,99,100) Υπερβολική διάταση της

φλέβας με πιέσεις ανώτερες από 100 mmHg προκαλούν μορφολογικές και λειτουργικές βλάβες στο ενδοθήλιο και τις λείες μυϊκές ίνες του μοσχεύματος. (17) Υπάρχει άμεση σχέση ανάμεσα στη διατήρηση της μορφολογικής ακεραιότητας του φλεβικού μοσχεύματος και στη μετέπειτα ιστοπαθολογική εμφάνιση και λειτουργία. Τα φλεβικά μοσχεύματα που παρασκευάζονται λανθασμένα αναπτύσσουν σημαντικά μεγαλύτερη υπερπλασία του έσω χιτώνα και παρουσιάζουν αυξημένη συσπαστικότητα των λείων μυϊκών ινών σε σχέση με αυτά που παρασκευάστηκαν με σωστή μέθοδο.

2.2 Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες

2.2.1 Κάπνισμα

Διάφορες πολυπαραγοντικές αναλύσεις παραγόντων κινδύνου που βασίσθηκαν σε μορφολογικές (101) και αγγειογραφικές μελέτες (102) έχουν καταδείξει το κάπνισμα σαν ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής νόσου του φλεβικού μοσχεύματος. (14) Το κάπνισμα αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου που οδηγεί τόσο σε πρώιμη (103) όσο και σε όψιμη θρόμβωση του φλεβικού μοσχεύματος. (104) Τα αρχικά αποτελέσματα από τη μελέτη European Coronary Surgery Study δεν κατέδειξαν διαφορές στο κλινικό όφελος και στην επιβίωση ανάμεσα σε καπνιστές και μη καπνιστές που υποβλήθηκαν σε επέμβαση Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.(105) Αυτό το μάλλον απροσδόκητο συμπέρασμα έχει πλέον καταρριφθεί από τα αποτελέσματα της πιο πρόσφατης μελέτης Coronary Artery Surgery Study (CASS). (106) Στη μελέτη αυτή φαίνεται ότι η δεκαετής επιβίωση μετά από Αορτοστεφανιαία παράκαμψη ήταν 77% στους καπνιστές και 82% στους μη καπνιστές ($P=0.025$) ανεξάρτητα από την ηλικία των χειρουργημένων ασθενών. Η περαιτέρω παρακολούθηση των ασθενών που εντάχθηκαν στη βάση δεδομένων της μελέτης CASS απέδειξε ότι το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα επανεμφάνισης της στηθάγχης κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την επέμβαση Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (σχετικός κίνδυνος, καπνιστές : μη καπνιστές=1.21; $P=0.009$).⁽⁹⁾

Τα αποτελέσματα της μελέτης CASS καθώς και άλλων νεότερων μελετών αποδεικνύουν ότι το κλινικό όφελος των ασθενών που διέκοψαν το κάπνισμα μετά την Αορτοστεφανιαία παράκαμψη είναι σαφώς μεγαλύτερο από αυτούς που συνέχισαν το κάπνισμα μετεγχειρητικά. (14)

2.2.2 Υπερλιπιδαιμία

Η υπερλιπιδαιμία είναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης του φλεβικού μοσχεύματος. Συγκεκριμένα, όπως έχει αποδειχθεί σε διάφορες μελέτες (5,101,107) η υπερλιπιδαιμία είναι εξίσου σημαντικός παράγοντας αθηροσκλήρωσης στο μόσχευμα, όσο είναι και για την ανάπτυξη αθηρώματος στην ίδια τη στεφανιαία αρτηρία. Η πιθανότητα ανάπτυξης αθηρωματικής νόσου στο μόσχευμα είναι ευθέως ανάλογη με τα επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα καθώς και με τα επίπεδα VLDL, LDL και αντιστρόφως ανάλογη με τα επίπεδα HDL.(5,) Διάφορες μελέτες τονίζουν επίσης την σημασία της υπερτριγλυκεριδαιμίας μετεγχειρητικά ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης αθηρωμάτωσης του μοσχεύματος.(5, 108,109) Η αύξηση του ποσοστού ολικής χοληστερόλης: LDL και LDL:HDL σχετίζεται με το σχηματισμό πλάκας πλούσιας σε λιπίδια με πιθανότητα ρήξης και συνακόλουθης συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Η οξείδωση της LDL ενεργοποιεί τη σύνθεση του αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου I (plasminogen activator inhibitor I) και αναστέλλει τη σύνθεση του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου των ιστών (Tissue plasminogen activator – tPA), με αποτέλεσμα την αναστολή λύσης των θρόμβων.(110)

Οι χειρουργημένοι ασθενείς με υπερλιπιδαιμία παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο απώτερων επιπλοκών μετά την Αορτοστεφανιαία παράκαμψη όπως επανεμφάνιση στηθάγχης, έμφραγμα του μυοκαρδίου και ανάγκη για περαιτέρω επαναιμάτωση.(101,108) Ο συνδυασμός αυξημένων τριγλυκεριδίων και χαμηλής HDL αποτελεί προγνωστικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας μετά από Αορτοστεφανιαία παράκαμψη.(110)

Σε αντίθεση με τη σημασία της ως παράγοντα κινδύνου απώτερης μείωσης της βατότητας των φλεβικών μοσχευμάτων, η δυσλιπιδαιμία δε φαίνεται να επηρεάζει τη βατότητα τους κατά το πρώτο έτος μετά την επαναιμάτωση. Σε αυτό το χρονικό

διάστημα η ελάττωση της βατότητας προκαλείται κυρίως από θρόμβωση λόγω ρεολογικών και τεχνικών παραγόντων.(111)

Σε διάφορες μελέτες έχει επίσης τονισθεί η πιθανότητα αυξημένης εναπόθεσης χοληστερόλης στο τοίχωμα των φλεβικών μοσχευμάτων ήδη κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η επαφή του ενδοθηλίου της φλέβας με το καρδιοπληγικό διάλυμα και ιδιαίτερα με το κάλιο που αυτό περιέχει, οδηγεί σε αύξηση της εναπόθεσης χοληστερόλης κατά 20% έως 30% στο τοίχωμα της φλέβας. Αυτό ενδεχομένως να προάγει την αθηροσκληρωτική νόσο των φλεβικών μοσχευμάτων. (112)

2.2.3 Υπέρταση

Η συστηματική υπέρταση εκτός από σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο, φαίνεται ότι αποτελεί και προγνωστικό παράγοντα νοσηρότητας κατά το πρώτο έτος μετά από επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.(113) Ωστόσο, δε φαίνεται να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα επανεμφάνισης της στηθάγχης μετεγχειρητικά. Επίσης, αγγειογραφικές και μορφολογικές μελέτες δεν απέδειξαν ότι υπάρχει συσχέτισμός ανάμεσα στη μετεγχειρητική υπέρταση και στην άμεση ή απώτερη(6 ως 12 έτη) απόφραξη των φλεβικών μοσχευμάτων λόγω αθηρωματικής νόσου.(85,101)

Αντίθετα, διάφορες μελέτες έχουν συσχετίσει την αρτηριακή υπέρταση με την ανάπτυξη υπερπλασίας του έσω χιτώνα του φλεβικού μοσχεύματος.(19,104) Οι σαφηνείς φλέβες διαθέτουν πλήθος υποδοχέων του βασικού αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (basic fibroblast growth factor –bFGF). Ο bFGF αποτελεί έναν σημαντικό μιτωτικό παράγοντα των λείων μυϊκών ινών. Η διάταση του φλεβικού μοσχεύματος λόγω αυξημένης αρτηριακής πίεσης μετεγχειρητικά δημιουργεί πιθανώς ερέθισμα για την ενεργοποίηση των υποδοχέων του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών. Πράγματι, το πάχος του τοιχώματος των φλεβών των υπερτασικών ασθενών είναι σημαντικά αυξημένο σε σχέση με αυτό των νορμοτασικών.(75,115)

Έτσι, η αρτηριακή υπέρταση, αν και δε σχετίζεται ευθέως με την αθηροσκλήρωση των φλεβικών μοσχευμάτων, μπορεί να εμφανίζει έμμεση συσχέτιση, καθώς προάγει την υπερπλασία του έσω χιτώνα του φλεβικού μοσχεύματος η οποία οδηγεί στη συνέχεια σε εμφάνιση της αθηρωματικής νόσου.

2.2.4 Σακχαρώδης διαβήτης

Ο Σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου αυξημένης απώτερης θνητότητας μετά από Αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Επίσης, είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας επανεμφάνισης στηθάγχης, ιδίως κατά το δεύτερο έτος από την επέμβαση και επιδείνωσης της αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών πέντε έτη μετά από την επέμβαση.(8) Παράλληλα, η μείζων σαφηνής φλέβα των διαβητικών ασθενών είναι λειτουργικά ελλιπής ως μόσχευμα. Παρουσιάζει μείωση της παραγωγής της προστακυκλίνης που είναι αγγειοδιασταλτικός παράγοντας.(116)

Παρά τις ανωτέρω παρατηρήσεις, δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία από αγγειογραφικές και παθολογοανατομικές μελέτες που να αποδεικνύουν ότι ο Σακχαρώδης Διαβήτης προάγει την αθηρωματική νόσο των φλεβικών μοσχευμάτων. Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί είναι αναδρομικές.(117) Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να συσχετίζουν τον Διαβήτη με την πρόοδο της αθηρωματικής νόσου των φλεβικών μοσχευμάτων.

2.2.5 Φύλο

Το θήλυ φύλο σχετίζεται με αυξημένη περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα σε επεμβάσεις Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.(118,119) Οι γυναίκες παρουσιάζουν επίσης συχνότερα επανεμφάνιση της στηθάγχης κατά το πρώτο και δεύτερο μετεγχειρητικό έτος. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι η βατότητα των φλεβικών μοσχευμάτων ήταν μικρότερη σε γυναίκες δύο έτη μετά από Αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Το φαινόμενο αυτό φαίνεται να σχετίζεται με τη μικρότερη διάμετρο των στεφανιαίων αρτηριών των γυναικών.

Ωστόσο, η επιβίωση στα 5, 10 και 15 έτη μετά από την Αορτοστεφανιαία παράκαμψη είναι ίδια και στα δύο φύλα.(119) Όσον αφορά στην επίδραση των οιστρογόνων στη βατότητα των φλεβικών μοσχευμάτων, ορισμένες έρευνες υποστηρίζουν ότι η 10ετής επιβίωση ήταν αυξημένη σε γυναίκες που ελάμβαναν μετεμμηνοπαυσιακά θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα.(120) Οι κατευθυντήριες οδηγίες την Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (American Heart

Association – AHA) δεν διευκρινίζουν με σαφήνεια εάν υπάρχει όφελος από τη θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με στεφανιαία νόσο.(121)

2.3 Νεότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες

2.3.1 Λιποπρωτεΐνη α

Η Λιποπρωτεΐνη α [Lipoprotein (a) -Lp(a)] είναι ένα μακρομοριακό σύμπλεγμα που αποτελείται από ένα τμήμα που ομοιάζει με λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL - like), το οποίο είναι προσκολλημένο σε μια γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη, την απολιποπρωτεΐνη α [apolipoprotein (a) ή apo (a)]. Αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών. Οι περισσότερες προοπτικές μελέτες καταδεικνύουν διπλασιασμό του κινδύνου στεφανιαίων συμβαμάτων σε υγιείς ενήλικες με υψηλά επίπεδα Lp(a). (122). Η Lp(a) αναστέλλει την ινωδόλυση και συσσωρεύεται σε αθηροσκληρωτικές πλάκες τόσο στις στεφανιαίες αρτηρίες όσο και στα φλεβικά μοσχεύματα.

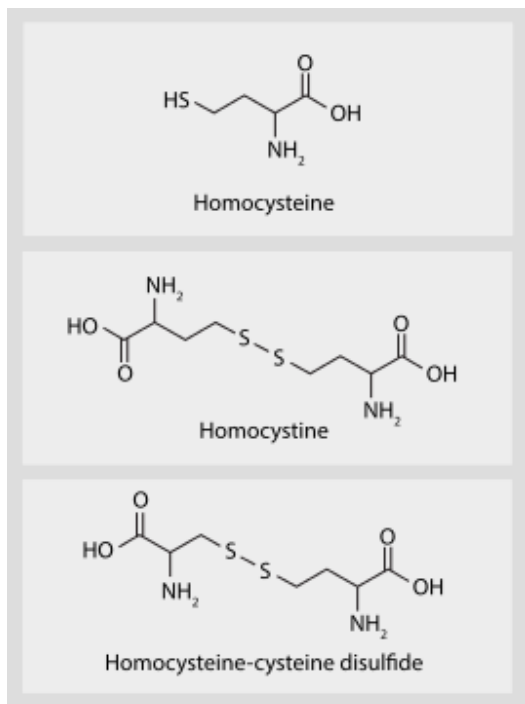
Μετά από την Αορτοστεφανιαία παράκαμψη τα επίπεδα Lp(a) στο πλάσμα μειώνονται απότομα κατά 40% ως 60% την τρίτη μετεγχειρητική μέρα και αρχίζουν να αυξάνουν ξανά τη 10η μετεγχειρητική μέρα. Επανερχονται στα προεγχειρητικά επίπεδα 4 ως 6 εβδομάδες μετά την επέμβαση. Για το λόγο αυτόν τα μετεγχειρητικά επίπεδα Lp(a) πρέπει να μετρούνται τουλάχιστον ένα μήνα μετά από την επέμβαση.(14)

Η Lp(a) απουσιάζει σχεδόν τελείως από τη φυσιολογική μείζονα σαφηνή φλέβα. Συσσωρεύεται στο ενδοθήλιο των φλεβικών μοσχευμάτων καθώς και στο τοίχωμα των στεφανιαίων αρτηριών σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη.(123,124)

Οι περισσότεροι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η απώτερη στένωση ή απόφραξη των φλεβικών μοσχευμάτων σχετίζεται με αυξημένα προεγχειρητικά επίπεδα της Λιποπρωτεΐνης α. Άλλες μελέτες την συσχετίζουν με αυξημένο κίνδυνο απόφραξης των μοσχευμάτων κατά το πρώτο έτος μετά την επέμβαση Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες για να διερευνηθεί ο παθοφυσιολογικός ρόλος της Lp(a) στην αθηροθρόμβωση των φλεβικών μοσχευμάτων. (122)

2.3.2 Ομοκυστεΐνη

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα αμινοξύ που περιέχει σουλφυδρίλιο και παράγεται από την απομεθυλιοποίηση της μεθειονίνης. Αποτελείται από ένα μίγμα ομοκυστεΐνης, ομοκυστίνης και του δισουλφιδίου ομοκυστεΐνης – κυστεΐνης. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες μεταβολίζεται σε κυστεΐνη. (125)



Χημικός τύπος Ομοκυστεΐνης, Ομοκυστίνης και δισουλφιδίου

Η ομοκυστεΐνη είναι πιθανό να σχετίζεται με την αθηροθρόμβωση. Διάφορες προοπτικές και αναδρομικές μελέτες αναφέρουν ότι ακόμα και μια μικρή αύξηση στα επίπεδα ομοκυστεΐνης του πλάσματος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο.(14) Μικρές αυξήσεις δύνανται να γίνουν λόγω γενετικών ή διατροφικών παραγόντων. Η ομοκυστεΐνη προκαλεί την προθρομβωτική και αθηρογενετική δράση της διαμέσου διάφορων μηχανισμών που περιλαμβάνουν το ενδοθήλιο, τα αιμοπετάλια και το μηχανισμό της πήξης.(126) Ο ρόλος της στην αθηρωματική νόσο των φλεβικών μοσχευμάτων έχει προταθεί σε λίγες μελέτες αλλά δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς.

2.3.3 Ινωδογόνο

Το Ινωδογόνο του πλάσματος είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης και χρησιμοποιείται κλινικά ως δείκτης φλεγμονής. Παράλληλα σχετίζεται με τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και την πυκνότητα του αίματος. Διάφορες προοπτικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι υπάρχει ισχυρός συσχετισμός ανάμεσα στα επίπεδα ινωδογόνου του πλάσματος και στην ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Αγγειογραφικές μελέτες έχουν παρατηρήσει ότι υπάρχει συσχετισμός ανάμεσα στα επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα και την έκταση της αθηρωματικής νόσου. Τα υψηλά επίπεδα του ινωδογόνου που κυκλοφορεί στο πλάσμα προδιαθέτουν σε ισχαιμική καρδιοπάθεια διότι αυξάνουν την πυκνότητα του πλάσματος, τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και συμβάλλουν στην έναρξη του μηχανισμού δημιουργίας της αθηρωματικής πλάκας.(127)

Κατά τη διάρκεια της Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης επισυμβαίνει σημαντική ενεργοποίηση τόσο του μηχανισμού πήξης όσο και αυτού της ινωδόλυσης και μάλιστα η ενεργοποίηση αυτή διαφέρει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή. Το αποτέλεσμα είναι διαταραχές των αιμοστατικών παραμέτρων που μπορεί να διατηρούνται έως και 30 ημέρες μετά την επέμβαση.(14) Το ινωδογόνο στο πλάσμα διπλασιάζεται κατά την 3^η μετεγχειρητική μέρα και παραμένει ως γνωστό σημαντικά αυξημένο κατά την 8^η μετεγχειρητική μέρα. Σε ασθενείς με απόφραξη ενός ή περισσότερων φλεβικών μοσχευμάτων στου 3 μήνες μετά από την επέμβαση παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων Ινωδογόνου κατά την 3^η και 8^η μετεγχειρητική μέρα.(128)

Απαιτούνται περισσότερες προοπτικές μελέτες προκειμένου να διευκρινισθεί η επίδραση του Ινωδογόνου του πλάσματος στην ανάπτυξη της αθηρωματικής νόσου των φλεβικών μοσχευμάτων.

2.3.4 Ουρικό οξύ

Το ουρικό οξύ του ορού έχει παρατηρηθεί ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου εδώ και 50 χρόνια. Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν ότι αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος μπορούν να αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο κυρίως λόγω του αυξημένου κινδύνου θρόμβωσης και συνεπώς ανάπτυξης και εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας.

Με αυτό το σκεπτικό είναι πιθανό τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος μετεγχειρητικά να προάγουν και να επιταχύνουν την ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου των φλεβικών μοσχευμάτων. Οι μελέτες πάνω σε αυτό είναι ακόμα λιγοστές και δεν υπάρχουν σαφή αποδεικτικά στοιχεία.

2.3.5 C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Η CRP αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης και αξιόπιστο δείκτη συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Έχει ήδη συσχετισθεί κατά το παρελθόν με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε Αορτοστεφανιαία παράκαμψη είναι χρήσιμο να μετράται η CRP προ και μετά από την επέμβαση. Αυξημένα επίπεδα προεγχειρητικά (>0.3 mg/dl) σχετίζονται με πενταπλάσιο μετεγχειρητικό κίνδυνο επανεμφάνισης της στηθάγχης. Οι ασθενείς με CRP μεγαλύτερη από 0.5 mg/dl 96 ώρες μετά την Αορτοστεφανιαία παράκαμψη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ισχαιμικές επιπλοκές και απώτερες στενώσεις των φλεβικών μοσχευμάτων.(129)

Η CRP συσσωρεύεται στα φλεβικά μοσχεύματα αμέσως μετά από την επέμβαση αλλά δεν συντίθεται τοπικά από αυτά. Προάγει την ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα TF και του αναστολέα της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου των ιστών plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). Επίσης ενεργοποιεί την προσκόλληση μακροφάγων και την εναπόθεση ινικής στο ενδοθήλιο των φλεβικών μοσχευμάτων. Έτσι, δύναται να συμβάλλει στην πρώιμη απόφραξη των φλεβικών μοσχευμάτων.(130)

2.3.6 Ενδοθηλίνη 1

Η Ενδοθηλίνη 1 (ET-1) είναι ένα 21- αμινοπεπτίδιο με αγγειοσυσπαστικές και μιτογόνες ιδιότητες στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις ET-1 στα φλεβικά μοσχεύματα σχετίζονται με υπερπλασία του ενδοθηλίου τους που μπορεί δυνητικά να εξελιχθεί σε αθηρωματική νόσο των μοσχευμάτων. Πειραματική χορήγηση σε χοίρους αναστολέων της ET-1 ελάττωσε τη διαδικασία πάχυνσης του ενδοθηλίου των φλεβικών μοσχευμάτων. Αναμένονται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να αποσαφηνισθεί ο ρόλος της Ενδοθηλίνης 1 στα φλεβικά μοσχεύματα.(130)

2.3.7 Αγγειοτενσίνη II

Η αγγειοτενσίνη II παράγεται από την αγγειοτενσίνη I δια του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης [angiotensin converting enzyme (ACE)] και της χυμάσης. Και τα δύο απαντώνται στον ιστό των αγγείων. Έχει παρατηρηθεί δεκαπλάσια αύξηση της δραστηριότητας της χυμάσης και διπλάσια αύξηση της δραστηριότητας της αγγειοτενσίνης σε φλεβικά μοσχεύματα 4 εβδομάδες μετά από επέμβαση Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Σε πειραματικά μοντέλα η αγγειοτενσίνη II επιτάχυνε την αθηροσκλήρωση καθώς και την ανευρυσματική νόσο.(131,132) Σε άλλα πειράματα, συστηματική θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης οδήγησαν σε μείωση της υπερπλασίας του έσω χιτώνα κατά 40% στις 4 εβδομάδες μετεγχειρητικά. Η αγγειοτενσίνη II φαίνεται ότι σχετίζεται με την αθηρωματική νόσο των φλεβικών μοσχευμάτων αλλά αυτό μένει να αποδειχθεί στο μέλλον με προοπτικές μελέτες. (133,134,135)

2.3.8 Οξείδιο του αζώτου και Προστακυκλίνη

Το Οξείδιο του αζώτου (NO) και η Προστακυκλίνη (PGI₂) εμφανίζουν αντιθρομβωτικές και αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Η προστακυκλίνη εμποδίζει παράλληλα και την ταχεία αναπαραγωγή των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος των αγγείων. Το NO εμποδίζει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων το σχηματισμό θρόμβων και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων. Κατά τη διάρκεια της Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης τα φλεβικά μοσχεύματα υφίστανται σπασμό των λείων μυϊκών ινών και ενδοθηλιακή βλάβη με αποτέλεσμα την ελάττωση της παραγωγής NO και τη συνακόλουθη έναρξη της διαδικασίας της αθηρωματικής νόσου των μοσχευμάτων.(135,136)

Παράλληλα, η ελάττωση της παραγωγής προστακυκλίνης από το ενδοθήλιο του φλεβικού μοσχεύματος φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα συσσώρευσης αιμοπεταλίων και οξείας θρόμβωσης του μοσχεύματος. Συνεπώς, η προστακυκλίνη φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στην τύχη του μοσχεύματος.(137)

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επέμβαση Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, με ή χωρίς χρήση αρτηριακών μοσχευμάτων παραμένει η πιο πρόσφορη θεραπεία για την αντιμετώπιση της συμπτωματικής αθηρωματικής νόσου των στεφανιαίων αρτηριών.(138) Παρά την ανωτερότητα των αρτηριακών μοσχευμάτων όσον αφορά στη βατότητα σε σχέση με το χρόνο, η πολυαγγειακή φύση της στεφανιαίας νόσου που καταλήγει στο Χειρουργείο και η ευκολία παρασκευής της μείζονος σαφηνούς φλέβας έχει σαν αποτέλεσμα τη χρήση φλεβικών μοσχευμάτων σε ποσοστό άνω του 70% των επεμβάσεων Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Ωστόσο, κατά την πορεία των ετών έγινε φανερό ότι τα φλεβικά μοσχεύματα παρείχαν μόνο παρηγορική αντιμετώπιση της αθηρωματικής νόσου των στεφανιαίων αρτηριών επειδή συχνά υφίστανται την αθηρωματική νόσο των φλεβικών μοσχευμάτων. (7,139,140)

Το 15% έως 20% των φλεβικών μοσχευμάτων αποφράσσονται κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά από την Αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Από αυτά, τα μισά περίπου αποφράσσονται κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων.(7,141) Η πρώιμη απόφραξη φαίνεται να προκαλείται λόγω θρόμβωσης των φλεβικών μοσχευμάτων. Ακολούθως, το ετήσιο ποσοστό απόφραξης είναι 1% ως 2% ανάμεσα στο 1^ο και 6^ο μετεγχειρητικό έτος και 4% ως 5% κατά τη χρονική διάρκεια ανάμεσα στο 6^ο και στο 10^ο έτος μετά από την επανααιμάτωση. Δέκα έτη μετά από την Αορτοστεφανιαία παράκαμψη, περίπου 60% των φλεβικών μοσχευμάτων παραμένουν λειτουργικά και από αυτά μόνο το 50% δεν είναι στενωμένα.

Κατά το παρελθόν υπήρξαν μελέτες που ασχολήθηκαν με την πιθανότητα βλαπτικής επίδρασης είτε της αιματικής ή της κρυσταλλοειδούς καρδιοπληγίας στο ενδοθήλιο των φλεβικών μοσχευμάτων. Οι μελέτες αυτές εστίαζαν κυρίως στην ελάττωση της συσταλτικότητας του φλεβικού τοιχώματος καθώς και στη μείωση εν γένει της λειτουργικότητάς του ενδοθηλίου ως αποτέλεσμα της απώλειας της αγγειακής τροφοδότησης των φλεβικών μοσχευμάτων και της απονεύρωσής τους. Η αθηρωματική νόσος των φλεβικών μοσχευμάτων διαφέρει από την αθηρωμάτωση των αρτηριών επειδή η φυσική εξέλιξη της νόσου είναι σημαντικά μικρότερη χρονικά και η ημερομηνία

έναρξης είναι σαφώς καθορισμένη και συμπίπτει με την τοποθέτηση του φλεβικού μοσχεύματος. Η διαδικασία αυτή δύναται συνεπώς να ανταποκριθεί σε πιθανές στρατηγικές που μπορούν να αναστείλουν την πρόοδό της.

Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο την εξέταση του πλούσιου σε κάλιο καρδιοπληγικού διαλύματος ως παράγοντα που προκαλεί οξεία ενδοθηλιακή βλάβη στο φλεβικό μόσχευμα. Η βλάβη αυτή πιθανώς οδηγεί σε αθηρωματική νόσο του μοσχεύματος.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ, ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Ασθενείς και συλλογή στοιχείων

Όλοι οι συμμετέχοντες έπασχαν από στεφανιαία νόσο και έπρεπε να υποβληθούν σε χειρουργική επαναιμάτωση. Το σύνολο των υποψηφίων ασθενών για ένταξη στη μελέτη ήταν 600 και τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν το κάπνισμα, ο Σακχαρώδης Διαβήτης και ο συνδυασμός της Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με άλλη επέμβαση. 52 ασθενείς, 36 άνδρες και 16 γυναίκες ηλικίας από 44 ως 81 ετών (μέση ηλικία 68 ± 8.5 έτη) που υποβλήθηκαν σε επέμβαση Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με χρήση τουλάχιστον ενός φλεβικού μοσχεύματος αποτέλεσαν τον πληθυσμό της παρούσας μελέτης. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη όσον αφορά στα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τους προεγχειρητικούς παράγοντες κινδύνου και την προεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή. Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν διεγχειρητικά, όπως το κλάσμα εξώθησης, η διάμετρος των φλεβικών μοσχευμάτων, η διάμετρος των αρτηριών στόχων και η ποιότητα τους καθώς και η χρήση ινοτρόπων ήταν επίσης όμοια.

Πίνακας δεδομένων των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη

Αριθμός	Φύλο	Ηλικία	Μήκος δείγματος (χωρίς καρδιοπληγία)	Μήκος δείγματος (με καρδιοπληγία)	Μέγιστη βλάβη (με καρδιοπληγία)	Ελάχιστη βλάβη (με καρδιοπληγία)	Μέσος όρος βλάβης (με καρδιοπληγία)	Βλάβη (χωρίς καρδιοπληγία)	Διαφορά βλάβης
1	male	68	4	8	70	70	70	25	45
2	female	72	4	7	80	60	70	30	40
3	male	78	4	8	70	60	65	20	65
4	male	75	5	8	60	50	55	20	45
5	male	65	5	7	60	40	50	20	40
6	female	58	4	7	80	70	75	30	45
7	male	78	5	7	70	60	65	20	45
8	male	52	5	8	60	60	60	20	40
9	female	76	4	7	80	70	75	30	45
10	female	67	4	6	70	70	70	20	50
11	male	63	5	8	70	60	65	20	45
12	male	78	4	7	80	70	75	25	50
13	male	75	5	8	70	60	65	35	30
14	male	67	6	8	80	80	80	25	55
15	female	78	4	6	70	70	70	20	50
16	male	67	5	8	60	50	55	20	35
17	female	80	4	7	80	70	75	30	45
18	male	58	5	6	70	60	65	25	40
19	female	66	5	7	70	70	70	35	35
20	female	73	4	7	80	60	70	20	50
21	male	71	3	8	70	70	70	25	45
22	male	78	5	7	80	60	70	30	40
23	male	80	3	8	70	70	70	25	45
24	male	70	5	7	60	60	60	20	40
25	female	74	4	6	80	80	80	30	50
26	male	68	3	6	70	60	65	20	45
27	male	66	5	8	80	60	70	25	45
28	female	79	4,5	5	70	60	65	35	30
29	male	44	0,5	3	60	50	55	10	45
30	female	65	3	3	60	40	50	10	40
31	male	73	1,5	1,5	50	40	45	10	35
32	female	69	1	1,5	80	10	45	30	15
33	female	58	2	3	90	50	70	20	50
34	male	72	3,5	3,5	80	20	50	20	30
35	male	73	0,5	2,5	90	50	70	60	10
36	male	69	1	1	90	40	65	20	45
37	male	61	2,5	3,5	90	40	65	30	35
38	male	53	1	8	80	60	70	30	30
39	female	55	3	3	80	50	65	30	30
40	female	67	3	3	90	70	80	40	40
41	male	75	0,5	1,5	70	50	60	30	20
42	male	62	1	2	90	70	80	40	40
43	male	68	1,5	3	80	50	65	40	25
44	male	83	1	3	80	60	70	30	40
45	male	76	1,5	4	60	40	50	20	30
46	male	72	2,5	3,5	70	50	60	40	20
47	female	53	1	1	60	50	50	40	10
48	male	66	3	2	70	60	60	30	30
49	male	56	2	1,5	90	70	70	30	40
50	male	67	1	1	80	60	70	20	50
51	male	60	2	8	60	40	50	20	30
52	male	64	3	12	90	70	60	30	30

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε να είναι προοπτική και βασίσθηκε σε συγκεκριμένη ερευνητική υπόθεση και σε ειδικά σχεδιασμένο πρωτόκολλο το οποίο θα παρουσιασθεί στη συνέχεια. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ερωτήθηκαν και συγκατατέθηκαν εγγράφως. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή του Ιδρύματος.

2. Επέμβαση

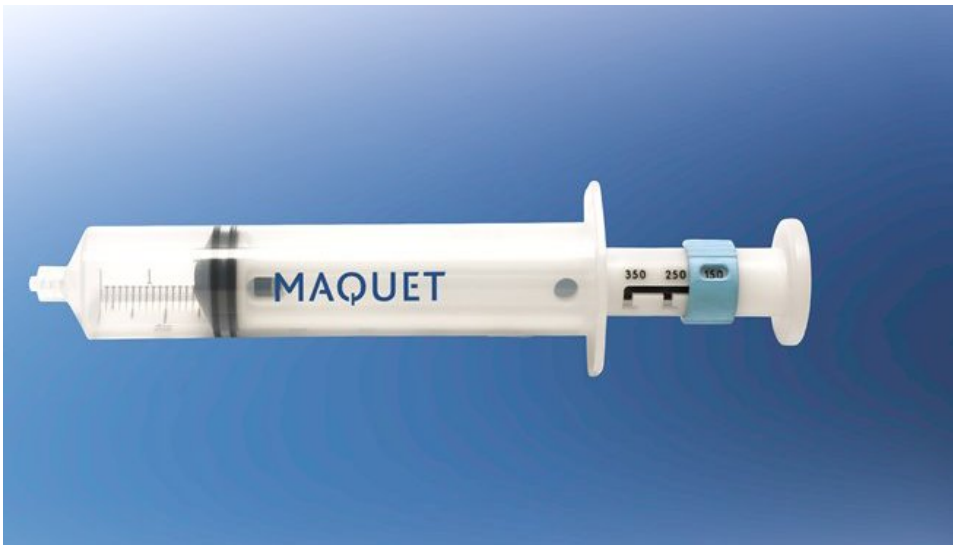
Τέσσερις Χειρουργοί Καρδιάς με εμπειρία σε επεμβάσεις Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας πραγματοποίησαν τις Χειρουργικές επεμβάσεις. Σε όλους τους ασθενείς χρησιμοποιήθηκε η έσω θωρακική αρτηρία ως μόσχευμα. Η μείζων σαφηνής φλέβα παρασκευάσθηκε και λήφθηκε από κάθε ασθενή με τη συνήθη ανοικτή τεχνική. Μετά από τη λήψη και την προσεκτική διπλή απολίνωση των κλάδων, οι φλέβες διατάθηκαν ήπια με ελεγχόμενο τρόπο με χρήση ηπαρινισμένου αίματος του ασθενούς και στη συνέχεια αποθηκεύτηκαν σε αυτό. Ένα τμήμα της μείζονος σαφηνούς φλέβας κόπηκε και αποθηκεύτηκε για ιστολογική εξέταση.

Η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιήθηκε με το συνήθη τρόπο. Η θερμοκρασία των ασθενών ήταν 32⁰C σε όλη τη διάρκεια του χρόνου ισχαιμίας. Το αρχικό διάλυμα της καρδιοπληγίας περιλάμβανε 1000 ml Ringer's lactated, 2 φιάλες διαλύματος St Thomas, 40 mmol sodium bicarbonate and 67 mmol Κάλιο σε ανάμιξη με αίμα σε αναλογία 1:4.

Αμέσως μετά από την ολοκλήρωση της κάθε περιφερικής αναστόμωσης της μείζονος σαφηνούς φλέβας με τη στεφανιαία αρτηρία – στόχο, η φλέβα κοβόταν στο κατάλληλο μήκος. Ακολουθούσε η χορήγηση καρδιοπληγικού διαλύματος συντήρησης απ' ευθείας στην αορτική ρίζα και ταυτόχρονα διαμέσου του φλεβικού μοσχεύματος προς τη στεφανιαία αρτηρία – στόχο. Το καρδιοπληγικό διάλυμα συντήρησης περιείχε 1000 ml Ringer's lactated, 2 φιάλες διαλύματος St Thomas, 40 mmol sodium bicarbonate and 40 mmol Καλίου σε ανάμιξη με αίμα σε αναλογία 1:4. Η θερμοκρασία του διαλύματος ήταν 60 – 80 C. Ο ρυθμός χορήγησης του καρδιοπληγικού διαλύματος ήταν από 150 ως 200 ml/min. Το ποσό της κάθε χορήγησης ήταν 300 ml. Η υπόλοιπη επέμβαση πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη με το συνήθη τρόπο.

2.1. Προετοιμασία των φλεβικών δειγμάτων

Αμέσως μετά από τη λήψη του φλεβικού μοσχεύματος, στο περιφερικό άκρο του τοποθετούνταν μια φλεβική κάνουλα που σταθεροποιούνταν με χρήση απολίνωσης από μετάξι. Στη συνέχεια χορηγούνταν στο φλεβικό μόσχευμα ηπαρινισμένο αίμα με χρήση σύριγγας 60 ml με ειδικό σύστημα ελέγχου πίεσης χορήγησης (Vasoshield - Maquet®) προκειμένου να εντοπισθούν κλάδοι που δεν είχαν απολινωθεί.(98)



Σύριγγα με ειδικό σύστημα ελέγχου πίεσης χορήγησης (Vasoshield - Maquet®)

Η σύριγγα ελεγχόμενης πίεσης χορήγησης βοηθά στην προστασία των φλεβών από την υπερδιάταση και την πιθανή συνακόλουθη ενδοθηλιακή βλάβη κατά τη διάρκεια των συνηθών χειρουργικών χρόνων προετοιμασίας των φλεβικών μοσχευμάτων.(14,97,99) Ο τρόπος λειτουργίας της στηρίζεται στον περιορισμό της πίεσης έκπλυσης όταν οι φλέβες προετοιμάζονται για χρήση ως μοσχεύματα σε επεμβάσεις Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Με τη χρήση της ανωτέρω σύριγγας η φλέβα διατεινόταν σε ολόκληρο το μήκος της προκειμένου να λυθεί τυχόν σπασμός. Συνεπώς, όλα τα τμήματα του φλεβικού μοσχεύματος υφίσταντο ακριβώς την ίδια υδροστατική πίεση διάτασης. Μετά από αυτό το χρόνο, το τελευταίο τμήμα της φλέβας κοβόταν και αποθηκευόταν για ιστολογική εξέταση (Ομάδα Α). Η μείζων σαφηνής φλέβα κοβόταν στη συνέχεια σε μήκη αντίστοιχα

με τον αριθμό των περιφερικών αναστομών που απαιτούνταν σε κάθε ασθενή. Τα τμήματα αυτά αποθηκεύονταν σε ηπαρινισμένο αίμα σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι τη στιγμή που ο Χειρουργός ήταν έτοιμος να χρησιμοποιήσει το καθένα από αυτά.

Αμέσως πριν την πραγματοποίηση της τελευταίας κεντρικής αναστόμωσης φλεβικού μοσχεύματος στην Αορτική ρίζα, το μήκος του φλεβικού μοσχεύματος που περίσσευε από το τελευταίο μόσχευμα (μαζί με τη φλεβική κάνουλα που ήταν στερεωμένη στο άκρο του) κοβόταν και αποθηκευόταν για ιστολογική εξέταση (Ομάδα Β). Με τον τρόπο αυτό το αποθηκευμένο τμήμα της φλέβας είχε εκτεθεί στο καρδιοπληγικό διάλυμα της ορθόδρομης καρδιοπληγίας μόνο μία φορά.

2.2 Εκτίμηση του φλεβικού ενδοθηλίου και ιστολογική εξέταση

Το ενδοθήλιο των δύο φλεβικών τμημάτων, αυτού της ομάδας Α και του τμήματος ομάδας Β που αντιστοιχούσε σε κάθε ασθενή εξετάστηκαν ιστολογικά. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα [Endothelial cells (ECs)] σχηματίζουν το μονόστιβο συνεχές επιθήλιο που καλύπτει το καρδιαγγειακό σύστημα στο σύνολό του και καλείται ενδοθήλιο. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα περιέχουν ως μοναδικό χαρακτηριστικό τα σώματα Weibel-Palade που είναι αποθηκευτικά οργανίδια δεσμευμένα επί της κυτταρικής μεμβράνης. Έχουν μήκος 3μm και φάρδος 0.1 μm και περιέχουν τον παράγοντα von Willebrand (vWF). Τα κύτταρα αυτά ανιχνεύονται ανοσοϊστοχημικά με αντισώματα του PECAM-1 όπως είναι το CD34, μια πρωτεΐνη που εντοπίζεται στις συνδέσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων.(142,143) Η χρώση τόσο του πυρήνα όσο και του κυτταροπλάσματος του ενδοθηλιακού κυττάρου εκτιμήθηκε ως θετική στην παρούσα μελέτη.

Τα φλεβικά δείγματα μονιμοποιήθηκαν με φορμαλίνη και ενσωματώθηκαν σε παραφίνη στο παθολογοανατομικό τμήμα του Νοσοκομείου. Η εκτίμηση των ιστολογικών ευρημάτων έγινε από δύο Παθολογοανατόμους ξεχωριστά (διπλή – τυφλή μελέτη), σε συμφωνία με τα διεθνή κριτήρια.

Για την οπτική μικροσκόπηση, τα τμήματα των φλεβικών μοσχευμάτων μετά τον διαχωρισμό τους σε δύο ομάδες (Ομάδα Α: χωρίς να έχει διέλθει διάλυμα καρδιοπληγίας

– τμήμα μάρτυρας και ομάδα Β: τμήματα από τα οποία έχει διέλθει διάλυμα καρδιοπληγίας), παρέμειναν σε ουδέτερο διάλυμα φορμαλίνης 10%. Στη συνέχεια τα φλεβικά τμήματα αφυδατώθηκαν και ενσωματώθηκαν σε παραφίνη. Από αυτά ελήφθησαν τομές πάχους 4μm που χρωματίστηκαν με τη μέθοδο αιματοξυλίνης – εωσίνης κατά Gill III και εξετάσθηκαν στο οπτικό μικροσκόπιο.

2.3 Ανοσοϊστοχημεία

Η ανάλυση της έκφρασης των πρωτεϊνών εκτιμήθηκε σε ιστούς που μονιμοποιήθηκαν με τη συνήθη διαδικασία και ενσωματώθηκαν σε παραφίνη. Τομές από τα διάφορα δείγματα (πάχους 4 μm η καθεμιά) τοποθετήθηκαν σε Dako Real™ Capillary Gap Microscope Slides και αφέθηκαν να επωασθούν κατά τη διάρκεια της νύχτας στους 55°C. Στη συνέχεια οι τομές αποαριφινίζονταν δύο συνεχόμενες φορές με τη βοήθεια ξυλένης για πέντε λεπτά κάθε φορά. Η επανενυδάτωση πραγματοποιούνταν με αιθανόλη σταδιακά (90%, 80% και 50%) για τέσσερα λεπτά την κάθε φορά. Η ανάκτηση του αντιγόνου γινόταν εφικτή με βρασμό των τομών σε ατμιστή με 20 X target retrieval solution (DAKO) για 45 λεπτά. Οι ανοσοϊστοχημικές αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε αυτόματο σύστημα ανοσοϊστοχημείας (Tech- Mate™ 500 Plus, DAKO). Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε το εξής αντίσωμα: monoclonal mouse anti-human CD34 Class Ι, Clone QBEnd10 (DAKO) diluted 1/20 (v/v). Οι διαλύσεις του αντισώματος πραγματοποιήθηκαν σε REAL™ Antibody Diluent (DAKO). Η ανοσοϊστοχημική αντίδραση αναπτύχθηκε με χρήση του REAL™ EnVision™ Detection System, Peroxidase/DAB+, Rabbit/Mouse (DAKO).

Σε κάθε τομή η εκατοστιαία αναλογία της ολικής περιφέρειας του αγγείου που χρώσθηκε θετική για το αντίσωμα CD34 υπολογίσθηκε με τη χρήση image analysis software (REAL™ EnVision™ Detection System). Washing reagents χρησιμοποιήθηκαν από το ChemMate™ Buffer Kit (DAKO). Τομές με φυσιολογικά αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα χρησιμοποιήθηκαν ως θετικός μάρτυρας. Τομή που δεν προσέλαβε καθόλου αντίσωμα χρησιμοποιήθηκε ως αρνητικός μάρτυρας. Δύο ανεξάρτητοι παθολογοανατόμοι εκτίμησαν την ενδοθηλιακή ακεραιότητα κάθε δείγματος κάθε τμήματος φλεβικού

δείγματος. Ο κάθε παθολογοανατόμος κατέληγε σε έναν μέσο όρο ενδοθηλιακής ακεραιότητας εξετάζοντας τα τμήματα κάθε φλεβικού δείγματος. Οι μέσοι όροι για κάθε φλεβικό δείγμα χρησιμοποιούνταν στη συνέχεια για να υπολογισθεί ο τελικός μέσος όρος για κάθε φλεβικό δείγμα. Η διαφοροποίηση ανάμεσα στις βαθμολογήσεις των δύο παθολογοανατόμων για κάθε φλεβικό δείγμα ήταν μικρότερη από 10%.

3. Στατιστική ανάλυση

Το κύριο σημείο ενδιαφέροντος της ανάλυσης ήταν η οξεία ενδοθηλιακή βλάβη που προκαλείται από την ορθόδρομη καρδιοπληγία όταν χορηγείται διά μέσου των φλεβικών μοσχευμάτων. Σε προηγούμενες μελέτες η επίπτωση της απόφραξης του φλεβικού μοσχεύματος εκτιμήθηκε σε 6.5% (140,141,144). Υποθέτοντας ότι η ενδοθηλιακή βλάβη του φλεβικού μοσχεύματος συσχετίζεται ισχυρά με την πρώιμη θρόμβωσή του, η ανάλυση ισχύος απέδειξε ότι 50 ασθενείς είναι ικανός αριθμός συμμετεχόντων στην μελέτη για να επιτευχθεί η ισχύς 80% σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $P=0.05$.

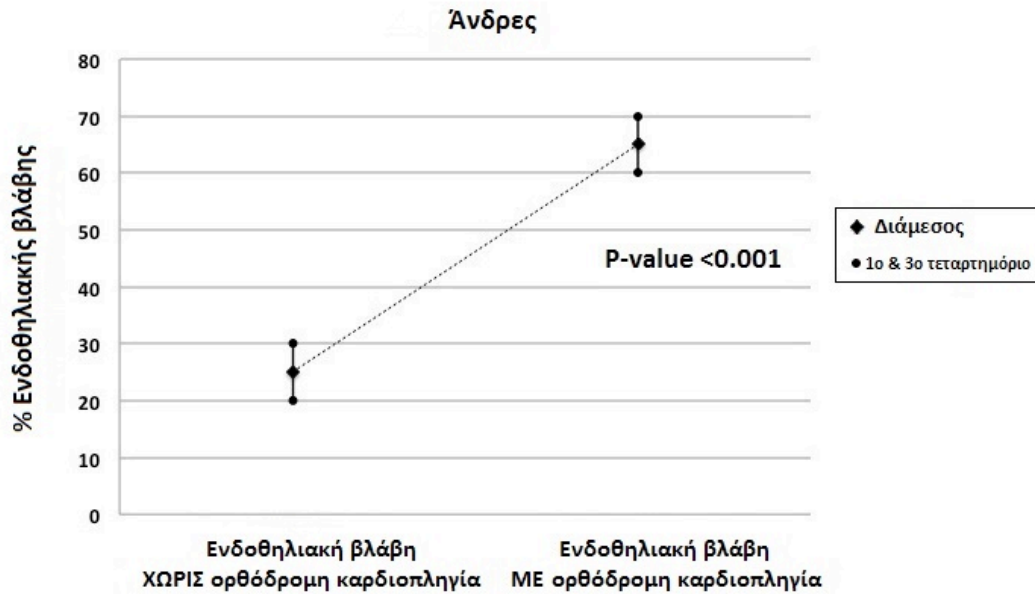
Ο έλεγχος κανονικότητας των συνεχών μεταβλητών ενδοθηλιακής βλάβης και μήκους δείγματος φλεβικού μοσχεύματος έγινε γραφικά με την χρήση ιστογραμμάτων, P-P plots και Q-Q plots. Η εξέταση των γραφημάτων έδειξε πως οι μεταβλητές έτειναν να μην ακολουθούν την κανονική κατανομή. Για τον λόγο αυτό τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σαν διάμεσος (1ο και 3ο τεταρτημόριο). Επιπρόσθετα, λαμβάνοντας υπόψη το μέγεθος του δείγματος (άντρες, $n=36$ και γυναίκες $n=16$) και την μη-κανονικότητα των μεταβλητών ο μη παραμετρικός έλεγχος Wilcoxon test εφαρμόστηκε για την σύγκριση των χαρακτηριστικών των φλεβικών μοσχευμάτων με και χωρίς καρδιοπληγία και στα 2 φύλα. Όλοι οι στατιστικοί έλεγχοι ήταν αμφίδρομοι σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $\alpha=0.05$. Οι αναλύσεις έγιναν με την χρήση του λογισμικού STATA version 9 (STATA Corp., College Station, TX, USA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

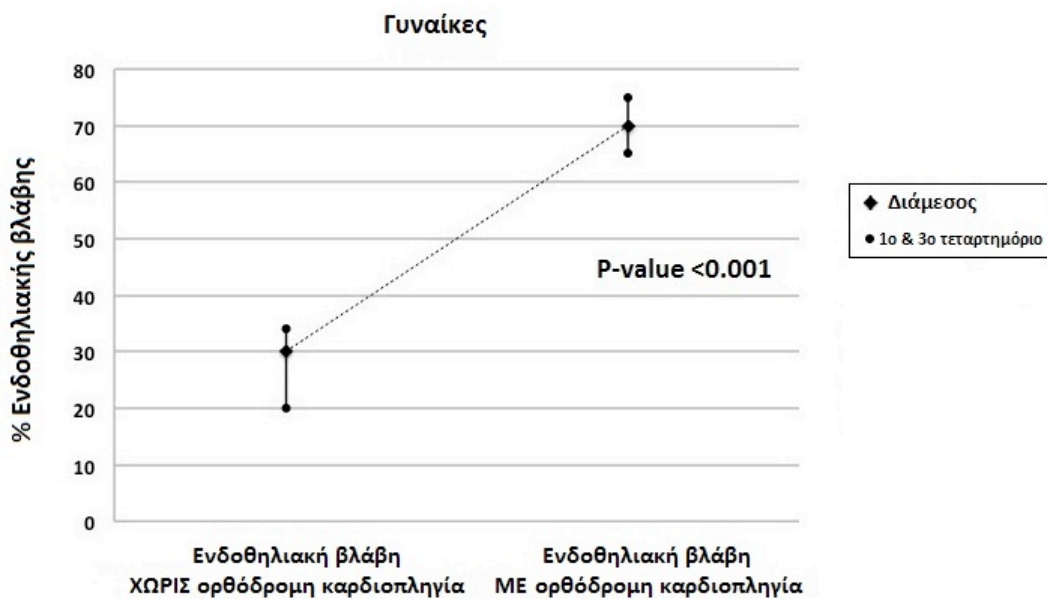
Η ανάλυση των δεδομένων της ενδοθηλιακής βλάβης των φλεβικών μοσχευμάτων φαίνεται στην εικόνα 1

Η ενδοθηλιακή βλάβη των φλεβικών δειγμάτων φαίνεται ότι αυξάνει σημαντικά με την έκθεση σε ορθόδρομη καρδιοπληγία τόσο στους άρρηνες όσο και στους θήλεις ασθενείς. (Wilcoxon test=-5,260 και $P<0.001$ άρρηνες, Wilcoxon test=-3,533 και $P<0.001$ θήλεις). Συγκεκριμένα, η μέση ενδοθηλιακή βλάβη στα φλεβικά δείγματα που δεν εκτέθηκαν σε ορθόδρομη καρδιοπληγία ήταν 25% (20%, 30%) για τους άρρηνες ασθενείς και 30% (20%, 34%) για τους θήλεις. Οι αντίστοιχες τιμές ενδοθηλιακής βλάβης του φλεβικού μοσχεύματος όταν αυτό χρησιμοποιήθηκε για χορήγηση ορθόδρομης καρδιοπληγίας ήταν 65% (60%, 75%) και 70% (65%, 75%)

Ορθόδρομη καρδιοπληγία και οξεία ενδοθηλιακή βλάβη



Ορθόδρομη καρδιοπληγία και οξεία ενδοθηλιακή βλάβη

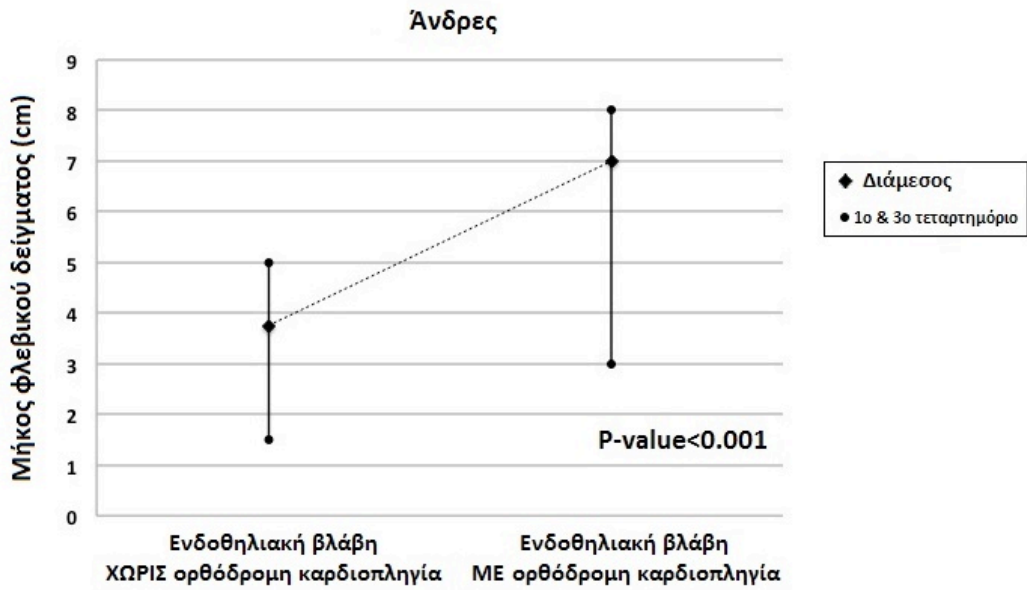


Εικόνα 1. Ορθόδρομη καρδιοπληγία και οξεία ενδοθηλιακή βλάβη του φλεβικού μοσχεύματος. Οι συγκρίσεις της ενδοθηλιακής βλάβης στα δείγματα μοσχευμάτων που δεν διήλθε ορθόδρομη καρδιοπληγία και σε αυτά που χρησιμοποιήθηκαν για τη χορήγηση ορθόδρομης καρδιοπληγίας και για τα δύο φύλα πραγματοποιήθηκαν με την χρήση του μη παραμετρικού Wilcoxon test.

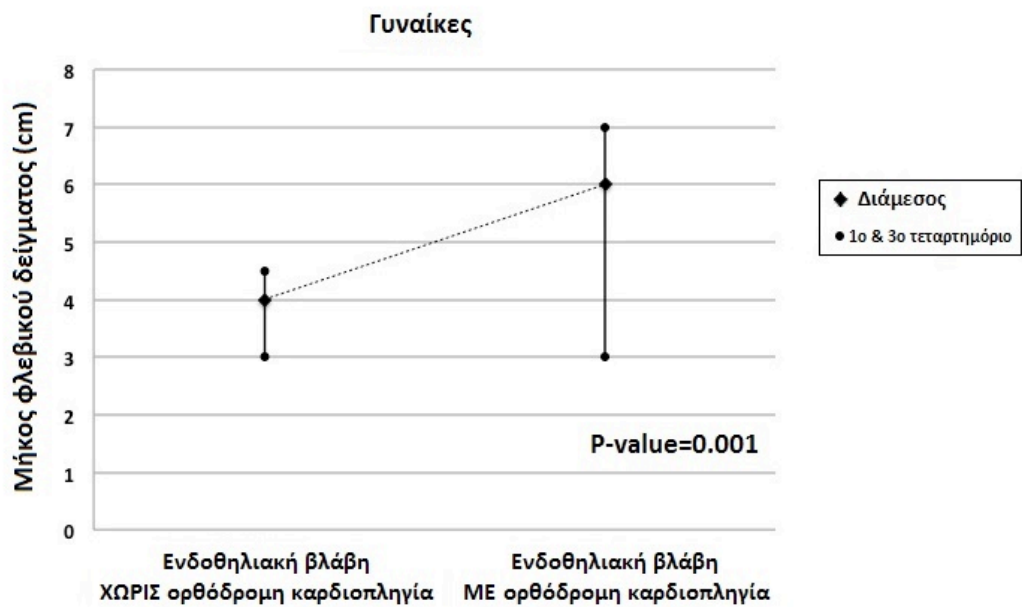
Τα αποτελέσματα από την ανάλυση των δεδομένων που αφορούν στο μήκος των δειγμάτων των φλεβικών μοσχευμάτων παρουσιάζονται στην εικόνα 2. Το μέσο μήκος των φλεβικών δειγμάτων που δεν εκτέθηκαν σε καρδιοπληγία (ομάδα A) ήταν 3.75 cm (1.5 cm, 5 cm) για τους άρρενες ασθενείς και 4 cm (3 cm, 4.5 cm) για τους θήλεις. Οι αντίστοιχες τιμές για τα δείγματα των φλεβικών μοσχευμάτων που χρησιμοποιήθηκαν για τη χορήγηση ορθόδρομης καρδιοπληγίας (ομάδα B) ήταν 7 cm (3 cm, 8 cm) και 6 cm (3 cm, 7 cm).

Οι συγκρίσεις στα μήκη των φλεβικών δειγμάτων με και χωρίς ορθόδρομη καρδιοπληγία σε σχέση με την ενδοθηλιακή βλάβη που υπέστησαν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές και στα δύο φύλα (P from Wilcoxon test <0.001 για τους άνδρες and P=0.001 για τις γυναίκες).

Ορθόδρομη καρδιοπληγία και μήκος φλεβικού δείγματος



Ορθόδρομη καρδιοπληγία και μήκος φλεβικού δείγματος



Εικόνα 2. Ορθόδρομη καρδιοπληγία και μήκος φλεβικού δείγματος. Οι συγκρίσεις των μηκών των φλεβικών δειγμάτων με ή χωρίς καρδιοπληγία σε σχέση με τη βλάβη που υπέστησαν και για τα δύο φύλα πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του μη παραμετρικού Wilcoxon test.

Η αύξηση στην ενδοθηλιακή βλάβη στα φλεβικά δείγματα που χρησιμοποιήθηκαν για τη χορήγηση ορθόδρομης καρδιοπληγίας ήταν εξίσου σημαντική και στις δύο ηλικιακές ομάδες, αυτής των 40-65 ετών και της ομάδας >70 ετών. (P from Wilcoxon tests <0.001, και για τις δύο ομάδες). Το εύρημα αυτό δείχνει ότι η ενδοθηλιακή βλάβη δεν επηρεάζεται από την ηλικία των ασθενών.

Τα ευρήματα που αφορούν στο μήκος των φλεβικών δειγμάτων σε σχέση με την ενδοθηλιακή βλάβη που υπέστησαν δεν αποτέλεσαν κύριο στόχο της μελέτης αλλά προέκυψαν κατά τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, μπορεί να έχουν χρήση σε μελλοντικές προοπτικές μελέτες. Φαίνεται ότι το μήκος των φλεβικών δειγμάτων που στάλθηκαν για ιστολογική εξέταση είναι ανάλογο με το μέγεθος της ενδοθηλιακής βλάβης. Δείγματα με μέγεθος τουλάχιστον 3 cm επέτρεψαν την πραγματοποίηση περισσότερων τομών για μικροσκοπική και ανοσοϊστοχημική μελέτη και εξαγωγή αποτελεσμάτων. Έτσι, τα μεγαλύτερα δείγματα εξετάσθηκαν πιο ενδελεχώς, με χρήση περισσότερων τομών. Αυτό πιθανώς να έχει θετική επίδραση στην ακρίβεια των υπολογισμών της ενδοθηλιακής βλάβης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

1. Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη η ενδοθηλιακή βλάβη του φλεβικού μοσχεύματος συσχετίζεται ευθέως με την έκθεση του ενδοθηλίου σε καρδιοπληγικό διάλυμα συντήρησης. Η έκθεση του φλεβικού μοσχεύματος συμβαίνει όταν η καρδιοπληγία χορηγείται ορθόδρομα δια μέσου φλεβικών μοσχευμάτων που έχουν αναστομωθεί στις στεφανιαίες αρτηρίες κατά τη διάρκεια της επέμβασης Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Από τη μελέτη των αποτελεσμάτων αποδεικνύεται ότι η βλάβη που υφίσταται το ενδοθήλιο είναι σημαντική και μπορεί να αποδοθεί μόνο στην ορθόδρομη χορήγηση του καρδιοπληγικού διαλύματος διά του αυλού του φλεβικού μοσχεύματος. Διάφοροι ερευνητές κατά το παρελθόν έχουν βοηθήσει σημαντικά στο να αποσαφηνισθεί η σημασία που έχει η υπερπλασία του ενδοθηλίου του φλεβικού μοσχεύματος στην απώτερη βατότητα των φλεβών που τοποθετούνται στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας.(37,79) Ωστόσο, μικρή σημασία έχει δοθεί στην παθοφυσιολογική σημασία της βλάβης που υφίσταται το φλεβικό μόσχευμα όταν χορηγείται καρδιοπληγία διά αυτού.(112) Παρά το ότι ο συσχετισμός αυτός έχει λογική βάση, δεν υπάρχουν προηγηθείσες προοπτικές μελέτες που να συνδέουν ευθέως το καρδιοπληγικό διάλυμα που χορηγείται ορθόδρομα διά των φλεβών και την οξεία βλάβη του ενδοθηλίου των φλεβικών μοσχευμάτων. Αυτό πιθανώς να οδηγεί σε πρώιμη ή όψιμη απόφραξη των φλεβικών μοσχευμάτων.

Το αγγειακό ενδοθήλιο είναι μια αιμοσυμβατή μονήρης στοιβάδα μεσεγγυματικών κυττάρων. Σχηματίζει έναν φραγμό ανάμεσα στο κυκλοφορούν αίμα και στον εξωαγγειακό χώρο.(79,97) Η διατήρηση της λειτουργικότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι ζωτικής σημασίας γιατί αναστέλλει πρώιμες παθολογοανατομικές μεταβολές και προάγει τη διατήρηση της απώτερης βατότητας των φλεβικών μοσχευμάτων.(13,14,17,145,146,147) Η μείζων σαφηνής φλέβα χρησιμοποιήθηκε αρχικά ως παρακαμπτήριο μόσχευμα στα τέλη της δεκαετίας του 1960. Τα αθηροσκληρωτικά προβλήματα που τη συνοδεύουν αναγνωρίστηκαν πολύ σύντομα. Η επαναστένωση των φλεβικών παρακαμπτήριων μοσχευμάτων μπορεί να συμβαίνει στα πλαίσια διαδικασιών επούλωσης και αναδιαμόρφωσης που ενεργοποιούνται από την αρχική ιστική βλάβη με

μια διαδικασία η οποία δεν ρυθμίζεται επαρκώς. Η παθολογική διήθηση των λείων μυϊκών ινών του μέσου χιτώνα των φλεβών στο ενδοθήλιο και η συνακόλουθη και σαφώς σχετιζόμενη υπερπλασία του ενδοθηλίου αποτελεί κρίσιμο πρώιμο παράγοντα κινδύνου που πιθανότατα οδηγεί σε αθηροσκλήρυνση του φλεβικού μοσχεύματος και στη συνέχεια σε απόφραξη αυτού.(13,14,147) Συγκρινόμενη με την αθηρωματική νόσο των στεφανιαίων αρτηριών, η οποία ξεκινά σε νεαρή ηλικία και έχει αργή πρόοδο, η νόσος των φλεβικών μοσχευμάτων αποτελεί μία ταχέως επιδεινούμενη κατάσταση που επηρεάζει χιλιάδες ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης κάθε χρόνο παγκοσμίως. Δεδομένου του γεγονότος ότι η δεκαετής βατότητα του μοσχεύματος της έσω θωρακικής αρτηρίας είναι πλέον καθολικά παραδεκτή, η νόσος των φλεβικών μοσχευμάτων φαίνεται να αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες που οδηγεί σε επανεπεμβάσεις επί των σθενών που είχαν ήδη υποβληθεί σε Αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

Οι βλάβες των φλεβικών μοσχευμάτων κατηγοριοποιούνται γενικά σε οξείες και χρόνιες. Οι χρόνιες βλάβες είναι στην πλειονότητά τους η πάχυνση του τοιχώματος του μοσχεύματος και οι αθηρωματικές πλάκες του ενδοθηλίου. Για τις ανωτέρω αλλοιώσεις λίγα μπορούν να γίνουν στο πλαίσιο της συμβατικής Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης επειδή η μείζον σαφηνής φλέβα εξακολουθεί να αποτελεί μόσχευμα εκλογής σε τέτοιες επεμβάσεις. Η οξεία νόσος του φλεβικού μοσχεύματος προκαλείται συνήθως από τοπική ή εκτεταμένη καταστροφή της ενδοθηλιακής στοιβάδας και οίδημα της υποενδοθηλιακής στοιβάδας. Άλλες αιτίες φαίνεται να είναι η ισχαιμία του φλεβικού τοιχώματος που έχει χάσει την αγγείωσή του και η νέκρωση των λείων μυϊκών ινών της υποενδοθηλιακής στοιβάδας καθώς και η επικάθηση θρόμβων εντός του αυλού του φλεβικού μοσχεύματος.(14,17,25,112,145,146,147,148)

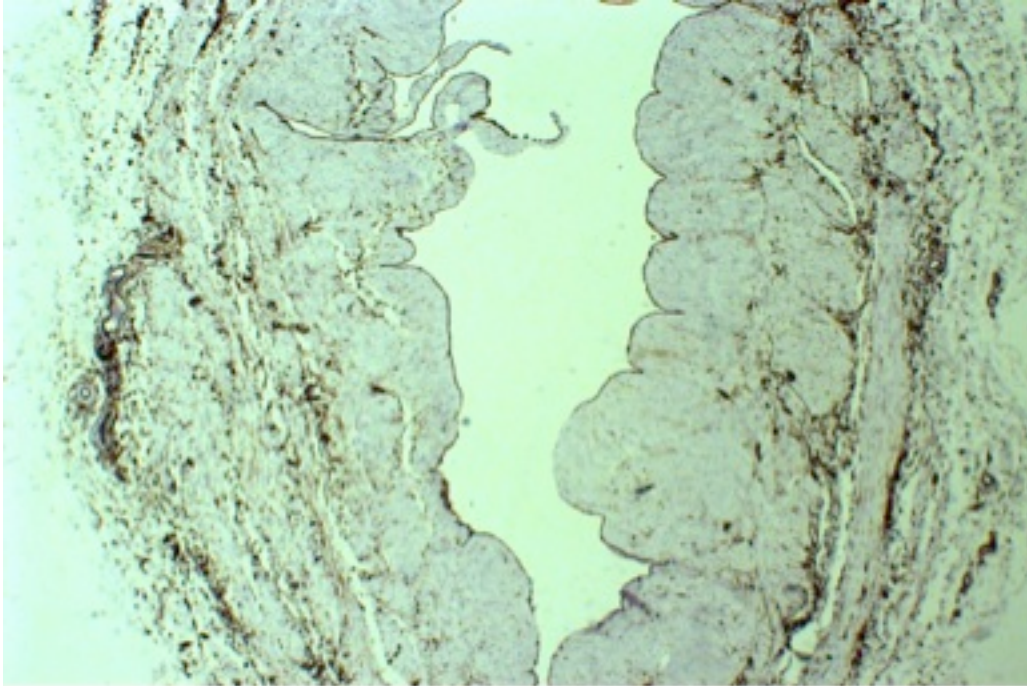
Η χειρουργική τεχνική έχει σαφώς κατηγορηθεί στη διεθνή βιβλιογραφία για την πρώιμη απόφραξη των φλεβικών μοσχευμάτων που πλησιάζει το 10% κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού μήνα.(140,141,144) Αντίθετα, δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες που να διερευνούν άλλους παράγοντες που να μπορούν να εξασφαλίσουν τη βατότητα του φλεβικού μοσχεύματος ή που να σχετίζονται με την πρώιμη απόφραξη του. Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν πάντως ότι η οξεία βλάβη του φλεβικού

μοσχεύματος οδηγεί με ακρίβεια στην αθηρωματική νόσο του στο μέλλον. Φαίνεται επίσης ότι οι περισσότερες μελέτες στρέφονται σε προσπάθειες να περιοριστεί ή να θεραπευθεί η αθηρωματική νόσος των φλεβικών μοσχευμάτων.

Στην παρούσα μελέτη, η ορθόδρομη καρδιοπληγία συντήρησης που χορηγείται διά των φλεβικών μοσχευμάτων εκτιμάται σαν πιθανή αιτία πρόκλησης ενδοθηλιακής βλάβης του φλεβικού μοσχεύματος. Αυτό το είδος βλάβης πιθανότατα οδηγεί σε νέκρωση, διήθηση ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων, προσκόλληση και συσσώρευση αιμοπεταλίων και συνακόλουθο σχηματισμό αθηρωματικών πλακών.(13,14,17,79,145,146,147,148,149) Η χορήγηση ορθόδρομης καρδιοπληγίας διά των φλεβικών μοσχευμάτων μετά την ολοκλήρωση κάθε περιφερικής αναστόμωσης αποτελεί συνήθη χειρουργική πρακτική κατά τη διάρκεια της επέμβασης Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Θεωρείται ότι προσφέρει σημαντική βοήθεια στην καλύτερη προστασία του μυοκαρδίου, ειδικά σε ασθενείς που έχουν υφολική ή ολική απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών ή σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή αθηρωμάτωση του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Η θεώρηση αυτή είναι λογική και στηρίζεται σε ανατομικούς λόγους. Εκτός από τις προαναφερθείσες περιπτώσεις, πολλοί χειρουργοί χρησιμοποιούν στην καθημερινή πρακτική τους τα φλεβικά μοσχεύματα για να χορηγήσουν ορθόδρομη καρδιοπληγία με τη βοήθεια καρδιοπληγικών γραμμών πολλαπλών αυλών.

Το καρδιοπληγικό διάλυμα συντήρησης έχει σε πολλές περιπτώσεις χαμηλή θερμοκρασία. Στη σειρά ασθενών της παρούσης μελέτης η θερμοκρασία του διαλύματος κυμαινόταν από 6ο έως 8ο C. Επιπροσθέτως, το καρδιοπληγικό διάλυμα συντήρησης είναι πλούσιο σε κάλιο όχι μόνο επειδή περιέχει 40 mmol καλίου αλλά επίσης λόγω του καλίου που περιέχεται στο διάλυμα St Thomas καθώς και του καλίου που περιέχεται στο αίμα που αναμειγνύεται με το καρδιοπληγικό διάλυμα (ψυχρή αιματική καρδιοπληγία 4:1). Η συνδυαστική δράση των ανωτέρω δύο παραγόντων, δηλαδή της χαμηλής θερμοκρασίας και του καλίου, δύναται να επηρεάσει την ακεραιότητα του φλεβικού ενδοθηλίου και με τον τρόπο αυτό να έχει σημαντικό ρόλο στην έναρξη της διαδικασίας της οξείας ενδοθηλιακής βλάβης των φλεβικών μοσχευμάτων.

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί μέχρι τώρα πολλές αιτίες πρόκλησης ενδοθηλιακής βλάβης των φλεβικών μοσχευμάτων ακόμα και πριν αυτά αναστομωθούν στις στεφανιαίες αρτηρίες και τοποθετηθούν στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας του αίματος. Τα φλεβικά δείγματα που δεν εκτέθηκαν σε ορθόδρομη καρδιοπληγία (Ομάδα Α) παρουσιάζουν πράγματι μία μικρή αλλά σημαντική ενδοθηλιακή βλάβη. (εικόνα 3)



Εικόνα 3. Ανοσοϊστοχημική χρώση με CD34. Το ενδοθήλιο παρουσιάζει γραμμική θετική πυρηνική και κυτταροπλασματική χρώση (Ομάδα Α). 20x0.40

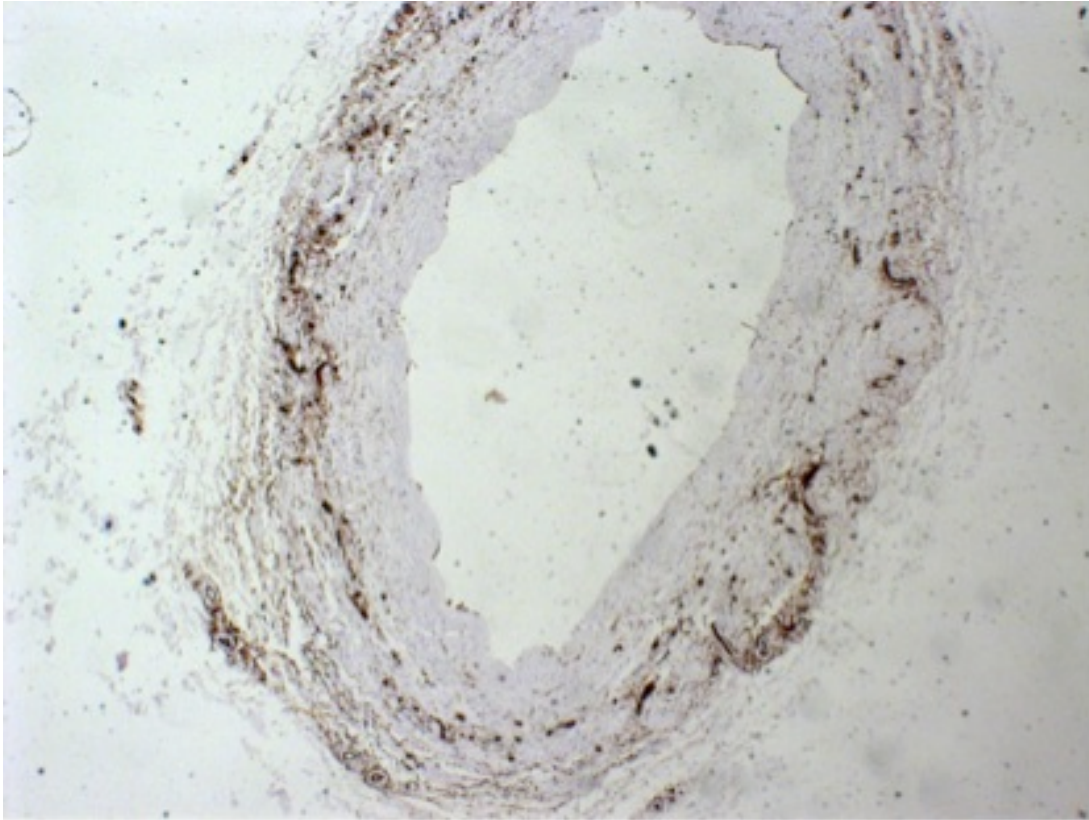
Υπάρχουν πολλές μελέτες που προσπαθούν να αιτιολογήσουν την ήπια ενδοθηλιακή βλάβη του παρασκευασμένου φλεβικού μοσχεύματος.(12,13,15,46,98,99,150) Πρόσφατες μελέτες(136,153) συμπεραίνουν ότι η μείζων σαφηνής φλέβα που παρασκευάζεται με ελάχιστους χειρισμούς (no-touch technique) όπως είναι για παράδειγμα η ενδοσκοπική παρασκευή και λήψη της φλέβας υφίσταται μικρότερη ενδοθηλιακή βλάβη. Αυτό όμως μένει να μελετηθεί περαιτέρω.

Η διάταση του φλεβικού μοσχεύματος κατά το στάδιο της προετοιμασίας του δύναται επίσης να έχει σημαντική επίπτωση στη φλεβική βλάβη του ενδοθηλίου στα

δείγματα της ομάδας Α. Ακόμα και η μέτρια διάταση προκαλεί ελάττωση του αγγειακού ενδοθηλίου σε ποσοστό έως 10%. Η υπερβολική διάταση του φλεβικού μοσχεύματος προκαλεί διαχωρισμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, διακοπή της συνέχειας των λείων μυϊκών ινών της υποενδοθηλιακής στοιβάδας και διάταση του έσω χιτώνα.(13,99,100,144) Συνεπώς, υπήρξε ιδιαίτερη μέριμνα στην παρούσα μελέτη, όπως περιγράφηκε ήδη στο κεφάλαιο της χειρουργικής τεχνικής, να αποφευχθεί η υπερβολική διάταση των φλεβικών μοσχευμάτων κατά το χειρουργικό χρόνο παρασκευής τους. Η υπερβολική διάταση θα μπορούσε δυνητικά να αυξήσει τις περιοχές του φλεβικού ενδοθηλίου που υπέστησαν βλάβη και να επισκιάσει την ευθεία επίδραση της πλούσιας σε κάλιο ψυχρής καρδιοπληγίας στο φλεβικό ενδοθήλιο.

Εκτός από τους τρόπους πρόκλησης οξείας φλεβικής βλάβης που αναφέρθηκαν ήδη, πολλά φλεβικά μοσχεύματα δύνανται να εμφανίζουν χρόνιες βλάβες που προϋπήρχαν και που είναι ήδη παρούσες κατά τη χρονική στιγμή της λήψης τους. Οι χρόνιες αυτές βλάβες αποδίδονται κυρίως σε προδιαθεσικούς παράγοντες όπως είναι το κάπνισμα, οι κίρσοειδείς ανευρύσεις, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία.(46,152) Για το λόγο αυτό οι καπνιστές, οι ισουλινοεξαρτώμενοι διαβητικοί και οι ασθενείς με κίρσοειδείς ανευρύσεις αποκλείστηκαν από τον πληθυσμό της παρούσης μελέτης. Αντίθετα, η ηλικία δεν θεωρείται ότι είναι προδιαθεσικός παράγοντας για χρόνιες φλεβικές βλάβες.(14) Συνεπώς, η ηλικία των ασθενών δεν αποτέλεσε κριτήριο αποκλεισμού από τον πληθυσμό της μελέτης.

Τα φλεβικά μοσχεύματα που εκτέθηκαν στο ορθόδρομο καρδιοπληγικό διάλυμα συντήρησης (Ομάδα Β) παρουσίασαν εκτεταμένη βλάβη στην ενδοθηλιακή στοιβάδα. (Εικόνα 4)



Εικόνα 4. Εκτεταμένη απώλεια των ενδοθηλιακών κυττάρων σε περιστατικό της ομάδας Β όπως φαίνεται με την αρνητική ανοσοϊστοχημική χρώση με το CD34. 20x0.40

Αυτό αποδείχθηκε με τη χρήση του CD34 που είναι ένας ευαίσθητος ανοσοϊστοχημικός δείκτης για τα αγγειακά ενδοθήλια.(143) Τα δείγματα εξετάσθηκαν στο οπτικό μικροσκόπιο και η ενδοθηλιακή βλάβη εκτιμήθηκε με χρήση ημιποσοτικής μεθόδου (hemi quantitative method). Τα αποτελέσματα αποδεικνύουν την εκτεταμένη βλάβη που υφίσταται το ενδοθήλιο των φλεβικών μοσχευμάτων όταν το καρδιοπληγικό διάλυμα συντήρησης, αναμεμιγμένο με αίμα σε αναλογία 1:4, διέρχεται διά του αυλού τους. Οι οξείες αυτές ενδοθηλιακές βλάβες οδηγούν σε κυτταρική έλλειψη και βλάβη στον κυτταροσκελετό της φλέβας.(13,14,15,112) Ο ακριβής μηχανισμός πρέπει να εξετασθεί περαιτέρω μελλοντικά. Πιθανώς επισυμβαίνει αύξηση στη γενετική έκφραση των μορίων προσκόλλησης (adhesion molecules), των αυξητικών παραγόντων (growth factors) και της παραγωγής πρωτεϊνών. Επιπροσθέτως, όταν η ορθόδρομη καρδιοπληγία διέρχεται διά του αυλού των φλεβικών μοσχευμάτων εκπλένει τα κατεστραμμένα κύτταρα. Αυτό θα μπορούσε να αυξήσει την αγγειοσύσπαση και την περαιτέρω δυσλειτουργία του φλεβικού μοσχεύματος.

Οι ενδοθηλιακές περιοχές που υπέστησαν βλάβη καλύπτονται από αναγεννημένο ενδοθήλιο μετά πάροδο μίας έως δύο εβδομάδων. Ωστόσο, οι περιοχές αυτές είναι ιδιαίτερα θρομβογόνες. Μέχρι το πέρας του ανωτέρω χρονικού διαστήματος τα αιμοπετάλια μπορεί να έχουν ήδη αρχίσει να συσσωρεύονται στις περιοχές ενδοθηλιακής βλάβης. Συνεπώς το νεοενδοθήλιο αναγκαστικά επικάθεται πάνω σε ένα στρώμα αιμοπεταλίων και ινικής που έχουν ήδη εναποτεθεί επί της κάθε ενδοθηλιακής βλάβης. Αργότερα, το θρομβωτικό αυτό υλικό αντικαθίσταται διά του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων της υποενδοθηλιακής στοιβάδας. Όπως έχει ήδη εξηγηθεί, ο πολλαπλασιασμός αυτός θεωρείται ως πρωταρχικός παράγοντας της αθηροσκλήρωσης των φλεβικών μοσχευμάτων. Παράλληλα τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια που επικάθονται στις ενδοθηλιακές βλάβες απελευθερώνουν παράγοντες που ενισχύουν τη διαδικασία της υπερπλασίας του έσω φλεβικού χιτώνα. Η υπερπλασία αυτό οδηγεί επίσης μελλοντικά στην αθηρωματική νόσο των φλεβικών μοσχευμάτων.(150,151)

Όλοι οι παράγοντες που σχολιάστηκαν ήδη, συνδυασμένοι με μερικούς ακόμα, όπως είναι η ελάττωση της σύνθεσης και απελευθέρωσης οξειδίου του Αζώτου (NO) (152) και η ισχαιμία της παρασκευασθείσας φλέβας λόγω απώλειας της αγγειακής τροφοδότησής της δύνανται να εξηγήσουν επαρκώς τα ευρήματα ενδοθηλιακής βλάβης στα φλεβικά δείγματα που δεν εκτέθηκαν σε ορθόδρομη καρδιοπληγία. Από την άλλη πλευρά, τα πολύ πιο σημαντικά αποτελέσματα της ομάδας Β που αποτελείτο από φλεβικά τμήματα με ευθεία έκθεση στην ορθόδρομη καρδιοπληγία πιθανώς θα πρέπει να αποδοθούν στο καρδιοπληγικό διάλυμα συντήρησης.

Το καρδιοπληγικό διάλυμα συντήρησης αναμεμειγμένο με αίμα σε αναλογία 1:4 χρησιμοποιείται ευρέως σε στρατηγικές μυοκαρδιακής προστασίας κατά την Αορτοστεφανιαία παράκαμψη με χρήση μηχανής εξωσωματικής κυκλοφορίας (on pump CABG). Είναι όμως σε γενικές γραμμές κρύο και πλούσιο σε κάλιο. Όταν χορηγείται ορθόδρομα διά των φλεβικών μοσχευμάτων προκαλεί πιθανώς οξεία ενδοθηλιακή βλάβη στο μόσχευμα της μείζονος σαφηνούς φλέβας, όπως δείχνουν τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Η βλάβη αυτή θα μπορούσε να αποτελέσει προδιαθεσικό παράγοντα της αθηρωματικής νόσου των φλεβικών μοσχευμάτων. Προκειμένου να προσδιορισθεί αυτό επαρκώς απαιτούνται περαιτέρω μελέτες. Η ενδοθηλιακή βλάβη

που προκαλείται από το καρδιοπληγικό διάλυμα θα μπορούσε να εκτιμηθεί μελλοντικά με μία πιο ποσοτική μέθοδο. Παράλληλα, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θέτουν το ενδεχόμενο απαιτούνται μελλοντικά αλλαγές στη σύνθεση και τη θερμοκρασία του καρδιοπληγικού διαλύματος.

Η μελέτη έχει διάφορους περιορισμούς. Η ενδοθηλιακή ακεραιότητα και η βλάβη του ενδοθηλίου των φλεβικών μοσχευμάτων μετρήθηκαν με ημιποσοτική μέθοδο. Η χρήση ποσοτικών μεθόδων ανίχνευσης της ενδοθηλιακής βλάβης των μοσχευμάτων μπορεί να βελτιώσει την κλινική συσχέτιση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης. Περαιτέρω, η επιλογή μας όσον αφορά στο διάλυμα αποθήκευσης των φλεβικών μοσχευμάτων πριν την αναστόμωσή τους στις στεφανιαίες αρτηρίες, δηλαδή στο ηπαρινισμένο αίμα του ασθενούς, μπορεί να βοήθησε στη διατήρηση της ενδοθηλιακής ακεραιότητας. Ειδικά διαλύματα συντήρησης, παρόμοια με αυτό που χρησιμοποιήσαμε για τη φύλαξη των φλεβών πριν τη χρήση τους, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την ενδοθηλιακή ακεραιότητα. Τέλος, η ενδοθηλιακή βλάβη αποδόθηκε στην παρούσα μελέτη στο διάλυμα της καρδιοπληγίας εν γένει και όχι σε ένα ή περισσότερα συστατικά αυτού ή στη θερμοκρασία του. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινισθεί εάν συγκεκριμένα συστατικά του καρδιοπληγικού διαλύματος ή ενδεχομένως η θερμοκρασία του ευθύνονται για την οξεία ενδοθηλιακή βλάβη των φλεβικών μοσχευμάτων.

2. Συμπεράσματα

Η προστατευτική δράση της ορθόδρομης καρδιοπληγίας που χορηγείται διά των φλεβικών μοσχευμάτων στο ισχαιμικό μυοκάρδιο είναι γνωστή. Η θερμοκρασία όμως του καρδιοπληγικού διαλύματος καθώς και η σύνθεσή του πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω. Το κάλιο είναι δυνητικά επιβλαβές για τον έσω χιτώνα των φλεβικών μοσχευμάτων, όπως προτείνεται στην παρούσα μελέτη. Πιθανώς να απαιτείται να προστεθούν συστατικά που προστατεύουν το φλεβικό ενδοθήλιο και να αφαιρεθούν αυτά που είναι επιβλαβή, έτσι ώστε η ορθόδρομη καρδιοπληγία να συνεχίσει να προστατεύει το ισχαιμικό μυοκάρδιο αλλά να μην βλάπτει το ενδοθήλιο των φλεβικών μοσχευμάτων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χορήγηση διαλύματος καρδιοπροστασίας δια των φλεβικών μοσχευμάτων κατά τη διάρκεια της επέμβασης Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης αποτελεί συνήθη πρακτική. Ωστόσο, το καρδιοπληγικό διάλυμα είναι πιθανό να προκαλέσει βλάβη στο ενδοθήλιο του φλεβικού μοσχεύματος και με τον τρόπο αυτό να συμβάλλει στην αθηρωματική νόσο των φλεβικών μοσχευμάτων. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της πιθανής επίδρασης του καρδιοπληγικού διαλύματος στο ενδοθήλιο του φλεβικού μοσχεύματος.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

52 ασθενείς, 16 γυναίκες και 36 άνδρες, ηλικίας 68 ± 8.5 ετών, υποβλήθηκαν σε επέμβαση Αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με χρήση τουλάχιστον ενός φλεβικού μοσχεύματος και εντάχθηκαν στη μελέτη. Ελήφθησαν τμήματα μείζονος σαφηνούς φλέβας πριν και μετά από τη χορήγηση ορθόδρομης καρδιοπληγίας διά αυτών. Τα τμήματα αυτά εξετάσθηκαν παθολογοανατομικά με ανοσοϊστοχημική χρώση και το δείκτη CD 34. Ακολούθως εκτιμήθηκε η ενδοθηλιακή βλάβη καθώς και το μήκος τόσο των τμημάτων που δεν εκτέθηκαν στο καρδιοπληγικό διάλυμα, όσο και αυτών από τα οποία διήλθε καρδιοπληγία κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ενδοθηλιακή βλάβη των δειγμάτων των φλεβών φαίνεται να ήταν σημαντικά αυξημένη μετά από έκθεση στο καρδιοπληγικό διάλυμα, τόσο στους άρρενες όσο και στους θήλειους ασθενείς (P from Wilcoxon tests < 0.001 και για τα δύο φύλα). Η αύξηση του μήκους του δείγματος του φλεβικού μοσχεύματος ήταν επίσης σημαντική για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων (P from Wilcoxon test < 0.001 για τους άνδρες και $P=0.001$ για τις γυναίκες).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ορθόδρομη καρδιοπληγία που χορηγείται διά των φλεβικών μοσχευμάτων προκαλεί σημαντική βλάβη στο φλεβικό ενδοθήλιο. Αυτό μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην απώτερη βατότητα των φλεβικών μοσχευμάτων.

ABSTRACT

Background: The administration of antegrade cardioplegia through vein grafts after the completion of each distal anastomosis is a common practice in coronary artery bypass grafting (CABG). However, the cardioplegic solution may disrupt the vein endothelium and contribute to late vein graft atherosclerotic disease. This study aimed at evaluating the possible impact of the cardioplegic solution on vein graft endothelium.

Methods: 52 patients (16 women and 36 men) aged 68 ± 8.5 years that underwent on pump coronary revascularization with at least one vein graft were enrolled. Sections of grafts from the greater saphenous vein were obtained prior to and after delivery of potassium antegrade cardioplegic solution through them. These sections were then examined histologically with immunochemical stain and CD 34 index. The endothelial damage and length of vein specimens of both graft sections were evaluated.

Results: The endothelial damage of vein specimens appeared to be increased significantly with exposure to antegrade cardioplegia in male and female patients (P from Wilcoxon tests <0.001 , for both genders). The increase in the length of vein specimens was significant too (P from Wilcoxon test <0.001 for men and $P=0.001$ for women).

Conclusions: Antegrade cardioplegia delivered through vein grafts causes substantial damage on vein endothelium. This may have an adverse effect on long term graft patency.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Garrett HE, Dennis EW, DeBakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft: seven-year follow-up. *JAMA*. 1973;223: 792–794.
2. Favaloro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease: operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1969;58: 178–185.
3. Davis KB, Chaitman B, Ryan T, Bittner V, Kennedy JW. Comparison of 15 year survival for men and women after initial medical or surgical treatment for coronary artery disease: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25:1000 –1009.
4. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, Disesa VJ, Hiratzka LF, Hutter AM Jr, Jessen ME, Keeley EC, Lahey SJ, Lange RA, London MJ, Mack MJ, Patel MR, Puskas JD, Sabik JF, Selnes O, Shahian DM, Trost JC, Winniford MD. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011 Dec 6;124(23):2610-42
5. Campeau L, Enjalbert M, Lesperance J, Bourassa MG, Kwiterovich P Jr, Wacholder S, Sniderman A. The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenous vein bypass grafts and the progression of disease in the native circulation: a study 10 years after aortocoronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 1984; 311:1329 –1332.
6. Bourassa MG. Fate of venous grafts: the past, the present and the future. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 5:1081–1083.
7. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper D, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28:616–626.
8. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, Killip T, Sosa JA, Bourassa MG. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of

coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Am Coll Cardiol.* 1993;22: 1141–1154.

9. Cameron AA, Davis KB, Rogers WJ. Recurrence of angina after coronary artery bypass surgery: predictors and prognosis (CASS Registry). *J Am Coll Cardiol.* 1995; 4:895– 899.

10. Weintraub WS, Jones EL, Craver JM, Guyton RA. Frequency of repeat coronary bypass or coronary angioplasty after coronary artery bypass surgery using saphenous venous grafts. *Am J Cardiol.* 1994; 73:103–112.

11. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Woods EL, Stewart RW, Golding LAR, Goormastic M, Taylor PC. Reoperation for coronary atherosclerosis: changing practice in 2509 consecutive patients. *Ann Surg.* 1990;212: 378–386.

12. Shah PJ, Gordon I, Fuller J, Seevanayagam S, Rosalion A, Tatoulis J, Raman JS, Buxton BF. Factors affecting saphenous vein graft patency: clinical and angiographic study in 1402 symptomatic patients operated on between 1977 and 1999. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Dec;126(6):1972-7.

13. Thatte HS, Khuri SF. The coronary artery bypass conduit: I. Intraoperative endothelial injury and its implication on graft patency. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:S2245-S2252.

14. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation.* 1998 Mar 10;97(9):916-31.

15. Murphy GJ, Angelini GD. Insights into the pathogenesis of vein graft disease: lessons from intravascular ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound.* 2004 Jul 21;2:8.

16. Diodato M, Chedrawy EG. Coronary Artery Bypass Graft Surgery: The Past, Present, and Future of Myocardial Revascularisation. *Surgery Research and Practice*, vol. 2014, Article ID 726158, 6 pages, 2014.

17. Davies MG, Hagan PO. Pathophysiology of vein graft failure: A review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1995;9:7-18

18. Cheanveshi C, Effler DB, Hooper JR. The structural study of the saphenous vein. *Ann Thorac Surg* 1976; 20: 636-645.
19. Cox JL, Chaisson DA, Gotlieb AI. Stranger in a strange land: the pathogenesis of saphenous vein graft stenosis with emphasis on structural and functional differences between veins and arteries. *Prog Cardiovasc Dis* 1991; 34: 45q58.
20. Simionescu M, Simionescu M. *Endothelial Cell Biology in Health and Disease*. (1st ed.) New York: Plenum Press, 1988.
21. Clowes AW, Karnowsky MJ. Suppression by heparin of smooth muscle cell proliferation in injured arteries. *Nature* 1977; 265: 625–6.
22. Snow AD, Bolender RP, Wight TN, Clowes AW. Heparin modulates the composition of the extracellular matrix domain surrounding arterial smooth muscle cells. *Am. J. Pathol.* 1990; 137: 313–30.
23. Lindner V, Olson NE, Clowes AW, Reidy MA. Inhibition of smooth muscle cell proliferation in injured rat arteries. Interaction of heparin with basic fibroblast growth factor. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 2044–9.
24. Reilly CF, McFall RC. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta regulate plasminogen activator inhibitor-1 synthesis in vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* 1991; 266: 9419–27.
25. Griffith TM. Studies of endothelium-derived relaxant factor (EDRF), its nature and mode of action. *Eur. Heart J.* 1985; 6: 37–49.
26. Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci. Rep.* 1999; 19: 235–51.
27. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524–6.
28. Preli RB, Klein KP, Herrington DM. Vascular effects of dietary L-arginine supplementation. *Atherosclerosis* 2002; 162: 1–15.

29. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br. J. Pharmacol.* 1987; 92: 639–46.
30. Bath PM, Hassall DG, Gladwin AM, Palmer RM, Martin JF. Nitric oxide and prostacyclin. Divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro. *Arterioscler. Thromb.* 1991; 11: 254–60.
31. Joannides R, Haefeli WE, Linder L et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314–19.
32. Yang ZH, von Segesser L, Bauer E, Stulz P, Turina M, Luscher TF. Different activation of the endothelial L-arginine and cyclooxygenase pathway in the human internal mammary artery and saphenous vein. *Circ. Res.* 1991; 68: 52–60.
33. Werner GS, Wiegand V, Kreuzer H. Effect of acetylcholine on arterial and venous grafts and coronary arteries in patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 1990; 11: 127–37.
34. Clozel M, Fischli W. Human cultured endothelial cells do secrete endothelin-1. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1989; 13(Suppl 5): S229–31.
35. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411–15.
36. Miller VM, Komori K, Burnett JC Jr, Vanhoutte PM. Differential sensitivity to endothelin in canine arteries and veins. *Am. J. Physiol.* 1989; 257: H1127–31.
37. Luscher TF, Diederich D, Siebenmann R et al. Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and in venous coronary bypass grafts. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 462–7.
38. Wesly RL, Vaishnav RN, Fuchs JC, Patel DJ, Greenfield JC Jr. Static linear and nonlinear elastic properties of normal and arterialized venous tissue in dog and man. *Circ Res.* 1975 Oct;37(4):509-20.

39. Fry DL: Responses of the arterial wall to certain physical factors. In *Atherogenesis: Initiating Factors: Ciba Foundation Symposium 12*. Amsterdam, Elsevier, 1973, pp 93-125
40. Vlodaver Z, Edwards JE: Pathologic changes in aortic-coronary arterial saphenous vein grafts. *Circulation* 44:719-728, 1971
41. Kern WH, Dermer GB, Lindesmith GG: Intimal proliferation in aortic-coronary saphenous vein grafts. *Am Heart J* 84:771-777, 1972
42. Marti MC, Bomchardy B, Cox JN: Aorto-coronary by-pass with autogenous saphenous vein grafts: Histopathologic aspects. *Virchows Arch [Pathol Anat]* 352:255-266, 1971
43. Sisto T, Ylä-Herttua S, Luoma J, Riekkinen H, Nikkari T. Biochemical composition of human internal mammary artery and saphenous vein. *J Vasc Surg.* 1990 Mar;11(3):418-22.
44. Lüscher TF. Vascular biology of coronary bypass grafts. *Curr Opin Cardiol.* 1991 Dec;6(6):868-76.
45. Panetta TF, Marin ML, Veith FJ, et al. Unsuspected preexisting saphenous vein disease: an unrecognized cause of vein bypass failure. *J Vasc Surg* 1992; 15: 102-112.
45. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, Thottapurathu L, Krasnicka B, Ellis N, Anderson RJ, Henderson W; VA Cooperative Study Group #207/297/364. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Dec 7;44(11):2149-56.
46. Kouzi-Koliakos K, Kanellaki-Kyparissi M, Marinov G, Tsalie E, Pavlidou E, Knyazhev V, Kovatchev D. Morphological features and apoptosis in the left internal thoracic artery grafts before implantation. *Int Angiol.* 2007;26(1):38-48.
47. Ellis SG, Brener SJ, DeLuca S, Tuzcu EM, Raymond RE, Whitlow PL, Topol EJ. Late myocardial ischemic events after saphenous vein graft intervention - importance of initially 'nonsignificant' vein graft lesions. *Am J Cardiol.* 1997;79:1460-1464.

48. Roubos N, Rosenfeldt FL, Richards SM, Conyers RAJ, Davis BB. Improved preservation of saphenous vein grafts by the use of glyceryl trinitrate - verapamil solution during harvesting. *Circulation*. 1995; 92(suppl II):II-31-II-36.
49. Verrier ED, Boyle EM Jr. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:915–922.
50. Dilley RJ, McGeachie JK, Tennant M. Vein to artery grafts: a morphological and histochemical study of the histogenesis of intimal hyperplasia. *Aust N Z J Surg*. 1992;62:297–303.
51. Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med*. 1993;119:819–827.
52. Cook JM, Cook CD, Marlars R, Solis MM, Fink L, Eidt JF. Thrombomodulin activity in human saphenous vein grafts prepared for coronary artery bypass. *J Vasc Surg*. 1991;14:147–151.
53. Angelini GD, Christie MI, Bryan AJ, Lewis MJ. Surgical preparation impairs release of endothelium-derived relaxing factor from human saphenous vein. *Ann Thorac Surg*. 1989;48:417–420.
54. Allaire E, Clowes AW. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the intimal hyperplastic response. *Ann Thorac Surg*. 1997;63:582–591.
55. Moor E, Hamsten A, Blomback M, Herzfeld I, Wiman B, Ryden L. Haemostatic factors and inhibitors and coronary artery bypass grafting: preoperative alterations and relations to graft occlusion. *Thromb Haemost*. 1994;72:335–342.
56. Mannucci L, Gerometta PS, Mussoni L, Antona C, Parolari A, Salvi L, Biglioli P, Tremoli E. One month follow-up of haemostatic variables in patients undergoing aortocoronary bypass surgery: effect of aprotinin. *Thromb Haemost*. 1995;73:356–361.
57. te Velthuis H, Jansen PGM, Oudemans-van Straaten HM, Van Kamp GJ, Sturk A, Eijssman L, Wildevuur CRH. Circulating endothelin in cardiac operations: influence of blood pressure and endotoxin. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:904–908.

58. Yang Z, Ruschitzka F, Rabelink TJ, Noll G, Julmy F, Joch H, Gafner V, Aleksic I, Althaus U, Luscher TF. Different effects of thrombin receptor activation on endothelium and smooth muscle cells of human coronary bypass vessels: implications for venous bypass graft failure. *Circulation*. 1997;95:1870–1876.
59. Thiene G, Miazzi P, Valsecchi M, Valente M, Bortolotti U, Casarotto D, Gallucci V. Histological survey of the saphenous vein before its use as autologous aortocoronary bypass graft. *Thorax*. 1980;35:519–522.
60. Stary HC, Blankenhorn DH, Bleakley Chandler A, Glagov S, InsullWJr, Richardson M, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of the intima of human arteries and its atherosclerosis- prone regions: a report from the Committee on Vascular Lesions 928 Prevention of Vein Graft Disease of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1992;85:391– 405.
61. Ross R, Glomset I, Kariya B, Harker L. A platelet dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proe Nat Aead Sci USA* 1974,73: 1207
62. Deuel TF, Senior RM, Huang IS, Griffin GL. Chemotaxis of monocytes and neutrophils to platelet derived growth factor. *J Clin Invest* 1992; 69: 1046-9
63. Fox PL, Di Corletto PE. Modified low density lipoproteins suppress production of a platelet derived growth factor like protein by cultured endothelial cells. *Proe Nat Acad Sci USA* 1986; 83: 4774-8
64. Hayashi K, Nishio E, Nakashima K, Amioka H, Kurokawa I, Kajiyama G. Role of cholesterol accumulating macrophages on vascular smooth muscle cell proliferation. *Clin Biochem* 1992; 25: 345-9
65. Libby P, Warner SIC, Salomon RN, Birinyi LK. Production of platelet derived growth factor like mitogen by smooth muscle cel1s from human atheroma. *N Engl J Med* 1988; 318: 1493

66. Wallace JM, Freeburn JC, Gilmore WS, Sinnamon DG, Craig BM, McNally RJ, Strain JJ. The assessment of platelet derived growth factor concentration in post myocardial infarction and stable angina patients. *Ann Clin Biochem.* 1998 Mar;35 (Pt 2):236-41
67. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev.* 2008 May 15;22(10):1276-312
68. Board R, Jayson GC. Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR): a target for anticancer therapeutics. *Drug Resist Updat.* 2005 Feb-Apr;8(1-2):75-83. Epub 2005 Apr 15
69. Manning, Janet "Fibroblast growth factor 2-mediated cardioprotection: the kinase mediators and downstream targets of FGF2-induced protection from ischemia and reperfusion injury." Electronic Thesis or Dissertation. University of Cincinnati, 2012
70. Miyazono K, Usuki K, Heldin CH. Platelet-derived endothelial cell growth factor. *Prog Growth Factor Res.* 1991;3(3):207-17
71. Blobel GC., Schiemann WP., and Lodish HF. Role of Transforming Growth Factor β in Human Disease *N Engl J Med* 2000; 342:1350-1358
72. Cooley BC, Nevado J, Mellad J, Yang D, Hilaire CS, Negro A, Fang F, Chen G, San H, Walts AD, Schwartzbeck RL, Taylor B, Lanzer JD, Wragg A, Elagha A, Beltran LE, Berry C, Feil R, Virmani R, Ladich E, Kovacic JC, Boehm M. TGF- β signalling mediates endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) during vein graft remodeling. *Sci Transl Med.* 2014 Mar 12;6(227):227ra34
73. Rao GN, Berk BC. Active oxygen species stimulate vascular smooth muscle cell growth and proto-oncogene expression. *Circ Res.* 1992;70: 593–599.
74. Shi Y, O'Brien, JE Jr, Mannion JD, Morrison RC, Chung W, Fard A, Zalewski A. Remodeling of autologous saphenous vein grafts: the role of perivascular myofibroblasts. *Circulation.* 1997;95:2684 –2693.
75. Nguyen HC, Grossi EA, LeBoutillier M III, Steinberg BM, Rifkin DB, Baumann FG, Colvin SB, Galloway AC. Mammary artery versus saphenous vein grafts: assessment of basic fibroblast growth factor receptors. *Ann Thorac Surg.* 1994;58:308 –311.

76. Mitra AK, Gangahar DM, Agrawal DK. Cellular, molecular and immunological mechanisms in the pathophysiology of vein graft intimal hyperplasia. *Immunol Cell Biol.* 2006 Apr;84(2):115-24.
77. Chen L, Theroux P, Lesperance J, Shabani F, Thibault B, DeGuise P. Angiographic features of vein grafts versus ungrafted coronary arteries in patients with unstable angina and previous bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1493–1499.
78. Douglas JS Jr. Percutaneous approaches to recurrent myocardial ischemia in patients with prior surgical revascularization. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;6:98–108.
79. Zilla P, von Oppell U, Deutsch M. The endothelium: a key to the future. *J Card Surg* 1993;8:32–60.
80. Sellke FW, Boyle EM, Verrier ED. The pathophysiology of vasomotor dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1997;64:S9–15.
81. Ratliff NB, Myles JL. Rapidly progressive atherosclerosis in aortocoronary saphenous vein grafts: possible immune-mediated disease. *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113:772–776.
82. Souza DS, Dashwood MR, Tusi JCS, Filbey D, Bodin L, Johansson B, et al. Improved patency in vein grafts harvested with surrounding tissue: results of a randomized study using three harvesting techniques. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1189-95.
83. Björk VO, Ekeström S, Henze A, Ivert T, Landou C. Early and late patency of aortocoronary vein grafts. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981;15:11-21.
84. Roth JA, Cukingnan RA, Brown BG, Gocka E, Carey JS. Factors influencing patency of saphenous vein grafts. *Ann Thorac Surg.* 1979; 28:176-83
85. Cataldo G, Braga M, Pirotta N, Lavezzari M, Rovelli F, Marubini E. Factors influencing 1-year patency of coronary artery saphenous vein grafts. *Studio Indobufene nel Bypass Aortocoronarico (SINBA).* *Circulation.* 1993 Nov;88(5 Pt 2):II93-8

86. Manninen HI, Jaakkola P, Suhonen M, Rehnberg S, Vuorenniemi R, Matsi PJ. Angiographic predictors of graft patency and disease progression after coronary artery bypass grafting with arterial and venous grafts. *Ann Thorac Surg*. 1998 Oct;66(4):1289-94
87. Dincer B, Barner HB. The "occluded" internal mammary artery graft: restoration of patency after apparent occlusion associated with progression of coronary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983 Feb;85(2):318-20
88. Aris A, Borrás X, Ramió J. Patency of internal mammary artery grafts in no-flow situations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987 Jan;93(1):62-4
89. Adcock GD. Vein grafts: implantation injury. *J Vasc Surg* 1989; 10: 587-589.
90. Quist WC, Logerfo FW. Prevention of smooth muscle cell phenotypic modulation in vein grafts: a histomorphometric study. *J Vasc Surg* 1992; 16: 225-231.
91. Cavaliari N, Abebe W, Hunter WJ, et al. University of Wisconsin solution prevents intimal proliferation in canine autogenous vein grafts (abstract). VIIIth Annual Meeting of the European Society for Vascular Surgery. Barcelona, Spain: 1993: 44.
92. Wilbring M, Tugtekin SM, Zatschler B, Ebner A, Reichenspurner H, Matschke K, Deussen A. Even short-time storage in physiological saline solution impairs endothelial vascular function of saphenous vein grafts. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Oct;40(4):811-5
93. Solberg S, Larsen T, Jorgensen L, et al. Cold induced endothelial cell detachment in human saphenous vein grafts. *J Cardiovasc Surg* 1987; 28: 571-575.
94. Adcock GLD, Adcock OT, Wheeler JR, Gregory RT, Snyder SOJ, Goyle RC. Optimal techniques for harvesting and preparation of reversed autogenous vein grafts for use as an arterial substitute. *Surgery* 1984; 96: 886-894.
95. Angelini GD, Passani SR, Breckenridge IM, et al. Nature and pressure dependence of damage induced by distension of human saphenous vein coronary artery bypass grafts. *Cardiovasc Res* 1987; 21: 902-907.

96. Dries D, Mohammad SF, Woodward SC, Nelson RIM. The influence of harvesting technique on endothelial preservation in saphenous veins. *J Surg Res* 1992; 52: 219-225.
97. Poston RS, Kwan MH, Gu J. Role of procurement-related injury in early saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery. *Future Cardiol.* 2006; 2:503-512.
98. Kurusz M, Christman EW, Derrick JR, Tyers GF, Williams EH. Use of cold cardioplegic solution for vein graft distention and preservation: a light and scanning electron microscopic study. *Ann Thorac Surg.* 1981 Jul;32(1):68-74.
99. Manchio JF, Gu J, Romar L, et al. Disruption of graft endothelium correlates with early failure after off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1991-1998.
100. Chong CF, Ong PJ, Moat N, Collins P. Effects of hydrostatic distention on in vitro vasoreactivity of radial artery conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128:609-614.
101. Neitzel GF, Barboriak JJ, Pintar K, Qureshi I. Atherosclerosis in aortocoronary bypass grafts: morphologic study and risk factor analysis 6 to 12 years after surgery. *Arteriosclerosis.* 1986;6:594-600.
102. Fitzgibbon GM, Leach AJ, Kafka HP. Atherosclerosis of coronary artery bypass grafts and smoking. *Can Med Assoc J.* 1987;136:45-47.
103. Bosch X, Perez-Villa F, Sanz G. Effect of smoking habits on the preventive effect of aspirin and dipyridamole on early aortocoronary bypass occlusion. *Eur Heart J.* 1991;12:170. Abstract
104. Solymoss BC, Nadeau P, Millette D, Campeau L. Late thrombosis of saphenous vein coronary bypass grafts related to risk factors. *Circulation.* 1988;78(suppl I):I-140-I-143.
105. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet.* 1982;2:1173-1180.

106. Cavender JB, Rogers WJ, Fisher LD, Gersh BJ, Coggin CJ, Myers WO. Effects of smoking on survival and morbidity in patients randomized to medical or surgical therapy in the Coronary Artery Surgery Study (CASS): 10 year follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:287–294.
107. Lie JT, Lawrie GM, Morris GC. Aortocoronary bypass saphenous vein graft atherosclerosis: anatomic study of 99 vein grafts from normal and hyperlipoproteinemic patients up to 75 months postoperatively. *Am J Cardiol.* 1977;40:906–914.
108. Fox MH, Gruchow HW, Barboriak JJ, Anderson AJ, Hoffman RG, Flemma RU, King JF. Risk factors among patients undergoing repeat aorta-coronary bypass procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;93: 56–61.
109. van Brussel BL, Plokker T, Ernst SMPG, Ernst NM, Knaepen PJJ, Koomen EM, Tyssen JGP, Vermeulen FEE, Voors AA. Venous coronary artery bypass surgery: a 15-year follow-up study. *Circulation.* 1993;88: 87–92.
110. Kugiyama K, Sakamoto T, Misumi I, Sugiyama S, Ohgushi M, Ogawa H, Horiguchi M, Yasue H. Transferable lipids in oxidized low-density lipoprotein stimulate plasminogen activator inhibitor-1 and inhibit tissue-type plasminogen activator release from endothelial cells. *Circ Res.* 1993;73:335–343
111. Linden T, Bondjers G, Karlsson T, Wiklund O. Serum triglycerides and HDL cholesterol: major predictors of long-term survival after coronary surgery. *Eur Heart J.* 1994;15:747–752.
112. Olinger GN, Boerboom LE, Bonchek LI, Hutchinson LD, Kissebah AH. Hyperkalemia in cardioplegic solutions causing increased cholesterol accumulation in vein grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983 Apr;85(4):590-4
113. Frye RL, Kronmal R, Schaff HV, Myers WO, Gersh BJ. Stroke in coronary artery bypass graft surgery: an analysis of the CASS experience: the participants in the Coronary Artery Surgery Study. *Int J Cardiol.* 1992;36:213–221.

114. Atkinson JB, Forman MB, Vaughn WK, Robinowitz M, McAllister HA, Virmani R. Morphologic changes in long-term saphenous vein bypass grafts. *Chest*. 1985;88:341–348.
115. Iwinski J, Iwinska A, Ochala A. Haemodynamic properties of the internal mammary artery and saphenous vein in young persons and patients with moderate hypertension. *Eur Heart J*. 1996;8:546. Abstract.
116. Brunkwall JS, Bergqvist D. Prostacyclin release from the human saphenous vein in diabetics is lower than in non-diabetics. *World J Surg*. 1992;16:1141–1146
117. Raza S, Blackstone EH, Houghtaling PL, Rajeswaran J, Riaz H, Bakaeen FG, Lincoff AM, Sabik JF 3rd. Influence of Diabetes on Long-Term Coronary Artery Bypass Graft Patency. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 1;70(5):515-524
118. Loop FD, Golding LR, MacMillan JP, Cosgrove DM, Lytle BW, Sheldon WC. Coronary artery surgery in women compared with men: analyses of risks and long-term results. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1: 383–390.
119. Brandrup-Wognsen G, Berggren H, Hartford M, Hjalmarson A, Karlson T, Herlitz J. Female sex is associated with increased mortality and morbidity early, but not late, after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J*. 1996;17:1426 –1431
120. Sullivan JM, El-Zeky F, Vander Zwaag R, Ramanathan KB. Effect on survival of estrogen replacement therapy after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 1997;79:847– 850.
121. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation*. 1997 Oct 7;96(7):2468-82.
122. Pokrovsky SN, Ezhov MV, Il'ina LN, Afanasieva OI, Sinitsyn VY, Shiriaev AA, Akchurin RS. Association of lipoprotein(a) excess with early vein graft occlusions in middle-aged men undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Oct;126(4):1071-5

123. Cushing GL, Gaubatz JW, Nava ML, Burdick BJ, Bocan TMA, Guyton JR, Weilbaecher D, DeBakey ME, Lawrie GM, Morrisett JD. Quantitation and localization of apolipoproteins (a) and B in coronary artery bypass vein grafts resected at reoperation. *Arteriosclerosis*. 1989; 9:593– 603.
124. Rath M, Niendorf A, Reblin T, Dietel M, Krebber HJ, Beisiegel U. Detection and quantification of lipoprotein (a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis*. 1989;9:579 –592.
125. Peter Libby, in *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease (Second Edition)*, 2013
126. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:517–527.
127. Meade TW. Fibrinogen in ischaemic heart disease. *Eur Heart J*. 1995; 16(suppl A):31–35
128. Moor E, Hamsten A, Blomback M, Herzfeld I, Wiman B, Ryden L. Haemostatic factors and inhibitors and coronary artery bypass grafting: preoperative alterations and relations to graft occlusion. *Thromb Haemost*. 1994;72:335–342.
129. Hedman A, Larsson PT, Alam M, Wallen NH, Nordlander R, Samad BA. CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Do preoperative inflammatory parameters predict early graft occlusion and late cardiovascular events? *Int J Cardiol*. 2007 Aug 9;120(1):108-14
130. Ji Y, Fish PM, Strawn TL, Lohman AW, Wu J, Szalai AJ, Fay WP. C-reactive protein induces expression of tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 and promotes fibrin accumulation in vein grafts. *J Thromb Haemost*. 2014 Oct;12(10):1667-77
131. Yuda A, Takai S, Jin D, Sawada Y, Nishimoto M, Matsuyama N, Asada K, Kondo K, Sasaki S, Miyazaki M: Angiotensin II receptor antagonist, L-158,809, prevents intimal hyperplasia in dog grafted veins. *Life Sci* 2000, 68:41-48.

132. Daugherty A, Cassis L: Angiotensin II-mediated development of vascular diseases. *Trends Cardiovasc Med* 2004, 14:117-120.
133. O'Donohoe MK, Schwartz LB, Radic ZS, Mikat EM, McCann RL, Hagen PO: Chronic ACE inhibition reduces intimal hyperplasia in experimental vein grafts. *Ann Surg* 1991, 214:727-732.
134. Tsikouris JP, Suarez JA, Simoni JS, Ziska M, Meyerrose GE: Exploring the effects of ACE inhibitor tissue penetration on vascular inflammation following acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2004, 15:211-217.
135. Wiedemann D, Kocher A, Bonaros N, Semsroth S, Laufer G, Grimm M, Schachner T. Perivascular administration of drugs and genes as a means of reducing vein graft failure. *Curr Opin Pharmacol.* 2012 Apr;12(2):203-16
136. Dashwood MR, Savage K, Dooley A, Shi-Wen X, Abraham DJ, Souza DS. Effect of vein graft harvesting on endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide production. *Ann Thorac Surg.* 2005 Sep;80(3):939-44
137. Onohara T, Okadome K, Ishii T, Yamamura S, Komori K, Sugimachi K. The reversibility of impaired prostacyclin production of the vein graft. *J Surg Res.* 1993 Sep;55(3):344-50
138. Izzat MB, West RR, Bryan AJ, Angelini GD: Coronary artery bypass surgery: Current practise in the United Kingdom. *Br Heart J* 1994, 71:382-385.
139. Angelini GD, Jeremy JY: Towards the treatment of vein bypass graft failure – a perspective of the Bristol Heart Institute. *Biorheology* 2002, 39:491-499.
140. FitzGibbon GM, Leach AJ, Keon WJ, Burton JR, Kufka HP. Coronary bypass graft fate. Angiographic study of 1,179 veins early, one year, and five years after operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:773– 8.
141. 7. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg* 2004;77: 93–101.

142. Fina L, Molgaard HV, Robertson D, Bradley NJ, Monaghan P, Delia D, Sutherland DR, Baker MA, Greaves MF Expression of the CD34 gene in vascular endothelial cells. *Blood* 75:2417,1990
143. He XY, Antao VP, Basila D, Marx JC, Davis BR. Isolation and molecular characterization of the human CD34 gene. *Blood*. 1992 May 1;79(9):2296-302.
144. Poston RS, Prastein D, Gu J, Lee A, Pierson R, Griffith B. Virchow's triad, but not use of an aortic connector device, predicts vein graft thrombosis after off-pump bypass. *Heart Surg Forum* 2004;7:123– 8
145. Verrier ED, Boyle EM. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: an overview. *Ann Thorac Surg* 1997;64:S2–8.
146. Sellke FW, Boyle EM, Verrier ED. The pathophysiology of vasomotor dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1997;64:S9–15.
147. Mills NL, Everson CT. Vein graft failure. *Curr Opin Cardiol* 1995;10:562–8
148. Luscher TF, Tanner FC, Tschundi MR, Noll G. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Annu Rev Med* 1993;44:395–418.
149. Lawrie GM, Lie JT, Morris GG. Vein graft patency and intimal proliferation after aortocoronary bypass: early and long term angiopathologic correlation. *Am J Cardiol* 1976;38: 856–62
150. Borna C, Wang L, Gudbjartsson T, Karlsson L, Jern S, Malmsjo M, Erlinge D. Contractions in human coronary bypass vessels stimulated by extracellular nucleotides. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(1):50-7.
151. Hata JA, Petrofski JA, Schroder JN, Williams ML, Timberlake SH, Pippen A, Corwin MT, Solan AK, Jakoi A, Gehrig TR, Kontos CD, Milano CA. Modulation of phosphatidylinositol 3-kinase signaling reduces intimal hyperplasia in aortocoronary saphenous vein grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(6):1405-13.