



Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Σχολή Μηχανολόγων Μηχανικών

**«Μηχανική του Τοιχώματος της Αρτηρίας & Ιστολογία του
Τοιχώματος της Φλέβας στην Αρτηριοφλεβική
Αναστόμωση»**

Διπλωματική Εργασία

Σασσάνη Σοφία

Αθήνα 2010

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του ερευνητικού προγράμματος ΠΕΝΕΔ 2003 με τίτλο: «**Συμβολή των αιμοδυναμικών παραγόντων στην πρόκληση ιστομορφολογικών αλλοιώσεων του τοιχώματος των αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων**», προκειμένου να συνεισφέρει στην ολοκλήρωση δύο εκ των τριών διδακτορικών διατριβών με τίτλους: «**Μελέτη των ιδιοτήτων του τοιχώματος της αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης**» και «**Μελέτη των ιστολογικών αλλοιώσεων του φλεβικού τοιχώματος στη φλεβική αναστόμωση των συνθετικών αρτηριοφλεβικών μοσχευμάτων**», αντίστοιχα και πραγματοποιήθηκε στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (Ι.Ιβ.Ε.Α.Α.). Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Σ. Τσαγγάρη, τον ερευνητή Δ' κ. Δ. Σοκόλη και τους διδάκτορες κ. Αθ. Γιαγκίνη και κ. Ελ. Κρίθαρη για την πολύτιμη βοήθειά τους στην περάτωση αυτής της εργασίας.

Ξεκινώντας, είναι αξιοσημείωτο ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν μια από τις κυριότερες αιτίες θανάτου στο δυτικό κόσμο. Για παράδειγμα, το 40,7% των θανάτων που σημειώθηκαν το 1999 στην Ελβετία προκλήθηκαν από νόσο του καρδιαγγειακού συστήματος, ποσοστό σχεδόν διπλάσιο από την αμέσως επόμενη αιτία θανάτου, τον καρκίνο (24,2%) [1]. Το γεγονός αυτό από μόνο του συνιστά επαρκή λόγο για την αναγκαιότητα διερεύνησης του καρδιαγγειακού συστήματος και των παθήσεών του. Επιπροσθέτως των ποσοστών θνησιμότητας πρέπει να συνυπολογιστεί τόσο η παρατεταμένη ταλαιπωρία των ασθενών όσο και το υψηλό κόστος της υγειονομικής περίθαλψης, το οποίο επιβαρύνει τους ασθενείς αλλά και γενικότερα την κοινωνία. Για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παθήσεων, οι ασθενείς λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις, αλλά επίσης παροτρύνονται και για αλλαγή του τρόπου ζωής τους, κάνοντας γυμναστική, καλύτερη διαχείριση του άγχους τους, δίαιτα, κ.λπ. Αυτές οι θεραπείες έχουν σκοπό να αποκαταστήσουν και να επαναφέρουν το κυκλοφορικό σύστημα του ασθενούς στη φυσιολογική του κατάσταση.

Περιεχόμενα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	2
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
1.1. ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ.....	5
1.1.1. Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ.....	5
1.1.2. Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ, ΣΤΑ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΩΝ ΙΣΤΩΝ.....	5
1.2. ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ.....	6
2. ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	8
2.1. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	8
2.2. ΤΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΤΟΙΧΩΜΑ.....	9
2.3. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΟΜΗ ΑΙΜΟΦΟΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ.....	10
2.3.1. ΕΣΩ ΧΙΤΩΝΑΣ.....	11
2.3.2. ΜΕΣΟΣ ΧΙΤΩΝΑΣ.....	12
2.3.3. ΕΞΩ ΧΙΤΩΝΑΣ.....	12
2.3.4. ΜΙΚΡΑ ΑΙΜΟΦΟΡΑ ΑΓΓΕΙΑ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ.....	12
2.3.5. ΝΕΥΡΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ.....	13
2.4. ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΑΙΜΟΦΟΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ.....	13
2.4.1. ΑΡΤΗΡΙΕΣ.....	13
2.4.1.1. ΜΕΓΑΛΕΣ ΕΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ.....	13
2.4.1.2. ΜΕΣΑΙΕΣ ΜΥΙΚΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ.....	15
2.4.1.3. ΑΡΤΗΡΙΔΙΑ.....	15
2.4.1.4. Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ.....	15
2.4.2. ΦΛΕΒΕΣ.....	18
2.4.2.1. ΜΕΤΑΤΡΙΧΟΕΙΔΗ ΦΛΕΒΙΔΙΑ.....	19
2.4.2.2. ΜΥΙΚΕΣ ΦΛΕΒΕΣ.....	19
2.4.2.3. ΜΕΓΑΛΕΣ ΦΛΕΒΕΣ.....	20
2.5. ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ.....	20
2.5.1. ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ.....	21
2.5.2. ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΛΕΙΑ ΜΥΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ.....	21
2.6. ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΕΞΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ.....	22
2.6.1. ΕΛΑΣΤΙΚΕΣ ΙΝΕΣ.....	22
2.6.2. ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ.....	23
3. ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ	24
3.1. ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ.....	24
3.2. ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ.....	25
3.3. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΣΥΝΘΕΤΙΚΟΥ ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ.....	26
3.3.1. ΣΤΕΝΩΣΗ.....	27
3.3.2. ΘΡΟΜΒΩΣΗ.....	28
3.4. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΗΣ ΙΝΟΜΥΪΚΗΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑΣ.....	28
4. ΘΕΩΡΙΑ ΜΗ ΓΡΑΜΜΙΚΗΣ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΜΑΛΑΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΚΥΛΙΝΔΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΟΜΗΣ	32
4.1. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΟΥ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΜΕΣΟΥ.....	32
4.2. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΜΕΣΟΥ ΓΙΑ ΚΥΛΙΝΔΡΙΚΟ ΙΣΤΟ.....	33
4.3. ΠΑΡΑΜΕΝΟΥΣΕΣ ΤΑΣΕΙΣ.....	34
4.4. ΚΙΝΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	35
4.5. ΔΥΝΑΜΕΙΣ, ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ ΚΑΙ ΟΡΙΑΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ.....	38
4.6. ΣΧΕΣΗ ΤΑΣΗΣ – ΤΡΟΠΗΣ.....	39
4.7. ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΕΛΑΣΤΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΠΑΡΑΜΟΡΦΩΣΗΣ (ΣΕΕ).....	41
4.7.1. ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗΣ ΕΛΑΣΤΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ.....	41
4.7.2. ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΕΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΕΙΣ ΕΛΑΣΤΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ (ΣΕΕ).....	43
4.7.3. Η ΔΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΑΡΤΗΣΕΩΝ ΕΛΑΣΤΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ (ΣΕΕ).....	43

4.8. ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ	44
4.8.1. ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ ΛΟΓΩ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΣΤΗΝ ΠΙΕΣΗ	45
4.8.2. ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ ΛΟΓΩ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΣΤΗ ΡΟΗ	46
4.8.3. ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΝΟΥΣΩΝ ΤΑΣΕΩΝ	47
4.8.4. ΤΟΠΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ	48
5. ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΙΣΤΩΝ	48
5.1. IN VIVO	48
5.2. ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΟΡΓΑΝΩΝ	49
6. ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ.....	50
7. ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΣ	51
7.1. ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ.....	51
7.2. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ	51
7.3. ΛΗΨΗ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ.....	53
7.4. ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΓΙΑ ΙΣΤΟΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	53
7.5. ΧΡΩΣΕΙΣ	54
7.5.1. ΧΡΩΣΗ ΑΙΜΑΤΟΞΥΛΙΝΗ-ΗΩΣΙΝΗ	54
7.5.2. ΧΡΩΣΗ ΟΡΣΕΪΝΗ	54
7.5.3. ΧΡΩΣΗ <i>PICRO-SIRIUS RED</i>	55
7.5.4. ΙΣΤΟΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	55
7.5.5. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ	56
7.6. ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	56
7.6.1. ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ	57
7.6.1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΣΤΟ ORIGIN	57
7.6.1.2. ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ CURVE FITTING TOOL ΣΤΟ ORIGIN	57
8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	58
8.1. ΖΩΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΚΑΙ IN VIVO ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ.....	58
8.1.1. ΚΑΡΩΤΙΔΑ.....	58
8.1.2. ΣΦΑΓΙΤΙΔΑ	59
8.2. ΙΣΤΟΜΟΡΦΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΣΚΕΛΟΥΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΙΚΗΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ	60
8.2.1. ΠΑΧΟΣ ΕΣΩ, ΜΕΣΟΥ ΚΑΙ ΕΞΩ ΧΙΤΩΝΑ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ	60
8.2.2. ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΟ ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΛΑΣΤΙΝΗΣ ΤΟΥ ΕΣΩ, ΜΕΣΟΥ ΚΑΙ ΕΞΩ ΧΙΤΩΝΑ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ	68
8.2.3. ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΟ ΠΟΣΟΣΤΟ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΤΟΥ ΕΣΩ, ΜΕΣΟΥ ΚΑΙ ΕΞΩ ΧΙΤΩΝΑ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ.....	74
8.2.4. ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΟ ΠΟΣΟΣΤΟ ΛΕΙΩΝ ΜΥΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ ΕΣΩ, ΜΕΣΟΥ ΚΑΙ ΕΞΩ ΧΙΤΩΝΑ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ	81
8.3. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗΣ ΕΛΑΣΤΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ f_{qePFr} ΣΤΗΝ ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ.....	85
ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	98
9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	99

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ

1.1.1. Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Η Εμβιομηχανική αποτελεί σημαντικό κομμάτι της καρδιαγγειακής φυσιολογίας. Η πίεση του αίματος είναι η πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενη μηχανική παράμετρος για την περιγραφή του κυκλοφορικού συστήματος, ενώ ο ουσιαστικότερος δείκτης πρόβλεψης της καρδιαγγειακής θνησιμότητας είναι το αυξημένο πλάτος παλμού της πίεσης [2]. Η αύξηση της συστολικής πίεσης έχει συσχετισθεί με αυξημένη δυσκαμψία των μεγάλων αρτηριών, όπως είναι η αορτή και οι καρωτίδες [3, 4]. Επιπλέον, το αγγειακό σύστημα είναι εκτεθειμένο στη ροή του αίματος και σε ορθές και διατμητικές τάσεις. Η καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία συμπεριφέρονται ελαστικά και έτσι έχουν μηχανική απόκριση στις δυνάμεις που τους ασκούνται. Τα όργανα και οι ιστοί είναι ζωντανοί μηχανισμοί και έχουν την ικανότητα να μεταβάλλουν τις ελαστικές τους ιδιότητες και τη γεωμετρία τους. Η Μηχανική Συνεχούς Μέσου και η Ρευστομηχανική μας προσφέρουν εργαλεία για τη διερεύνηση της αιμοδυναμικής και των μηχανικών ιδιοτήτων των αιμοφόρων αγγείων, καθώς και για την καλύτερη κατανόηση τόσο της φυσιολογίας όσο και της παθολογίας του καρδιαγγειακού συστήματος.

1.1.2. Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ, ΣΤΑ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΩΝ ΙΣΤΩΝ

Στις καρδιαγγειακές χειρουργικές επεμβάσεις, όπως στην περίπτωση δημιουργίας στεφανιαίας παράκαμψης ή αγγειοπλαστικής και ακολούθως εισαγωγής πλέγματος συγκράτησης του διανοιγμένου αγγείου (stent στην αγγλική ορολογία), η γνώση της μηχανικής του αρτηριακού τοιχώματος είναι χρήσιμη από δύο απόψεις:

Πρώτον, οι χειρουργικές διαδικασίες και τα χρησιμοποιούμενα εργαλεία θα πρέπει να είναι σχεδιασμένα ούτως ώστε να ελαχιστοποιείται η βλάβη που προκαλείται στα αιμοφόρα αγγεία και στους περιβάλλοντες ιστούς. Η μελέτη των παραμορφώσεων και των τάσεων που ασκούνται στους ιστούς, κατά τη φάση σχεδιασμού των νέων χειρουργικών οργάνων, μπορεί επομένως να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των ποσοστών επιτυχίας των επεμβάσεων [5].

Δεύτερον, ορισμένες καρδιαγγειακές επεμβάσεις περιλαμβάνουν τη μεταμόσχευση φλεβών και αρτηριών ή την εμφύτευση τεχνητών ιστών ή συσκευών. Επομένως, δημιουργούνται επιφάνειες επαφής μεταξύ των ξένων σωμάτων και της γηγενούς αρτηρίας. Οι επιπλέον τάσεις που δημιουργούνται στο αγγείο από το εμφύτευμα πιθανώς να προκαλέσουν ανεπιθύμητη ανάπτυξη ή συρρίκνωση του ιστού [6]. Αυτές οι επιφάνειες επαφής πρέπει να είναι τέτοιες ώστε τόσο η βραχυπρόθεσμη όσο και η μακροπρόθεσμη βλάβη που προκαλείται στους ιστούς να είναι η ελάχιστη δυνατή [7]. Επιπλέον, η διαφορά στις μηχανικές ιδιότητες ανάμεσα σε ένα τεχνητό αγγείο

και στη γηγενή αρτηρία, στην οποία τοποθετείται, μπορεί να διαταράξει τη ροή του αίματος στην πλευρά του μοσχεύματος [8, 9]. Η μη κανονικότητα της τοπικής ροής του αίματος θεωρείται μία από τις σημαντικότερες αιτίες δημιουργίας νέου ιστού, κάτι το οποίο είναι πολύ πιθανό να οδηγήσει μακροπρόθεσμα σε αποτυχία αυτών των μοσχευμάτων [10].

Η πρόσφατη ανάπτυξη της μηχανικής των ιστών δίνει ελπίδες για τη βελτίωση της ποιότητας των εμφυτευμάτων, που χρησιμοποιούνται για την αντικατάσταση των γηγενών αγγείων [10]. Η γενική στρατηγική είναι να κατασκευαστεί ένας τεχνητός ιστός, ο οποίος θα μοιάζει με το φυσιολογικό ιστό τόσο βιολογικά όσο και μηχανικά, προκειμένου να βελτιωθεί η εμβιομηχανική τους συμβατότητα (για παράδειγμα [11]).

Συνοψίζοντας, για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας καρδιαγγειακών νοσημάτων, απαιτείται εμβριθής γνώση της μηχανικής συμπεριφοράς του αρτηριακού τοιχώματος τόσο σε φυσιολογικές όσο και παθολογικές καταστάσεις. Οι παραπάνω διαπιστώσεις δίνουν το απαραίτητο κίνητρο για την περαιτέρω μελέτη της αρτηριακής μηχανικής και την πραγματοποίηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

1.2. ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ

Η εισαγωγή της αιμοκάθαρσης ως θεραπεία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας αντιπροσωπεύει μία από τις σημαντικότερες ιατρικές εξελίξεις του 20ού αιώνα. Η ανακάλυψη από τον Willem J. Kolff το 1943 του πρώτου μηχανήματος τεχνητού νεφρού [12] αποτέλεσε την αρχή μίας αλματώδους ανάπτυξης στην ιστορία της αιμοκάθαρσης. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, που η τελική τους κατάληξη ήταν ο θάνατος στις αρχές του αιώνα μας, τώρα με την εφαρμογή της χρόνιας περιοδικής αιμοκάθαρσης έχουν περισσότερα αλλά και πλέον ποιοτικά χρόνια ζωής. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ), ο αριθμός των ασθενών που αιμοκαθαίρονται πλησιάζει σταθερά τις 400.000, ενώ το 1984 ήταν 66.300 [13].

Η διατήρηση του νεφροπαθούς ασθενούς στη ζωή προϋποθέτει, προς το παρόν τουλάχιστον, την περιοδική σύνδεσή του με τον τεχνητό νεφρό ή την πραγματοποίηση συχνών περιτοναϊκών πλύσεων με ειδικά διαλύματα ή την απόκτηση άλλου υγιούς νεφρού μετά από τέλεση επιτυχούς μεταμόσχευσης. Η πιο διαδεδομένη λύση παραμένει η πρώτη, αλλά και όταν είναι εφικτή η προτιμητέα μεταμόσχευση, πάλι προηγείται διάστημα σύνδεσης του ασθενούς με το τεχνητό νεφρό. Έτσι, η δημιουργία των κατάλληλων υποδοχέων στο σώμα του ασθενούς, προς σύνδεσή του με τον εν λόγω ζωοδότη μηχανισμό, αφορά στο σύνολο σχεδόν των ασθενών που εισάγονται στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας.

Προϋπόθεση για τη συνεχή αρτηριοφλεβική εξωνεφρική κάθαρση αποτελεί η δημιουργία αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών (αγγειακές προσπελάσεις), χειρουργικών δηλαδή επεμβάσεων που φέρουν σε επικοινωνία μία αρτηρία με μία φλέβα – συνήθως των άνω άκρων – δημιουργώντας ένα σύστημα υψηλής παροχής αίματος, από μία πύλη εισόδου σε μία πύλη εξόδου, με σκοπό την αποδοτική, ωφέλιμη και απρόσκοπτη αιμοκάθαρση. Χρειάστηκαν αρκετά χρόνια από την εποχή του Willem J. Kolff μέχρι την εισαγωγή των εξωτερικών αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών από

τους Quinton, Dillard και Scribner το 1960 [14]. Η μέθοδος απέβη χρήσιμη για επείγουσες περιπτώσεις, καθώς αποδείχθηκε σχετικά περιορισμένος ο χρόνος διάρκειας της αιματικής ροής εντός αυτών των καθετήρων σύνδεσης.

Πρακτικά, εντούτοις, η μέθοδος που επιτρέπει συστηματική και επαναλαμβανόμενη παρέμβαση στην κυκλοφορία ή, αλλιώς, συστηματική αιμοκάθαρση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, εισήχθη το 1966 από τους Brescia, Cimino και Appel με την εσωτερική αρτηριοφλεβική επικοινωνία της κερκιδικής αρτηρίας με την κεφαλική φλέβα στο ύψος του καρπού [15].

Οι αγγειακές προσπελάσεις για χρόνια νεφρική αιμοκάθαρση είναι ουσιαστικά ιατρογενείς επίκτητες αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες, αυτόλογες ή μη με χρήση συνθετικών μοσχευμάτων, που εκτελούνται για θεραπευτικούς σκοπούς. Οι εν λόγω επεμβάσεις είναι σήμερα οι συχνότερα εκτελούμενες αγγειοχειρουργικές εγχειρήσεις στις ΗΠΑ, όπως ανέφεραν οι Kherlakian και συνεργάτες το 1984 [13], θεωρώντας «υποχρεωτική», σε κάθε αρτηριοφλεβική επικοινωνία, την προσπάθεια επίτευξης μακροχρόνιας βατότητας και λειτουργίας. Τα τελευταία χρόνια, όλο και μεγαλύτερος αριθμός ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου αντιμετωπίζεται με αιμοκάθαρση. Αυτή η αύξηση του αριθμού είναι όμως και πραγματική [16], δεδομένης της μείωσης των νεφρικών μοσχευμάτων και παράλληλα της αύξησης του μέσου όρου ηλικίας, αλλά και της επιμήκυνσης της επιβίωσης των ασθενών που εισάγονται σε προγράμματα χρόνιας περιοδικής αιμοκάθαρσης. Στις ΗΠΑ, περίπου 100.000 ασθενείς υποβάλλονται ετήσια σε αγγειακές προσπελάσεις [17], ενώ άνω των 200.000 νεφροπαθών ασθενών σε παγκόσμιο επίπεδο διατηρούνται στη ζωή χάρη στις αγγειακές προσπελάσεις [18].

Η αγγειακή προσπέλαση για αιμοκάθαρση είναι μία από τις συχνότερα εκτελούμενες αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις [13, 19-21]. Η τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων, καθώς και οι αυτόλογες (με αυτόλογο ιστό) και προσθετικές (με συνθετικά μοσχεύματα) αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες αποτελούν το θεμέλιο λίθο της αιμοκάθαρσης. Ίδανική αρτηριοφλεβική επικοινωνία είναι η αγγειακή προσπέλαση που εξασφαλίζει τη συνέχεια της ζωής στους νεφροπαθείς, παρεμβαίνοντας στην κυκλοφορία του αίματος και αποδίδοντας ροές τουλάχιστον 400 mL/min τρεις φορές την εβδομάδα [19], ενώ τα ποσοστά αποτυχίας (άμεσης και απώτερης) αλλά και των επιπλοκών της να είναι περιορισμένα.

Οι αγγειακές προσπελάσεις για αιμοκάθαρση, καθώς επίσης και οι επιπλοκές τους, αποτελούν πηγή αυξημένης νοσηρότητας, νοσοκομειακής φροντίδας και κόστους [22-24]. Για τους περισσότερους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς στις ΗΠΑ, η κυριότερη αιτία νοσοκομειακής νοσηλείας οφείλεται σε πρόβλημα σχετιζόμενο με την επιβίωση της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας [25]. Η δυσλειτουργία των αγγειακών προσπελάσεων σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς αποτελεί την κύρια αιτία θνησιμότητάς τους. Στις ΗΠΑ 230.000 χρόνιαι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς καταλήγουν ετησίως, αριθμός που αυξάνεται κατά 7% ανά έτος [26, 27]. Έχει προσδιοριστεί ότι περίπου το 20% των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών παρουσιάζει δυσλειτουργία στην αγγειακή προσπέλασή του με συνολικό κόστος περίπου 1,7 δισεκατομμύρια δολάρια ανά χρόνο [28]. Στις ΗΠΑ και την Ευρώπη χρησιμοποιείται σε ποσοστό 60% με 70% των χρόνιων αιμοκαθαιρόμενων ασθενών συνθετικό αρτηριοφλεβικό μόσχευμα από εκτεταμένο

πολυτετραφλουοροαιθυλένιο (expanded polytetrafluoroethylene, ePTFE) για αγγειακή προσπέλαση έναντι άλλων ειδών αγγειακής προσπέλασης, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι είχαν δεχθεί και στο παρελθόν φίστουλα και την είχαν απορρίψει [29-31]. Έχει παρατηρηθεί ότι μετά το πέρας ενός και δύο ετών από την τοποθέτηση του αρτηριοφλεβικού μοσχεύματος ePTFE σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, ο δείκτης βατότητας του μοσχεύματος είναι 40-50% και 25% αντίστοιχα [29, 32]. Η θρόμβωση του μοσχεύματος αποτελεί την κύρια αιτία δυσλειτουργιών των προσπελάσεων σε ποσοστό 80%. Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των θρομβούμενων μοσχευμάτων παρατηρείται ωστόσο στένωση του μοσχεύματος, που οφείλεται σε φλεβική ινομυϊκή υπερπλασία και αγγειακή ανακατασκευή στο σημείο της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας ή στην κεντρική της περιοχή [33, 34].

Παρά το μεγάλο μέγεθος του προβλήματος, δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα αποτελεσματικά μέσα για την πρόληψη και τη θεραπεία της φλεβικής στένωσης και της φλεβικής ινομυϊκής υπερπλασίας των αρτηριοφλεβικών μοσχευμάτων ePTFE [35-36]. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην έλλειψη επαρκούς γνώσης σχετικά με την παθοφυσιολογία της ινομυϊκής υπερπλασίας σε αιμοδυναμικό, κυτταρικό, αλλά και μοριακό επίπεδο [35].

2. ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

2.1. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το κυκλοφορικό σύστημα απαρτίζεται από το καρδιαγγειακό (αιμοφόρο αγγειακό) και το λεμφικό αγγειακό σύστημα. Η λειτουργία του πρώτου συνίσταται στη μεταφορά αίματος μεταξύ καρδιάς και ιστών και προς τις δύο διευθύνσεις, ενώ το δεύτερο συλλέγει τη λέμφο, δηλαδή την περίσσεια του εξωκυττάριου υγρού των ιστών και την επαναφέρει στο καρδιαγγειακό σύστημα. Επομένως, το λεμφικό σύστημα πραγματοποιεί μονόδρομη, ενώ το καρδιαγγειακό αμφίδρομη κυκλοφορία [37, 38].

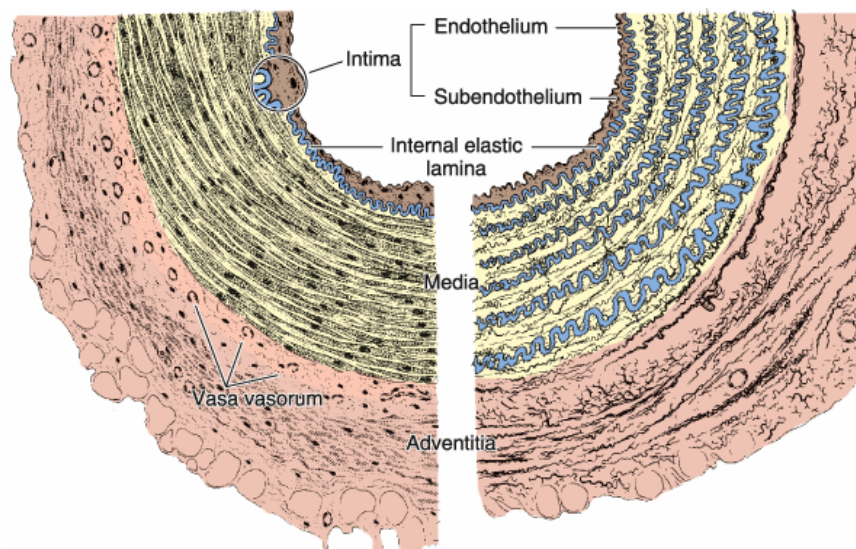
Το καρδιαγγειακό σύστημα περιλαμβάνει την καρδιά και δύο επιμέρους «κυκλώματα» του αίματος: αυτό της πνευμονικής κυκλοφορίας, που μεταφέρει το αίμα από και προς τους πνεύμονες, όπου γίνεται η ανταλλαγή αερίων και αυτό της συστηματικής κυκλοφορίας, με το οποίο το αίμα κατανέμεται σε όλους τους ιστούς του σώματος. Τα δύο αυτά κυκλώματα αποτελούνται από αρτηρίες, τριχοειδή αγγεία και φλέβες. Οι αρτηρίες είναι μία σειρά από αιμοφόρα αγγεία, που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά προς την περιφέρεια, συνεχώς διακλαδιζόμενες σε αγγεία μικρότερης διαμέτρου, με τελική διαίρεση τα τριχοειδή που αρδεύουν όλες τις περιοχές του σώματος με αίμα. Τα τριχοειδή είναι τα αγγεία με το λεπτότερο τοίχωμα, τη μικρότερη διάμετρο και σχηματίζουν δίκτυα όπου γίνεται η ανταλλαγή αερίων, θρεπτικών συστατικών, ορμονών, μεταβολικών προϊόντων και σηματοδοτικών μορίων μεταξύ αίματος και ιστών, λειτουργία ουσιώδης για τη διατήρηση της φυσιολογικής μεταβολικής δραστηριότητας και της ομοιόστασης των ιστών. Τέλος, οι φλέβες αποτελούν τα αγγεία, που παροχετεύουν το αίμα από το δίκτυο των

τριχοειδών αγγείων σε αγγεία ολοένα και μεγαλύτερης διαμέτρου, επιστρέφοντάς το τελικά στην καρδιά [37, 38].

Συνηθίζεται η διάκριση του κυκλοφορικού συστήματος σε μακροκυκλοφορία, που αφορά στα ορατά με γυμνό μάτι αγγεία διαμέτρου μεγαλύτερης του 0,1 mm (μυϊκές και ελαστικές αρτηρίες, μεγάλα αρτηρίδια, μυϊκού τύπου φλέβες) και μικροκυκλοφορία, που αφορά στα ορατά μόνο με μικροσκόπιο αγγεία (αρτηρίδια, τριχοειδή, φλεβίδια). Η μικροκυκλοφορία είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ανταλλαγή ουσιών μεταξύ αίματος και ιστών, αλλά και σε περιπτώσεις φλεγμονής [37, 38].

2.2. ΤΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΤΟΙΧΩΜΑ

Σε γενικές γραμμές, τα αγγεία στην πλειοψηφία τους έχουν κοινά χαρακτηριστικά. Ωστόσο, παρατηρούνται ορισμένες διαφοροποιήσεις, οι οποίες αποτελούν και τη βάση για την κατάταξη των αγγείων σε συγκεκριμένες κατηγορίες. Τα τοιχώματα των αγγείων που δέχονται υψηλές πιέσεις (όπως οι υποκλειίδες αρτηρίες) είναι παχύτερα από αυτά που μεταφέρουν αίμα με χαμηλή πίεση (όπως οι υποκλειίδες φλέβες). Η διάμετρος των αρτηριών ελαττώνεται σε κάθε διακλάδωση, η διάμετρος των φλεβών αυξάνει μετά από κάθε σύγκλιση, μεταβάλλοντας επομένως και τα αντίστοιχα στρώματα του τοιχώματος των αγγείων. Συνεπώς, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο το πάχος του τοιχώματος για τη διάκριση συγκεκριμένων αρτηριών από φλέβες, καθώς η σύγκριση δεν είναι απόλυτη. Αντίθετα, τα τοιχώματα των τριχοειδών και των φλεβιδίων παρουσιάζουν ιδιαιτερότητες και είναι λιγότερο πολύπλοκα από αυτά των μεγαλύτερων αγγείων, γεγονός που τα καθιστά εύκολα διακριτά. Γενικά, πάντως, οι αρτηρίες διαθέτουν παχύτερο τοίχωμα και μικρότερη διάμετρο από τις αντίστοιχες φλέβες. Η συνήθης απεικόνιση των αρτηριών σε ιστολογικές τομές είναι με κυκλικό σχήμα και χωρίς αίμα στον αυλό τους (Σχήμα 2.2/1) [37-39].

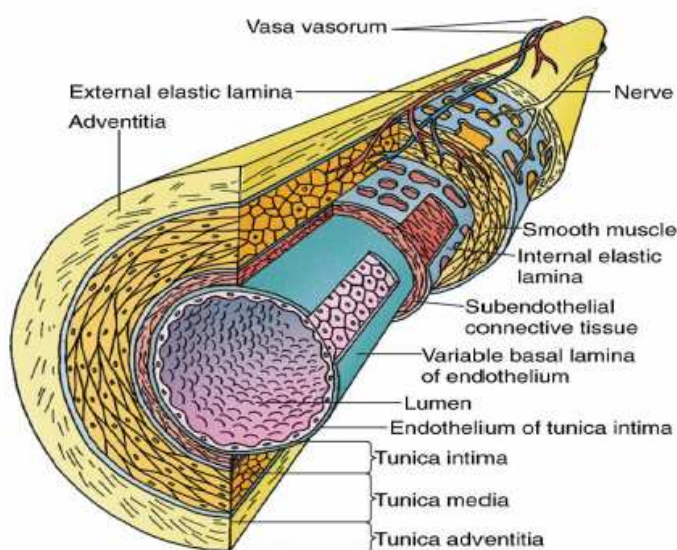


Σχήμα 2.2/1: Σχηματικό διάγραμμα μυϊκού τύπου αρτηρίας (αριστερά) και ελαστικής αρτηρίας (δεξιά). Ο μέσος χιτώνας της ελαστικής αρτηρίας σχηματίζεται από στρώματα λείων μυϊκών κυττάρων που διαχωρίζονται από ελαστικά πέταλα. Ο έξω χιτώνας και το εξωτερικό τμήμα του μέσου χιτώνα περιέχει μικρά αιμοφόρα αγγεία, ελαστικές ίνες και ίνες κολλαγόνου [37].

Το τοίχωμα των αγγείων απαρτίζεται από τρία βασικά δομικά συστατικά: ενδοθήλιο, μυϊκό ιστό και συνδετικό ιστό με ελαστικά στοιχεία. Η αναλογία και η οργάνωση των τριών αυτών στοιχείων κατά μήκος του κυκλοφορικού συστήματος επηρεάζεται από μηχανικούς και μεταβολικούς παράγοντες, όπως είναι η αρτηριακή πίεση και οι μεταβολικές ανάγκες των ιστών. Σε διαφορετικές αναλογίες, οι ιστοί αυτοί σχηματίζουν το τοίχωμα όλων των αγγείων, εκτός από αυτό των τριχοειδών και μετατριχοειδικών φλεβιδίων, των οποίων τα μόνα δομικά συστατικά είναι το ενδοθήλιο, ο βασικός υμένας αυτού και τα περικύτταρα [37-39].

2.3. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΟΜΗ ΑΙΜΟΦΟΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

Το τοίχωμα ενός τυπικού αιμοφόρου αγγείου απαρτίζεται από τρία ξεχωριστά, στρώματα ιστού (χιτώνες) (Σχήμα 2.3/1). Πρώτος βρίσκεται ο έσω χιτώνας, που αποτελείται από μονή στοιβάδα πεπλατυσμένων, πλακωδών ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία σχηματίζουν ένα σωλήνα που επενδύει τον αυλό του αγγείου, μαζί με τον υποκείμενο υπενδοθηλιακό συνδετικό ιστό. Το μεσαίο στρώμα ιστού, ο μέσος χιτώνας συντίθεται κυρίως από λεία μυϊκά κύτταρα με ομόκεντρη διάταξη γύρω από τον αυλό του αγγείου. Το πλέον εξωτερικό στρώμα, ο έξω χιτώνας αποτελείται κυρίως από ινοελαστικό συνδετικό ιστό με επιμήκη προσανατολισμό [37].

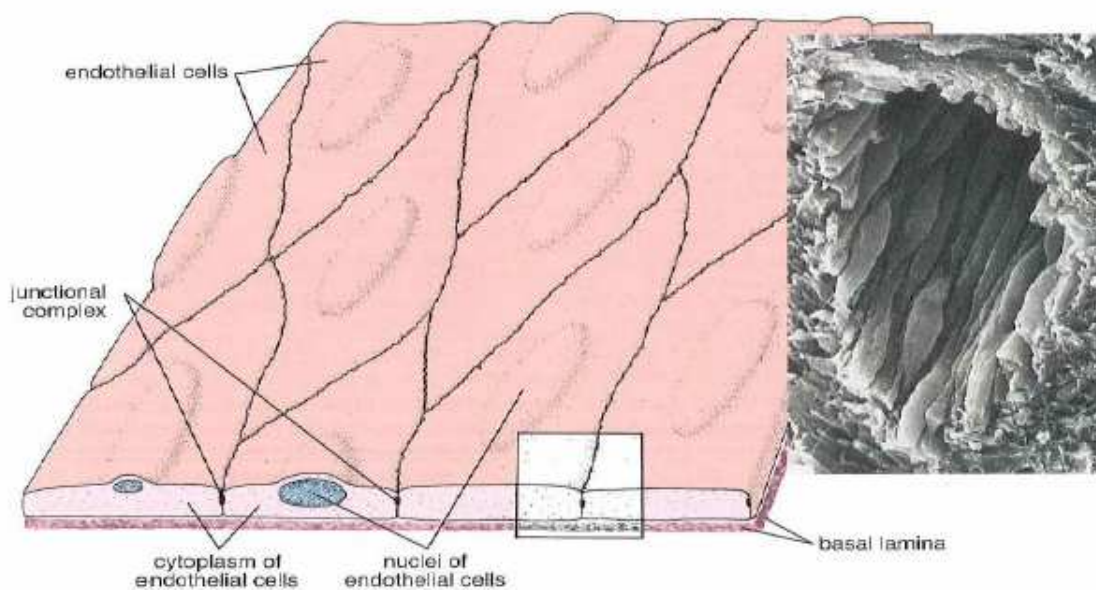


Σχήμα 2.3/1: Σχηματική απεικόνιση της ιστολογικής δομής ενός αιμοφόρου αγγείου [37].

Ο έσω χιτώνας περιλαμβάνει στο εξωτερικό του τμήμα την έσω ελαστική μεμβράνη, μία λεπτή ζώνη ελαστικών ινών που είναι ιδιαίτερα αναπτυγμένη στις μεσαίου μεγέθους αρτηρίες. Αντίστοιχα, το εξώτατο τμήμα του μέσου χιτώνα περιλαμβάνει μία επίσης λεπτή ζώνη ελαστικών ινών, την έξω ελαστική μεμβράνη, που όμως δεν παρατηρείται σε όλες τις αρτηρίες. Τα κύτταρα που βρίσκονται βαθιά στο μέσο χιτώνα καθώς και τα κύτταρα του έξω χιτώνα αιματώνονται από τα αγγεία των αγγείων [37-39].

2.3.1. ΕΣΩ ΧΙΤΩΝΑΣ

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα (μονόστοιβο πλακώδες επιθήλιο), που επενδύουν τον αυλό του αιμοφόρου αγγείου, στηρίζονται στο βασικό υμένα. Τα πεπλατυσμένα αυτά κύτταρα είναι διατεταγμένα σε ένα λεπτό στρώμα με τέτοιο τρόπο ώστε ο επιμήκης άξονάς τους να είναι σχεδόν παράλληλος με τον επιμήκη άξονα του αγγείου, γεγονός που επιτρέπει σε μεμονωμένα ενδοθηλιακά κύτταρα να επενδύουν μόνο τους τον αυλό τουλάχιστον μικρού διαμετρήματος αγγείου (Σχήμα 2.3/2). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα δεν παρέχουν μόνο μία απόλυτα λεία επιφάνεια για τη ροή του αίματος, αλλά επιπλέον έχουν και εκκριτική λειτουργία, αφού παράγουν και εκκρίνουν μεταξύ άλλων και κολλαγόνο.



Σχήμα 2.3/2: Σχηματική αναπαράσταση των ενδοθηλιακών κυττάρων (αριστερά) και ηλεκτρονική μικροφωτογραφία του ενδοθηλίου μικρής φλέβας (δεξιά). Αξίζει να σημειωθεί η παράλληλη με τη ροή του αίματος διάταξη των ενδοθηλιακών κυττάρων [38].

Κάτω ακριβώς από τα ενδοθηλιακά κύτταρα βρίσκεται η υπενδοθηλιακή στοιβάδα. Αυτή αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό και λίγα διάσπαρτα λεία μυϊκά κύτταρα, αμφότερα διατεταγμένα κατά τον επιμήκη άξονα του αγγείου. Κάτω και από την υπενδοθηλιακή στοιβάδα βρίσκεται η έσω ελαστική μεμβράνη, που είναι ιδιαίτερα αναπτυγμένη στις μυϊκές αρτηρίες. Η μεμβράνη αυτή είναι ένα λεπτό ινώδες στρώμα αποτελούμενο από ελαστίνη, που χωρίζει τον έσω από το μέσο χιτώνα του αγγείου, και εμφανίζει θυρίδες που επιτρέπουν τη διάχυση ουσιών από τον αυλό του αγγείου προς βαθύτερα στρώματα του αρτηριακού τοιχώματος για τη θρέψη των κυττάρων που βρίσκονται σε αυτά [37-39].

Σε υγιή νεαρά άτομα, ο έσω χιτώνας είναι λεπτός και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό των μηχανικών ιδιοτήτων των αγγείων. Με την ηλικία όμως επέρχεται πάχυνση του έσω χιτώνα καθώς και αύξηση της αγγειακής διαμέτρου, αλλαγές που επιδρούν καταλυτικά στις μηχανικές ιδιότητες του αγγείου [40].

2.3.2. ΜΕΣΟΣ ΧΙΤΩΝΑΣ

Ο μέσος χιτώνας αποτελεί τη μεσαία στοιβάδα και το παχύτερο στρώμα του αιμοφόρου αγγείου. Οι ομόκεντρες στοιβάδες κυττάρων, που σχηματίζουν το μέσο χιτώνα, αποτελούνται κυρίως από ελικοειδώς διατεταγμένα λεία μυϊκά κύτταρα. Διάσπαρτες μεταξύ των στοιβάδων των λείων μυϊκών κυττάρων βρίσκονται ελαστικές ίνες, ίνες κολλαγόνου και πρωτεογλυκάνες. Τα ινώδη στοιχεία σχηματίζουν πέταλα εντός της θεμέλιας ουσίας που εκκρίνουν τα λεία μυϊκά κύτταρα. Ο μέσος χιτώνας είναι περισσότερο αναπτυγμένος στις αρτηρίες, ενώ δεν είναι ευκρινής στις φλέβες και τέλος στα πολύ μικρά αγγεία ουσιαστικά είναι ανύπαρκτος. Στα αγγεία που είναι πολύ κοντά στην καρδιά και δέχονται όλο τον όγκο του κύματος της συστολικής πίεσης, ο ελαστικός ιστός είναι πολύ καλά αναπτυγμένος και για αυτό ονομάζονται ελαστικές αρτηρίες. Στις μυϊκές αρτηρίες και αρτηρίδια το κύριο ελαστικό πέταλο αμέσως κάτω από τον έσω χιτώνα ονομάζεται έσω ελαστική μεμβράνη. Οι μεγαλύτερες μυϊκές αρτηρίες διαθέτουν και έξω ελαστική μεμβράνη, που είναι λεπτότερη από την έσω ελαστική μεμβράνη και χωρίζει το μέσο χιτώνα από το υπερκείμενο έξω χιτώνα [37-39].

2.3.3. ΕΞΩ ΧΙΤΩΝΑΣ

Ο έξω χιτώνας καλύπτει την εξωτερική επιφάνεια των αγγείων, αποτελούμενος κατά κύριο λόγο από ινοβλάστες, ίνες κολλαγόνου και ελαστικές ίνες με επιμήκη προσανατολισμό. Ο χιτώνας αυτός συνήθως συνέχεια με τα υπόλοιπα στοιχεία του συνδετικού ιστού που περιβάλλουν το αγγείο και είναι συχνά ο πιο εμφανής χιτώνας του τοιχώματος των φλεβών. Μέσα στον έξω χιτώνα με παχιά τοιχώματα διεισδύουν μικρά αγγεία, τα αγγεία των αγγείων, τα οποία διακλαδιζόμενα τροφοδοτούν με αίμα το μέσο χιτώνα [37-39].

2.3.4. ΜΙΚΡΑ ΑΙΜΟΦΟΡΑ ΑΓΓΕΙΑ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

Το πάχος και η μυϊκή σύσταση των μεγάλων αγγείων – κυρίως του μέσου και έξω χιτώνα – δεν επιτρέπουν στα κύτταρα που απαρτίζουν αυτούς τους χιτώνες να προσλαμβάνουν θρεπτικά συστατικά με διάχυση από τον αυλό του αγγείου. Αυτά τα κύτταρα, επομένως, τρέφονται από τα αγγεία των αγγείων, μικρές αρτηρίες που εισέρχονται στο αγγειακό τοίχωμα και αποσχίζονται σε πολλούς κλάδους για να εξυπηρετήσουν τις ανάγκες των κυττάρων του μέσου και έξω χιτώνα των αγγείων. Σε σύγκριση με τις αρτηρίες, οι φλέβες έχουν περισσότερα κύτταρα που δεν είναι δυνατόν να προσλάβουν οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά με διάχυση, εξαιτίας και της μικρότερης περιεκτικότητας του φλεβικού αίματος σε οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες. Ως εκ τούτου, τα αγγεία των αγγείων απαντούν σε μεγαλύτερο βαθμό στα φλεβικά από ό,τι στα αρτηριακά τοιχώματα, ενώ απουσιάζουν από τα λεπτότερα αγγεία, τα οποία προσλαμβάνουν οξυγόνο με διάχυση από τον αυλό [37-39].

2.3.5. ΝΕΥΡΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

Ένα δίκτυο αγγειοκινητικών νεύρων του συμπαθητικού αυτόνομου νευρικού συστήματος παρέχει νεύρωση στα λεία μυϊκά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων. Τα νεύρα σπάνια εισέρχονται στο μέσο χιτώνα των αγγείων, επομένως δε σχηματίζουν συνάψεις άμεσα με τα κύτταρα. Αντίθετα, απελευθερώνουν κάποια νευροδιαβιβαστική ουσία, που με διάχυση φτάνει στο μέσο χιτώνα και δρα στα παρακείμενα κύτταρα. Οι ώσεις διαδίδονται σε όλα τα λεία μυϊκά κύτταρα μέσω των χασματικών συνδέσεων τους, παράγοντας μία συντονισμένη συστολή όλων των λείων μυϊκών κυττάρων του τοιχώματος του αγγείου, με αποτέλεσμα την ελάττωση της διαμέτρου του αυλού του. Οι αρτηρίες δέχονται πλουσιότερη αγγειοκινητική νεύρωση από ότι οι φλέβες, αλλά οι φλέβες δέχονται επιπλέον αγγειοκινητικές νευρικές απολήξεις στον έξω χιτώνα τους [37-39].

2.4. ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΑΙΜΟΦΟΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

Ο βασικός σκοπός του κυκλοφορικού συστήματος είναι να μεταφέρει θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο σε όλο το ανθρώπινο σώμα και να απομακρύνει τις βλαβερές ουσίες. Η πίεση που δημιουργείται από την καρδιά ωθεί το αίμα στα διάφορα όργανα και ιστούς μέσω αιμοφόρων αγγείων.

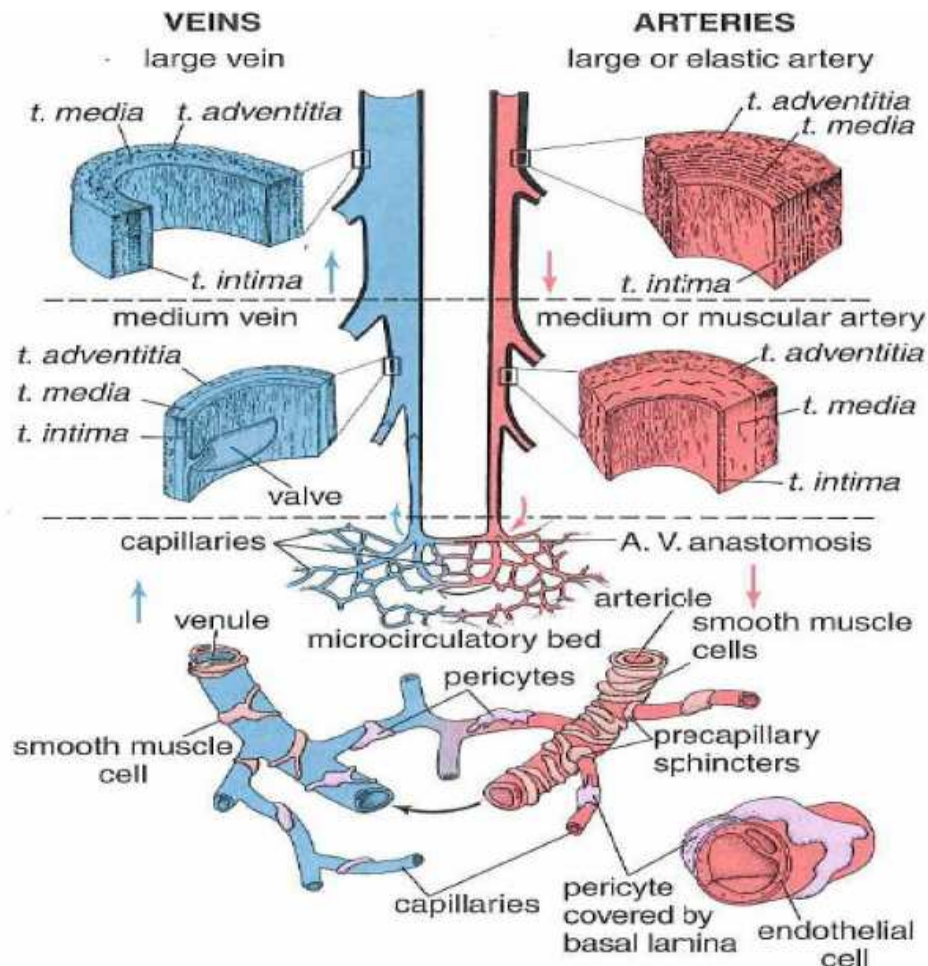
Τα αιμοφόρα αγγεία διακρίνονται σε αρτηρίες, φλέβες και τριχοειδή. Με βάση το σχετικό μέγεθος των αγγείων και τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά, καθεμία από αυτές τις κατηγορίες μπορεί να υποδιαιρεθεί σε περισσότερες (Σχήμα 2.4/1). Έτσι, οι αρτηρίες διακρίνονται σε μεγάλες ελαστικές αρτηρίες, μυϊκού τύπου αρτηρίες και αρτηρίδια. Οι φλέβες αντίστοιχα διακρίνονται σε φλεβίδια και μικρές, μέσου μεγέθους και μεγάλες φλέβες, ενώ τα τριχοειδή διακρίνονται περαιτέρω σε συνεχή (σωματικού τύπου), θυριδωτά (σπλαχνικού τύπου) και κολπώδη (κολποειδή) τριχοειδή. Καθώς η διάμετρος των αρτηριών και φλεβών ελαττώνεται και αυξάνεται, αντίστοιχα, με συνεχή τρόπο, υπάρχει βαθμιαία αλλαγή στα μορφολογικά χαρακτηριστικά των αγγείων κατά τη μετάπτωση από τη μία κατηγορία στην άλλη. Συνεπώς, ορισμένα αγγεία είναι δυνατό να εμφανίζουν χαρακτηριστικά δύο κατηγοριών και να μην κατατάσσονται με βεβαιότητα σε μία κατηγορία [38, 39, 41, 42].

2.4.1. ΑΡΤΗΡΙΕΣ

2.4.1.1. ΜΕΓΑΛΕΣ ΕΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ

Η αορτή και οι κλάδοι που εκφύονται από το αορτικό τόξο (κοινή καρωτίδα και υποκλειδίος αρτηρία), οι κοινές λαγόνιες αρτηρίες και το στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας ανήκουν στις ελαστικές αρτηρίες, που επίσης ονομάζονται και μεταφορικές. Το τοίχωμα αυτών των αγγείων σε νωπά παρασκευάσματα έχει κίτρινο χρώμα, λόγω της άφθονης ελαστίνης που περιέχει [38, 39, 41, 42].

Ο έσω χιτώνας των ελαστικών αρτηριών αποτελείται από ενδοθήλιο, που υποστηρίζεται από λεπτή στοιβάδα υποκείμενου συνδετικού ιστού, αποτελούμενη από λίγους ινοβλάστες, περιστασιακά λεία μυϊκά κύτταρα και ίνες κολλαγόνου. Επίσης, παρατηρούνται ελαστικές ίνες που σχηματίζουν λεπτή έσω ελαστική μεμβράνη. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των ελαστικών αρτηριών έχουν πλάτος 10-15 μm και μήκος 25-50 μm, με τους επιμήκεις άξονές τους παράλληλους στον επιμήκη άξονα του αγγείου.



Σχήμα 2.4/1: Σχηματική απεικόνιση των διαφορών στη δομή του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων, ήτοι των αρτηριών, φλεβών και τριχοειδών [41].

Ο μέσος χιτώνας των ελαστικών αρτηριών αποτελείται από διάτρητα πέταλα ελαστίνης, γνωστά και ως διάτρητες μεμβράνες, που εναλλάσσονται με κυκλοτερώς διαταγμένες στοιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων. Ο αριθμός των μεμβρανών ελαστίνης αυξάνει με την ηλικία και από περίπου 40 στο νεογνό φτάνει τις 70 στους ενήλικες. Οι μεμβράνες αυξάνουν επίσης σε πάχος, λόγω της συνεχούς εναπόθεσης ελαστίνης, που συνθέτει το μεγαλύτερο μέρος του μέσου χιτώνα. Τα λεία μυϊκά κύτταρα είναι πολύ λιγότερα σε αριθμό στις ελαστικές από ό,τι στις περισσότερες μυϊκές αρτηρίες. Η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, που εκκρίνεται από τα λεία μυϊκά κύτταρα, αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο, καθώς και δικτυωτές και ελαστικές ίνες. Στο μέσο χιτώνα παρατηρείται επίσης έξω ελαστική μεμβράνη [38, 39, 41, 42].

Ο έξω χιτώνας των ελαστικών αρτηριών είναι σχετικά λεπτός και συντίθεται από χαλαρό ινοελαστικό συνδετικό ιστό που περιέχει λίγους ινοβλάστες. Τροφοδοτικά αγγεία των αγγείων απαντούν σε αφθονία στον έξω χιτώνα. Μάλιστα, δίκτυα τριχοειδών που ξεκινούν από αυτά τα αγγεία επεκτείνονται στους ιστούς του μέσου χιτώνα για την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στο συνδετικό ιστό και στα λεία μυϊκά κύτταρα. Οι θυρίδες των ελαστικών πετάλων επιτρέπουν ως ένα βαθμό τη διάχυση οξυγόνου και ουσιών από τον αυλό του αγγείου στα κύτταρα του μέσου χιτώνα, αλλά η κύρια πηγή θρεπτικών συστατικών για τα κύτταρα αυτού του χιτώνα είναι οι κλάδοι των τροφοφόρων αγγείων του αγγείου [38, 39, 41, 42].

2.4.1.2. ΜΕΣΑΙΕΣ ΜΥΙΚΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ

Οι μυϊκές αρτηρίες, γνωστές και ως αρτηρίες κατανομής, περιλαμβάνουν τους περισσότερους κλάδους της αορτής εκτός από τους μεγάλους κλάδους του αορτικού τόξου και του τελικού διχασμού της κοιλιακής αορτής, που αναγνωρίζονται ως ελαστικές ίνες. Το χαρακτηριστικό των μυϊκών αρτηριών είναι ο σχετικά παχύς μέσος χιτώνας που αποτελείται κυρίως από λεία μυϊκά κύτταρα [38-39, 41-42].

Ο έξω χιτώνας στις μυϊκές αρτηρίες είναι λεπτότερος από τον αντίστοιχο των ελαστικών αρτηριών. Στο μέσο χιτώνα των μυϊκών αρτηριών κυριαρχούν τα λεία μυϊκά κύτταρα, παρόλο που αυτά είναι σημαντικά μικρότερα σε μέγεθος από τις σπλαχνικές λείες μυϊκές ίνες. Αυτά είναι προσανατολισμένα κυκλωτερώς γύρω από τον αυλό στα σημεία επαφής με τον έξω χιτώνα, ενώ λίγα δεμάτια λείων μυϊκών ινών είναι διαταγμένα κατά τον επιμήκη άξονα των αγγείων στον έξω χιτώνα. Διάσπαρτες μεταξύ των στοιβάδων των λείων μυϊκών κυττάρων βρίσκονται ελαστικές ίνες και ίνες κολλαγόνου, παραγόμενες από τα λεία μυϊκά κύτταρα.

Ο έξω χιτώνας τους αποτελείται από ελαστικές ίνες, ίνες κολλαγόνου (διαμέτρου 60 – 100 nm) και θεμέλια ουσία. Αυτή η ουσία παράγεται από ινοβλάστες του έξω χιτώνα. Οι ίνες κολλαγόνου, καθώς και οι ελαστικές ίνες είναι προσανατολισμένες κατά τον επιμήκη άξονα του αγγείου και αναμιγνύονται με τον περιβάλλοντα συνδετικό ιστό (Σχήμα 2.4./2).

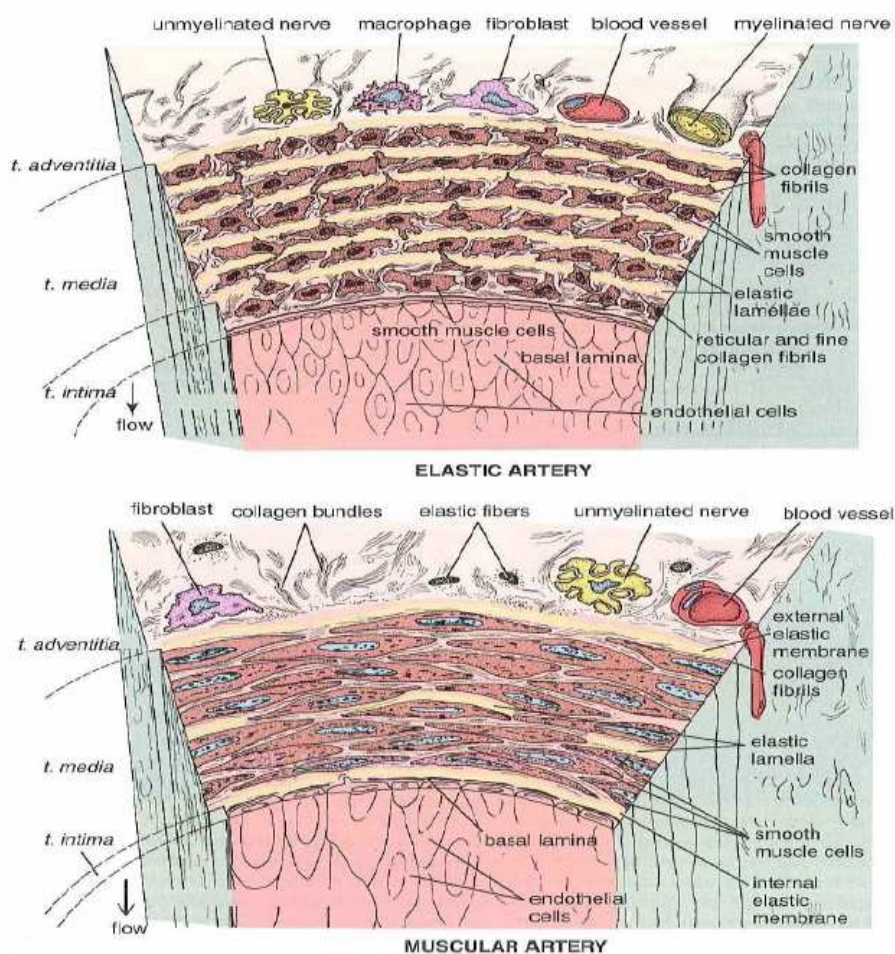
2.4.1.3. ΑΡΤΗΡΙΔΙΑ

Οι αρτηρίες με διάμετρο μικρότερη του 0,1 μm θεωρούνται αρτηρίδια. Τα αρτηρίδια αποτελούν τα τελευταία αρτηριακά αγγεία που ρυθμίζουν την αιματική ροή στα δίκτυα των τριχοειδών. Το πάχος του τοιχώματος των αρτηριδίων είναι περίπου ίσο με τη διάμετρο του αυλού τους [38, 39, 41, 42].

2.4.1.4. Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ

Οι μεγάλες αρτηρίες κοντά στην καρδιά, όπως είναι η αορτή και οι καρωτίδες, είναι ιδιαίτερα ελαστικές. Κατά τη συστολική φάση, η καρδιά εκτοπίζει το αίμα με υψηλή πίεση. Το αίμα αυτό εισέρχεται στην αορτή, η οποία εξαιτίας της ελαστικότητάς της, διαστέλλεται. Μετά τη συστολή, όταν η πίεση του αίματος ελαττώνεται πάλι, τα

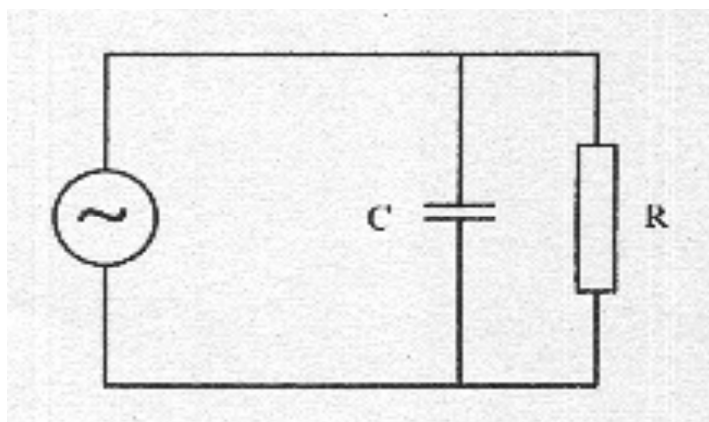
αορτικά τοιχώματα είναι υπό διαστολή και σπρώχνουν το αίμα προς τα υπόλοιπα αγγεία. Κατ' αυτό τον τρόπο, τα μεγαλύτερα αιμοφόρα αγγεία, που βρίσκονται κοντά στην καρδιά ρυθμίζουν και εξομαλύνουν την παλμική ροή του αίματος [43]. Η αύξηση της επιφάνειας του αυλού των αιμοφόρων αγγείων, εξαιτίας της αύξησης της πίεσης, καλείται ενδοτικότητα. Οι μεγάλες αρτηρίες υπό φυσιολογικές συνθήκες έχουν μεγάλη ενδοτικότητα. Οι μικρότερες και πιο μυώδεις αρτηρίες, οι οποίες βρίσκονται κοντά στα όργανα, μπορούν να συσπώνται έτσι ώστε να μειώνουν τη διάμετρό τους και συνεπαγωγικά να αυξάνουν την αντίσταση στη ροή του αίματος ή να διαστέλλονται ώστε να μειώνουν την αντίσταση. Αυτή η διαδικασία ρυθμίζει την εισροή του φρέσκου αίματος ανάλογα με τις ανάγκες των οργάνων του σώματος που περιβάλλουν αυτές τις μικρότερες αρτηρίες [43].



Σχήμα 2.4./2: Σχηματική παρουσίαση δύο αρτηριών, μίας ελαστικού τύπου (πάνω) και μίας μυϊκού τύπου (κάτω), όπου καθίστανται εμφανείς οι διαφορές στη σχετική σύσταση των τριών χιτώνων του τοιχώματος των αγγείων [39].

Οι αλλαγές στην αντίσταση και την ενδοτικότητα μεταβάλλουν το φορτίο, το οποίο πρέπει να ξεπεράσει η καρδιά προκειμένου να εξωθήσει αίμα στο σύστημα έγχυσης [38, 39, 41, 42]. Ένα κύκλωμα εναλλασσόμενου ρεύματος μπορεί να χρησιμεύσει ως

ανάλογο για την κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ της καρδιάς και του αρτηριακού συστήματος. Το μοντέλο του σχήματος 2.4/3 είναι ένα μοντέλο «δύο στοιχείων», το οποίο παρουσιάστηκε από τον Frank το 1899 [44].



Σχήμα 2.4/3: Ηλεκτρικό κύκλωμα ανάλογο του καρδιαγγειακού συστήματος. Η πηγή εναλλασσόμενου ρεύματος είναι η καρδιά, η οποία αντλεί αίμα μέσω των προσαρμοστικών αλλά ανθιστάμενων αιμοφόρων αγγείων, τα οποία συμβολίζονται από την παράλληλη αντίσταση (R) και τον πυκνωτή (C). Η ροή του αίματος λαμβάνει την έννοια του ρεύματος (I) και η πίεση την έννοια της έντασης (U). Αυτή η αναλογία βοηθάει στην κατανόηση του πόσο επηρεάζουν την πίεση του αίματος αλλαγές στην προσαρμοστικότητα και την αντίσταση.

Η αντίσταση προσομοιάζει τη συνολική συστημική αρτηριακή αντίσταση, τυπικά η παράλληλη διάταξη των αντιστάσεων όλων των περιφερειακών αρτηριακών δένδρων και ο πυκνωτής αποτελούν τη συνολική συστημική ενδοτικότητα, δηλαδή την ενδοτικότητα της αορτής (η οποία είναι περίπου το 70% της συνολικής) και όλων των μεγάλων αρτηριών. Η καρδιά μπορεί να παρομοιαστεί με την πηγή ηλεκτρικής ενέργειας, η οποία παράγει εναλλασσόμενη τάση (U) ανάλογη με την παλμική πίεση, η αρτηριακή ενδοτικότητα προσομοιάζεται με τη χωρητικότητα (C) και η αρτηριακή αντίσταση με την αντίσταση (R). Ο πυκνωτής και η αντίσταση βρίσκονται παράλληλα και μπορούν να συνδυαστούν προκειμένου να περιγράψουν τη συνολική σύνθετη αντίσταση (Z) του αρτηριακού δένδρου (Πίνακας 2.4./1). Μεταβάλλοντας το C, το R ή το U μπορεί να αλλάξει η ροή του ρεύματος μέσα στο κύκλωμα (I), κάτι που αναλογεί σε μεταβολή της ροής του αίματος :

$$\tilde{I} = \tilde{U}Z = \tilde{U} \left(\frac{1}{i\omega C + 1/R} \right)$$

Επομένως, γίνεται αντιληπτό ότι όταν η αρτηριακή αντίσταση αυξάνεται ή η ενδοτικότητα μειώνεται, η καρδιά θα πρέπει να αυξήσει την πίεση έγχυσης, ώστε η ροή του αίματος και άρα ο εφοδιασμός του σώματος με θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο να διατηρηθούν σταθερά.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ	ΗΛΕΚΤΡΙΚΟ
Πίεση	Ένταση (U)
Ροή	Ρεύμα (I)
Ιξώδης Τριβή	Αντίσταση (R)
Προσαρμοστικότητα	Χωρητικότητα (C)
Αντίσταση	Συνολική Αντίσταση (Z)
Μάζα Αδράνειας	Επαγωγή (L)

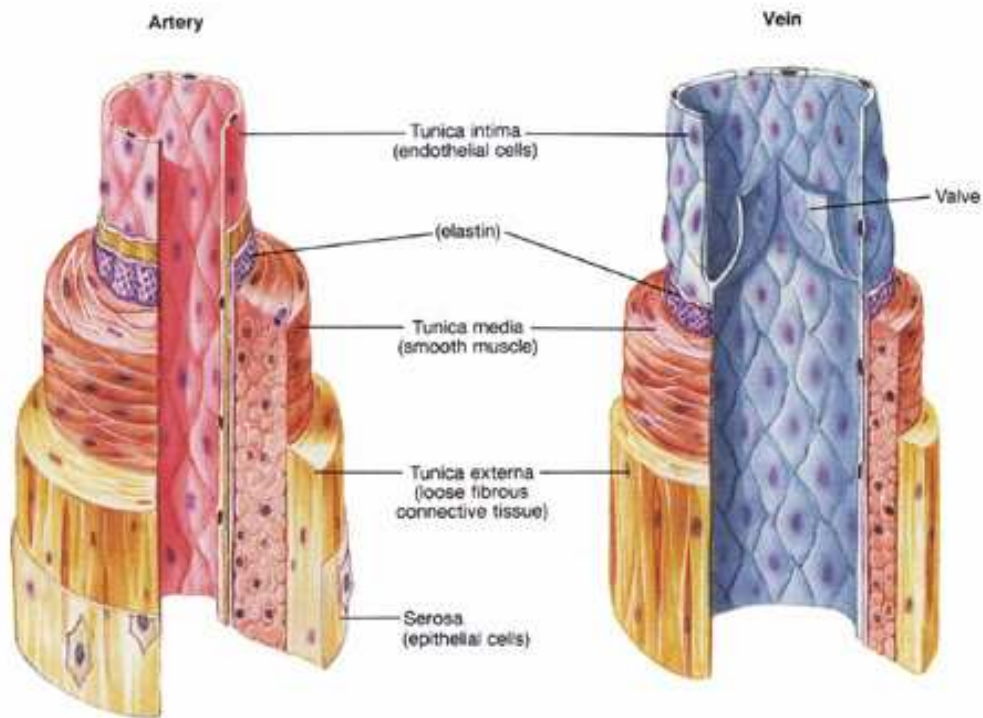
Πίνακας 2.4/1: Ηλεκτρικό κύκλωμα ανάλογο του καρδιαγγειακού συστήματος. Η αναλογία αυτή επιτρέπει τη μελέτη της αλληλεπίδρασης του καρδιαγγειακού συστήματος από πλευράς ηλεκτρικών στοιχείων.

Από τις μηχανικές λειτουργίες που επιτελούν οι αρτηρίες, συμπεραίνουμε ότι οι ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος πρέπει να πληρούν τις ακόλουθες απαιτήσεις:

1. Ενδοτικότητα, σημαντική για τη ρυθμιστική ικανότητα.
2. Ισχυρή αντίσταση στις υψηλές πιέσεις, προκειμένου να αποφεύγεται η ρήξη του ιστού.
3. Δυναμική προσαρμογή της διαμέτρου για τη ρύθμιση της ροής του αίματος.

2.4.2. ΦΛΕΒΕΣ

Η σύσταση των τριών χιτώνων ποικίλει στις διάφορες κατηγορίες φλεβών και αποτελεί βασικό κριτήριο για τη διάκρισή τους. Οι φλέβες ποικίλουν σε μέγεθος, με διάμετρο που κυμαίνεται από 1 mm έως 4 cm (έναντι της διαμέτρου των αρτηριών από 1 cm έως 0,5 cm). Σε σχέση με τις αρτηρίες με συγκρίσιμη εξωτερική διάμετρο, οι φλέβες έχουν μεγαλύτερο αυλό και σχετικά λεπτότερο τοίχωμα (Σχήμα 2.4/4). Στα ιστολογικά παρασκευάσματα παρατηρείται σύμπτωση των τοιχωμάτων τους, εκτός και αν έχει προηγηθεί ειδική ενδοαγγειακή έγχυση μονιμοποιητικού υγρού, η οποία διατηρεί σε διάταση τον αυλό του αγγείου. Αν και οι φλέβες φέρουν έσω, μέσο και έξω χιτώνα, αυτοί δε διαχωρίζονται καλά, σε αντίθεση με τις αρτηρίες, ώστε συχνά είναι δύσκολο να αναγνωρισθεί πότε τελειώνει ο ένας χιτώνας και πότε αρχίζει ο επόμενος. Οι φλέβες ανάλογα με τη θέση τους εμφανίζουν διαφορετική δομή στο τοίχωμά τους [38, 39, 41, 42].



Σχήμα 2.4/4: Σχηματική απεικόνιση αρτηρίας και φλέβας, όπου παρατηρείται ότι η φλέβα έχει μεγαλύτερη διάμετρο και λεπτότερο τοίχωμα από την αρτηρία [45].

2.4.2.1. ΜΕΤΑΤΡΙΧΟΕΙΔΗ ΦΛΕΒΙΔΙΑ

Τα άμεσα μετατριχοειδή φλεβίδια (περικυτταρικές φλέβες) ποικίλουν σε διάμετρο από 0,1-0,5 mm και σε μήκος από 0,5-70 mm, και χαρακτηρίζονται από παρουσία περικυττάρων. Ο έσω χιτώνας αυτών των αγγείων αποτελείται από ενδοθήλιο και μία πολύ λεπτή υπενδοθηλιακή στοιβάδα. Στα αγγεία αυτά παρατηρούνται οι χαλαρότερες συνδέσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων σε όλο το καρδιαγγειακό σύστημα. Ο μέσος χιτώνας τους μπορεί να περιέχει μόνο συσταλτικά περικύτταρα. Τα μετατριχοειδή φλεβίδια έχουν πολλά κοινά ιστολογικά χαρακτηριστικά με τα τριχοειδή, όπως η συμμετοχή στις φλεγμονώδεις διαδικασίες και η ανταλλαγή μορίων, ακόμα και κυττάρων μεταξύ αίματος και ιστών [39, 40, 42, 43].

2.4.2.2. ΜΥΙΚΕΣ ΦΛΕΒΕΣ

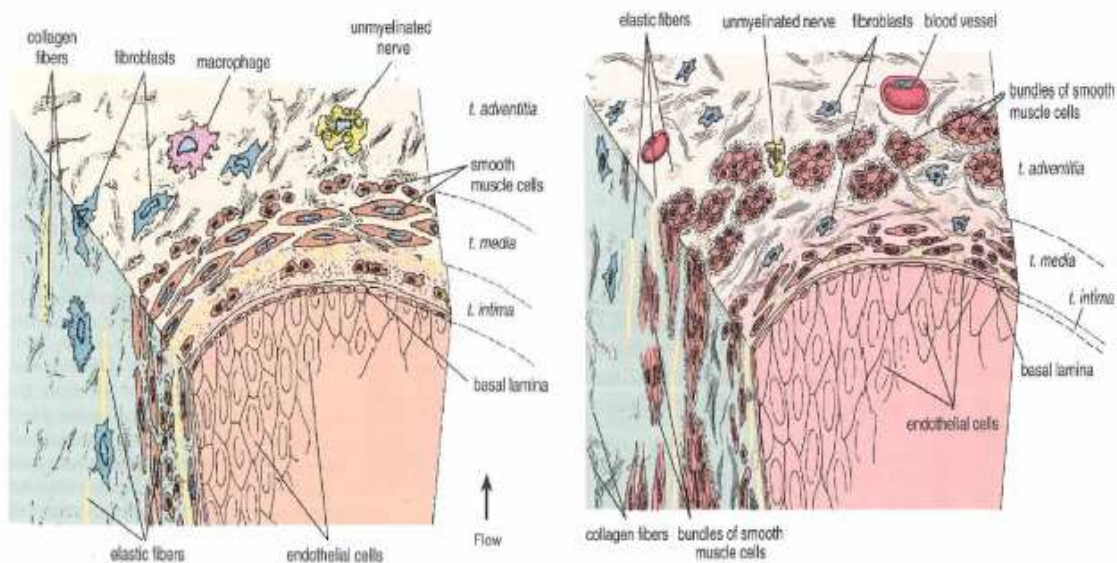
Τα περισσότερα φλεβίδια έχουν μυϊκά κύτταρα στο τοίχωμά τους. Τα αγγεία αυτά συχνά συνοδεύουν αρτηρίδια, από τα οποία διακρίνονται εύκολα σε ιστολογικές τομές, εξαιτίας του λεπτότερου τοιχώματος και του ανώμαλου αυλού, λόγω της σύμπτωσης των τοιχωμάτων τους. Τα φλεβίδια αυτά είναι δυνατόν να επηρεάζουν την αιματική ροή στα αρτηρίδια με την παραγωγή και έκκριση αγγειοδραστικών ουσιών [38, 39, 41, 42].

Από τα φλεβίδια, το αίμα συλλέγεται σε φλέβες μεγαλύτερου μεγέθους, με διάμετρο μεταξύ 1 και 9 mm. Ο έσω χιτώνας συνήθως διαθέτει λεπτή υπενδοθηλιακή στοιβάδα, που όμως μπορεί και να απουσιάζει. Ο μέσος χιτώνας αποτελείται από μικρές

δεσμίδες λείων μυϊκών ινών, που αναμιγνύονται με δικτυωτές ίνες και ένα λεπτό δίκτυο ελαστικών ινών. Ο έξω χιτώνας, αποτελούμενος κυρίως από κολλαγόνο, είναι καλά αναπτυγμένος [38, 39, 41, 42].

2.4.2.3. ΜΕΓΑΛΕΣ ΦΛΕΒΕΣ

Οι μεγάλες φλέβες περιλαμβάνουν κυρίως τα πλησίον της καρδιάς μεγάλα φλεβικά στελέχη. Τα αγγεία αυτά έχουν καλά αναπτυγμένο έξω χιτώνα, αλλά ο μέσος χιτώνας είναι αρκετά λεπτότερος, με λίγες στοιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων και άφθονο συνδετικό ιστό (Σχήμα 2.4/5). Ο έξω χιτώνας είναι ο παχύτερος και ο καλύτερα ανεπτυγμένος χιτώνας στις φλέβες και συχνά περιέχει επιμήκη δεμάτια λείων μυϊκών κυττάρων. Αυτές οι φλέβες, ειδικά οι μεγαλύτερες, έχουν βαλβίδες στο εσωτερικό τους, που αποτελούνται από δύο ημισεληνοειδείς πτυχές του έξω χιτώνα που προβάλλουν στον αυλό. Συντίθενται από συνδετικό ιστό πλούσιο σε ελαστικές ίνες και επενδύονται και στις δύο πλευρές από ενδοθήλιο. Οι βαλβίδες, που είναι πολυάριθμες στις φλέβες των άκρων, συμβάλλουν στην επαναφορά του φλεβικού αίματος στην καρδιά, σε συνδυασμό με τη σύσπασση των σκελετικών μυών που περιβάλλουν τις φλέβες [39, 40, 42, 43].



Σχήμα 2.4/5: Συγκριτική σχηματική παράσταση των συστατικών του τοιχώματος μίας φλέβας μεσαίου μεγέθους (αριστερά) και μεγάλου μεγέθους (δεξιά) [39].

2.5. ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

Τα ενδοθηλιακά και τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (vascular smooth muscle cells, VSMCs) αποτελούν τα κύρια κυτταρικά συστατικά του αγγειακού τοιχώματος.

2.5.1. ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα σχηματίζουν ένα στρώμα που επικαλύπτει ολόκληρο το αγγειακό σύστημα, δημιουργώντας έτσι το πιο σημαντικό φράγμα διαπερατότητας των αιμοφόρων αγγείων [46]. Κατά συνέπεια, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε φαινόμενα μεταφοράς μάζας και υπόκεινται άμεσα στις δυνάμεις της αιματικής ροής. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν επίπεδο σχήμα, αποτελούνται από λεπτή στοιβάδα κυτταροπλάσματος και ένα μοναδικό ελλειψοειδή πυρήνα, ο οποίος προεξέχει στον ενδοαυλικό χώρο.

2.5.2. ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΛΕΙΑ ΜΥΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (VSMCs) [47] αποτελούν δομική μονάδα με κύρια λειτουργία τη συστολή. Η δομή τους, επομένως, είναι τέτοια που εξυπηρετεί τη βασική τους λειτουργία. Κυρίαρχη θέση στα VSMCs κατέχει η συσταλτική συσκευή, ενώ ο κυτταροσκελετός και οι συνδέσεις των κυττάρων με τα γειτονικά τους και με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία είναι εξίσου σημαντικές, καθώς χρησιμεύουν στη σηματοδότηση και μεταφορά μηνυμάτων από τον εξωκυττάριο χώρο [48].

Τα VSMCs, επειδή έχουν τη δυνατότητα να συστέλλονται και να αλλάζουν τις ελαστικές τους ιδιότητες, παίζουν σημαντικό ρόλο στο συντονισμό της μηχανικής συμπεριφοράς του αγγείου. Έχουν τη μορφή ενός τυλιγμένου νήματος και απλούς επιμηκυμένους πυρήνες. Το σχήμα των πυρήνων εξαρτάται από την κατάσταση συστολής ή διαστολής των κυττάρων. Οι πυρηνικές μεμβράνες περιελίσσονται όταν τα κύτταρα συστέλλονται και ομαλοποιούνται στη φάση που τα κύτταρα χαλαρώνουν.

Οι δομικές ιδιότητες και η μηχανική συμπεριφορά των αιμοφόρων αγγείων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποσότητα και την οργάνωση του συνδετικού τους ιστού. Έχει αποδειχτεί ότι η αύξηση και ο πολλαπλασιασμός των VSMCs επηρεάζεται από τις μηχανικές δυνάμεις, που σχετίζονται με τη ροή του αίματος εντός του αγγείου, καθώς και από διάφορους χημικούς παράγοντες του αίματος.

Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση των αρτηριών τα VSMCs είναι συνδεδεμένα στα φύλλα της ελαστίνης και συσπώνται ή χαλαρώνουν ανάλογα με το άμεσο μηχανικό ή βιοχημικό ερέθισμα που δέχονται [49]. Για παράδειγμα, τα VSMCs χαλαρώνουν όταν έρχονται σε επαφή με μονοξειδίο του αζώτου (NO) [50]. Το NO συντίθεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (EK), που βρίσκονται στον έσω χιτώνα της αρτηρίας σε μια στοιβάδα. Τα EK παράγουν NO, όταν εκτίθενται σε αυξημένες διατμητικές τάσεις εξαιτίας της αύξησης της ροής του αίματος. Όταν το NO φθάσει στα VSMCs και αυτά χαλαρώσουν, η διάμετρος του αυλού της αρτηρίας θα μεγαλώσει επιτρέποντας τη διέλευση μεγαλύτερης ποσότητας αίματος μειώνοντας τη διατμητική τάση που ασκείται στα EK. Το πιο σημαντικό μηχανικό ερέθισμα, που είναι γνωστό ότι προκαλεί τις αλλαγές στον τόνο των VSMC, είναι μια ξαφνική αύξηση της πίεσης του αίματος, η οποία μπορεί να προκαλέσει την έκταση του τοιχώματος του αιμοφόρου αγγείου και έτσι να αυξήσει την παραμόρφωση των VSMCs, που περιέχονται στο τοίχωμα. Τα VSMCs αντιδρούν σε αυτή την ξαφνική

παραμόρφωση με άμεση σύσπαση. Αυτή καλείται μυογενής αντίδραση και έχει ως σκοπό να προστατεύσει την αρτηρία από καταστροφή, καθιστώντας το τοίχωμα μέσω της συστολής των VSMCs περισσότερο δύσκαμπτο και μην επιτρέποντας την υπερέκτασή του [51]. Επιπλέον, η συστολή των VSMCs διατηρεί σταθερή τη ροή του αίματος σε φυσιολογικά επίπεδα επαναφέροντας το αγγείο στην ομοιοστατική του διάμετρο, παρά την αυξημένη πίεση.

Όταν τα VSMCs δεν είναι υπό διέγερση, βρίσκονται σε κατάσταση ελαφράς συστολής, η οποία καλείται βασικός VSMCs τόνος ή κατάσταση φυσιολογικού VSMCs τόνου. Παραμένοντας τα VSMCs σε κατάσταση ελαφριάς συστολής δίνουν στην αρτηρία τη δυνατότητα τόσο να χαλαρώσει όσο και να συσπασθεί χωρίς να καταναλώνει ένα υπερβολικό ποσό ενέργειας, το οποίο θα χρειαζόταν προκειμένου να διατηρηθεί σε ένα υψηλότερο επίπεδο συστολής.

2.6. ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

Τα εξωκυτταρικά στοιχεία [46, 52] των αιμοφόρων αγγείων αναφέρονται εν γένει ως συστατικά του συνδετικού ιστού και περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων τις ίνες κολλαγόνου και τις ελαστικές ίνες και συνεισφέρουν σε σημαντικό βαθμό στη διατήρηση της αγγειακής ομοιοστασίας. Τα μακρομόρια του κολλαγόνου και της ελαστίνης ασκούν πολλαπλές δράσεις, όπως για παράδειγμα διαμορφώνουν το σκελετό πάνω στον οποίο εναποτίθενται τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα, χρησιμεύουν στη μεταφορά σημάτων, δεσμεύουν και κατακρατούν λιποπρωτεΐνες και αποτελούν δεξαμενή αυξητικών παραγόντων [53, 54]. Επιπλέον το κολλαγόνο και η ελαστίνη συμβάλλουν στη δύναμη και τη δομική ακεραιότητα του αγγειακού τοιχώματος [55]. Σε φυσιολογικούς ιστούς, η έκφραση και αναδιοργάνωση του εξωκυττάριου υλικού αποτελεί μία καλά ρυθμισμένη δυναμική ισορροπία. Αντίθετα σε παθολογικές καταστάσεις, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αθηρωμάτωση και η ινομυϊκή υπερπλασία η παραπάνω ισορροπία διαταράσσεται ευνοώντας την εξέλιξη και κλινική εκδήλωση των παραπάνω διαταραχών [56, 57].

2.6.1. ΕΛΑΣΤΙΚΕΣ ΙΝΕΣ

Οι ελαστικές ίνες αποτελούν το κύριο συστατικό του εξωκυττάριου υλικού των μεγάλων αγγείων και είναι απαραίτητες για την αντιμετώπιση των μηχανικών φορτίων της αρτηριακής πίεσης. Το σύστημα ελαστικών ινών αποτελείται από δύο βιοχημικά και υπερδομικά συστατικά, την ελαστίνη, το συστατικό που είναι υπεύθυνο για την ελαστικότητα των ελαστικών ινών, και τα συστατικά των μικροϊνιδίων. Η ελαστίνη [58, 59] αποτελεί τον πυρήνα της ελαστικής ίνας και είναι δομικά άμορφη. Οι ελαστικές της ιδιότητες οφείλονται στη διασταυρούμενη αναδίπλωση των μονομερών της σε ελαστικά ινίδια, όπου τα μικροϊνίδια αυτά επιτρέπουν τη διάταση και αναδίπλωση της ελαστίνης και είναι αυτά που περιβάλλουν τους πυρήνες, με διάμετρο 10-15 nm

και συνήθως σωληνοειδή εμφάνιση. Τα μικροϊνίδια έχουν την τάση να μειώνονται σε αριθμό με την αύξηση της ηλικίας και την ωρίμανση των ελαστικών ινών. Με τη δομή αυτή, οι ελαστικές ίνες, που διαπλέκονται στη συνέχεια με ίνες κολλαγόνου, επιτρέπουν στο αγγειακό τοίχωμα να ανθίσταται, χωρίς να παραμορφώνεται από τα μηχανικά φορτία που του ασκούνται [60].

Η αποδόμηση των πρωτεϊνών του εξωκυττάριου υλικού, μεταξύ αυτών και της ελαστίνης, αποτελεί κεντρικό σημείο της εξέλιξης της ινομυϊκής υπερπλασίας. Προάγει τη μετανάστευση των VSMCs από το μέσο στον έσω χιτώνα, διαμέσου των ελαστικών στοιβάδων και προωθεί την προς τα έξω (θετική) ανακατασκευή του αγγειακού τοιχώματος, την εμφάνιση της ινομυϊκής υπερπλασίας και την επακόλουθη εξέλιξή της.

Όσο αφορά την ελαστίνη, η ποσότητά της στο αγγειακό τοίχωμα βρίσκεται σε μία δυναμική ισορροπία, καθώς υπάρχει συνεχής αναδιοργάνωση των ελαστικών ινιδίων. Για να διατηρηθεί η ομοιοστασία του αγγειακού τοιχώματος νέες ελαστικές ίνες παράγονται και εναποτίθενται συνεχώς [61].

Οι μηχανικές ιδιότητες των μικροϊνιδίων δεν είναι μέχρι σήμερα γνωστές [60], ενώ οι μηχανικές ιδιότητες των ελαστικών ινών έχουν προσομοιωθεί με κατάλληλα μοντέλα, χωρίς η εν λόγω προσομοίωση να είναι ιδανική [62-64]. Το φορτίο θραύσης του ελαστικού ιστού είναι 0,1 MPa, ενώ το μέτρο ελαστικότητας και η παραμόρφωση αστοχίας είναι περίπου ίση με 0,1 MPa και 300% αντίστοιχα [65]. Σε σύγκριση με τις ίνες κολλαγόνου, οι ελαστικές ίνες είναι ασθενέστερες, μαλακότερες και περισσότερο διατάσιμες.

Στα αγγεία, η ελαστίνη παρουσιάζεται σε περιοχές οι οποίες εκτίθενται σε χρονικά μεταβαλλόμενη τάση [66]. Η ποσότητα ελαστίνης στους διάφορους ιστούς εξαρτάται από το τοπικό πλάτος του παλμικού κύματος. Η αορτική ρίζα εκτείνεται ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της συστολής, ενώ «ξεφουσκώνει» κατά τη διάρκεια της διαστολής και έχει τη μεγαλύτερη ποσότητα ελαστίνης. Τα αγγεία που διαστέλλονται σε μικρότερο βαθμό από το παλμικό κύμα, όπως η θωρακική και η κοιλιακή αορτή και τα μικρότερα περιφερειακά, έχουν προοδευτικά μικρότερη περιεκτικότητα ελαστίνης. Τα τριχοειδή και τα φλεβίδια, τα οποία δεν εκτίθενται σε υψηλούς ρυθμούς μεταβολής της τάσης, δεν περιέχουν ελαστίνη. Μετά τη γέννηση, η ελαστίνη αυξάνεται ιδιαίτερα στο τοίχωμα της αορτής με την αύξηση της συστολικής πίεσης, ενώ παράλληλα μειώνεται στην πνευμονική αρτηρία. Εν κατακλείδι, η ποσότητα και η τοπογραφική συγκέντρωση της ελαστίνης στους διάφορους ιστούς μεταβάλλεται ανάλογα με το ρυθμό μεταβολής της τάσης, η οποία ασκείται τοπικά στα μεσεγγυματικά κύτταρα.

2.6.2. ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ

Το μακρομόριο αυτό συνήθως συντίθεται από αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα της έσω στοιβάδας του αγγείου και εξασφαλίζει την ακεραιότητα του αγγείου έναντι των μηχανικών δυνάμεων που ασκούνται με την κυκλοφορία του αίματος. Η ποσοτική παρουσία του κολλαγόνου στον αγγειακό ιστό είναι το τελικό αποτέλεσμα μίας δυναμικής ισορροπίας μεταξύ της σύνθεσης και της αποδόμησής του και καθορίζει

τη δομή του αγγειακού τοιχώματος. Τα ινίδια κολλαγόνου αποτελούν βασικό δομικό συστατικό των αιμοφόρων αγγείων. Κατά τη διάρκεια σχηματισμού ινιδίων, οι τρεις έλικες του κολλαγόνου ελίσσονται σε μία δεξιόστροφη υπερέλικα. Η ελικοειδής αυτή διαμόρφωση δίνει στο μόριο μία πολύ σταθερή και στέρεα μορφή.

Οι Silver και συνεργάτες το 1989 παρατήρησαν ότι κατά την απομάκρυνση του ελαστικού ιστού από τα αιμοφόρα αγγεία διατηρείται άθικτο το δίκτυο κολλαγόνου, το δίκτυο που αποτελεί το πιο βασικό μηχανικό στοιχείο όλων των ιστών [67]. Οι μηχανικές ιδιότητες των επιμέρους ινών κολλαγόνου διαμέτρου 50-100 μm έχουν μετρηθεί σε μονοαξονικό εφελκυσμό [68], όπου έχει προσδιοριστεί ως μέγιστο φορτίο θραύσης μέχρι και 40 MPa, παραμορφώσεις έως και 10%, και μέτρα ελαστικότητας της τάξης των 500 MPa. Οι μηχανικές αυτές ιδιότητες αντικατοπτρίζουν τη δομική δυσκαμψία της έλικας του κολλαγόνου, που θεωρείται ότι μπορεί να λάβει τιμές έως και 4000 MPa ανάλογα με τις ιδιότητες του διαλύματος [69]. Ακόμα, οι ίνες κολλαγόνου είναι ιξωδοελαστικές και εμφανίζονται στους συνδετικούς ιστούς σε ποικιλία διαμέτρων και γεωμετριών.

Σημειώνεται ότι η αυξημένη παρουσία κολλαγόνου σε ένα αγγείο που εμφανίζει ινομυϊκή υπερπλασία μπορεί να προέλθει από αυξημένη παραγωγή του από τα VSMCs λόγω αύξησή τους. Συνοψίζοντας, το κολλαγόνο είναι αρκετά δύσκαμπτο και σχηματίζει κυματοειδείς ίνες στο αρτηριακό τοίχωμα. Αυτές οι ίνες κολλαγόνου μπορούν είτε να είναι διατεταγμένες σε ομάδες σχηματίζοντας ένα ολόκληρο αρτηριακό χιτώννα, των έξω χιτώννα, είτε να διανέμονται σε δέσμες ανάμεσα στην ελαστίνη και τα VSMCs είτε να διατάσσονται σαν μεμονωμένες λεπτές ίνες γύρω από τα VSMCs. Ειδικότερα για την αρτηρία, όταν τις επιβάλλονται υψηλές πιέσεις, εκείνη διαστέλλεται και οι κυματιστές ίνες του κολλαγόνου ευθυγραμμίζονται και αρχίζουν να παραλαμβάνουν μέρος της ασκούμενης πίεσης. Καθώς το κολλαγόνο είναι εξαιρετικά δύσκαμπτο, η αρτηρία σταματά την περαιτέρω διαστολή της και έτσι προστατεύεται από την καταστροφή.

3. ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ

3.1. ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ

Οι Porter και συνεργάτες το 1996 υπέβαλαν την ενδοαυλική επιφάνεια σαφηνούς φλέβας σε διαμητικές τάσεις με *in vitro* πειραματική διάταξη τεχνητής κυκλοφορίας για δεκατέσσερις ημέρες σε ασθενείς. Απέδειξαν ότι όταν οι φλέβες υποβάλλονται σε διαμητικές τάσεις της τάξης των 1 dyn/cm^2 , αντίστοιχες δηλαδή με τις τάσεις που επικρατούν στο φλεβικό σύστημα, παρατηρείται αύξηση του πάχους του έσω χιτώννα, σε σύγκριση με τις φλέβες που εκτίθενται σε υψηλότερα αρτηριακά επίπεδα, της τάξης των 9 dyn/cm^2 . Ακόμα, απέδειξαν ότι όταν οι φλέβες υποβάλλονται σε στατικές συνθήκες αναπτύσσουν σημαντικά παχύτερο έσω χιτώννα, από εκείνες που εκτίθενται σε φλεβικές ή αρτηριακές συνθήκες [70]. Οι Kornet και συνεργάτες το 1999 μέτρησαν τη μέση διαμητική τάση του τοιχώματος στην κοινή και επιπολής μηριαία

αρτηρία πενήντα εννέα υγιών ατόμων με χρήση μη επεμβατικού υπερήχου. Σημειώθηκαν σημαντικά χαμηλότερες διατμητικές τάσεις στην κοινή μηριαία αρτηρία, οι οποίες κατόπιν συσχετίστηκαν σημαντικά με τις αυξημένες τιμές πάχους του έσω και μέσου χιτώνα [71].

Κατά την πάροδο των χρόνων, έχουν περιγραφεί ποικίλες τεχνικές αναστόμωσης αρτηριών με τεχνητά μοσχεύματα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι τεχνικές αυτές διαφοροποιούνται από τις συμβατικές στον τρόπο με τον οποίο γίνεται η ένωση και συρραφή του μοσχεύματος με το αγγείο. Οι Hofstra και συνεργάτες το 1995 μελέτησαν τη σχέση μεταξύ της ταχύτητας ροής και της υπερπλασίας του έσω χιτώνα στην περιφερική τελικοπλάγια αναστόμωση σε εικοσιτέσσερις ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Παρατηρήθηκε ότι μοσχεύματα με εκτεταμένη ινομυϊκή υπερπλασία στην άπω αναστόμωση είχαν υψηλές τιμές παροχής, συγκεκριμένα τρεις φορές υψηλότερες του φυσιολογικού, πιθανόν να επάγουν και υπερπλασία του έσω χιτώνα του αγγείου [32]. Οι Taylor και συνεργάτες το 1992 [72] και οι Tyrrell και συνεργάτες το 1990 και 1992 αντίστοιχα [73, 74] ανέπτυξαν μία βελτιωμένη μορφή προσθετικού παρακαμπτήριου μοσχεύματος, που ενσωμάτωνε ένα φλεβικό μόσχευμα στην άπω τελικοπλάγια αναστόμωση. Ο σχεδιασμός αυτός, ο οποίος ονομάστηκε Taylor patch, παρουσιάζει σημαντικό συντελεστή βατότητας, από ένα έως πέντε χρόνια από την τοποθέτησή του. Η βελτίωση που σημειώθηκε έχει αποδοθεί στο αιμοδυναμικά τροποποιημένο περιβάλλον της αναστόμωσης.

Όλες οι προαναφερθείσες μελέτες απέδειξαν ότι η παρουσία διαταραγμένου αιμοδυναμικού περιβάλλοντος και ειδικότερα οι μη φυσιολογικές –είτε χαμηλές είτε υψηλές- στάθμες των διατμητικών τάσεων του αγγειακού τοιχώματος προδιαθέτουν σε ινομυϊκή υπερπλασία του έσω χιτώνα του ανθρώπινου φλεβικού τοιχώματος. Οι τιμές των ροών στις αναστομώσεις έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζονται σημαντικά από τη διάμετρο τόσο του μοσχεύματος όσο και του αγγείου [75, 76]. Τα υπάρχοντα, όμως, κλινικά δεδομένα με την κατάλληλη επιλογή του λόγου των διαμέτρων μοσχεύματος – αγγείου δεν είναι πάντα επαρκή. Για παράδειγμα, για μηρο-ηγνιακά μοσχεύματα πάνω από το γόνατο, έχει αναφερθεί ότι αυτά με μεγαλύτερη διάμετρο (7-8 mm) έχουν καλύτερα ποσοστά επιτυχίας από εκείνα με μικρότερη διάμετρο (5-6 mm) [77]. Αντίθετα, σε αντίστοιχες αναστομώσεις κάτω από το γόνατο ο αυξημένος λόγος των διαμέτρων μοσχεύματος – αγγείου έχει συσχετιστεί περισσότερο με την αποτυχία του μοσχεύματος [78].

3.2. ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ

Πληθώρα μελετών σε ζωικά πρότυπα έχουν αναδείξει στενή συσχέτιση μεταξύ της αιμοδυναμικής κατάστασης στο εσωτερικό του αγγείου και της εμφάνισης ινομυϊκής υπερπλασίας στον έσω χιτώνα του αγγείου. Οι Dobrin και συνεργάτες το 1988 συνέκριναν τις μηχανικές και ιστολογικές μεταβολές σε τελικοτελικές και τελικοπλάγιες αναστομώσεις στο τοίχωμα της μηριαίας αρτηρίας σκύλων, το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως παρακαμπτήριο μόσχευμα. Παρατήρησαν επιλεκτική υπερπλασία του έσω χιτώνα στις τελικοπλάγιες αναστομώσεις των μοσχευμάτων,

στα οποία η ροή διαφοροποιείται δραστικά από τις φυσιολογικές τιμές σε σχέση με τις τελικοτελικές αναστομώσεις [79]. Οι LoGerfo και συνεργάτες το 1983 τοποθέτησαν μηριο-μηριαία μοσχεύματα από Dacron σε σκύλους και μελέτησαν την έκταση της ινομυϊκής υπερπλασίας του έσω χιτώνα στις εγγύς και άπω αναστομώσεις. Προσδιορίστηκε σημαντικά αυξημένη υπερπλασία στην περιφερική αναστόμωση, όπου η ροή είναι περισσότερο διαταραγμένη, συγκριτικά με την κεντρική αναστόμωση [80].

Οι Bassiouny και συνεργάτες (1992) και οι Sotturrai και συνεργάτες (1999) πραγματοποίησαν πειράματα επίσης σε σκύλους ως ζωικά πρότυπα με χρήση λαγονιο-μηριαίων μοσχευμάτων. Βρέθηκε ότι η υπερπλασία σχηματίζεται εμφανώς σε σημεία της περιφερικής τελικοπλάγιας αναστόμωσης αλλά και στη φυσική αρτηρία. Στις περιοχές αυτές σημειώθηκε αποκόλληση της ροής αλλά και ζώνες ανακοπής της ροής, που χαρακτηρίζονται από χαμηλές τιμές διατμητικών τάσεων του αγγειακού τοιχώματος [81, 82]. Οι Keynton και συνεργάτες (2001) διαπίστωσαν αύξηση της υπερπλασίας περιφερικά της αναστόμωσης των εμφυτευμένων PTFE μοσχευμάτων σε σκύλους. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι περισσότερες από 75% των περιπτώσεων υπερπλασίας προκλήθηκαν από μέσο ρυθμό διατμητικής τάσης τοιχώματος μικρότερο των 100 s^{-1} , ενώ το 92% των περιπτώσεων προκλήθηκαν από διατμητικές τάσεις τοιχώματος ίσες ή μικρότερες της μισής εκείνης που υφίσταται η φυσική αρτηρία [83].

Οι Rittgers και συνεργάτες τοποθέτησαν λαγονιο-μηριαία φλεβικά μοσχεύματα με διάφορες εγγύς γωνίες αναστόμωσης, ούτως ώστε να μελετήσουν ποικιλία συνθηκών ροής. Κατέληξαν σε αντίστροφο συσχετισμό των διατμητικών τάσεων και του βαθμού υπερπλασίας του έσω χιτώνα [84]. Οι Mattsson και συνεργάτες προσδιόρισαν ότι πρόσθετα μοσχεύματα σε μπαμπούνους που είχαν εκτεθεί σε αυξημένες διατμητικές τάσεις, μετά από σχηματισμό τελικοπλάγιας αναστόμωσης, εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη έκταση υπερπλασίας του έσω χιτώνα σε σχέση με μοσχεύματα που εκτίθεντο σε συνήθεις τάσεις [85]. Οι προαναφερθείσες μελέτες σε ζωικά πρότυπα παρέχουν σαφή απόδειξη ότι η εμφάνιση και εξέλιξη της ινομυϊκής υπερπλασίας επηρεάζεται από τη ροή και τις διατμητικές τάσεις του τοιχώματος στην περιφερική τελικοπλάγια αναστόμωση του παρακαμπτήριου μοσχεύματος. Ειδικότερα, η προκαλούμενη ινομυϊκή υπερπλασία παρατηρείται σε περιοχές αποκόλλησης και ανακοπής της ροής, όπως επίσης και σε περιοχές χαμηλών διατμητικών τάσεων του τοιχώματος.

3.3. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΣΥΝΘΕΤΙΚΟΥ ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Η πλειοψηφία των συνθετικών αρτηριοφλεβικών μοσχευμάτων που χρησιμοποιούνται για αιμοκάθαρση σε ασθενείς τελικού σταδίου αποφράσσονται εντός δεκαοκτώ μηνών από την τοποθέτησή τους με σημαντικές συνέπειες στην ποιότητα ζωής των ασθενών καθώς και στην επιβίωσή τους. Τα συνθετικά αρτηριοφλεβικά μοσχεύματα αποφράσσονται κυρίως λόγω ινομυϊκής υπερπλασίας

στη φλεβική αναστόμωση, η οποία λαμβάνει χώρα 2-3 cm στην εγγύς και άπω περιοχή της φλέβας από την περιοχή του μοσχεύματος και αυξάνεται με το χρόνο. Η εμφάνιση της ινομυϊκής υπερπλασίας, τις πρώτες μέρες από την τοποθέτηση του μοσχεύματος συνοδεύεται από απώλεια των VSMCs του μέσου χιτώνα του αγγείου και με το πέρασμα των εβδομάδων συνοδεύεται από αύξηση του αγγειακού τοιχώματος. Ακόμα, στο μεγαλύτερο ποσοστό των μοσχευμάτων πέρα από την ινομυϊκή υπερπλασία λαμβάνουν χώρα στένωση, θρόμβωση, φλεγμονή, ανεύρυσμα, καρδιακή ανεπάρκεια, υποκλοπή, ισχαιμία και φλεβική υπέρταση, επιπλοκές που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην απόρριψη του μοσχεύματος [86]. Παρά το μεγάλο μέγεθος του προβλήματος, δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα αποτελεσματικά μέσα παρά το γεγονός ότι μεγάλο μέρος της επιστημονικής κοινότητας ασχολείται με την ανάπτυξη της ινομυϊκής υπερπλασίας, για την πρόληψη και θεραπεία της. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην έλλειψη επαρκούς γνώσης σχετικά με την παθοφυσιολογία της ινομυϊκής υπερπλασίας σε αιμοδυναμικό, κυτταρικό και μοριακό επίπεδο.

3.3.1. ΣΤΕΝΩΣΗ

Η στένωση παρατηρείται συνήθως είτε στην περιοχή της αναστόμωσης είτε στην απαγωγό φλέβα. Η εμφάνιση της στένωσης οφείλεται σε ινομυϊκή υπερπλασία, αθηρωματική πλάκα ή σε τραυματισμό λόγω επανειλημμένων παρακεντήσεων στο ίδιο σημείο. Η ινομυϊκή υπερπλασία κατόπιν προκαλείται και επιδεινώνεται από τη μεταβολή των αιμοδυναμικών συνθηκών εντός του αγγείου. Η φλέβα αρχικά εμφανίζει χαμηλή πίεση στις 20 mmHg, διαμηθικές τάσεις μικρότερες από 0,76 Pa και νηματοειδή ροή. Έχει σημειωθεί ότι κατά την αρτηριοφλεβική επικοινωνία η πίεση αυξάνεται στις 120 mmHg, οι διαμηθικές τάσεις ξεπερνούν τα 0,76 Pa και η ροή γίνεται παλμική και τυρβώδης [87]. Ακολούθως της στένωσης λαμβάνει χώρα θρόμβωση και κατόπιν η ανάγκη για τη δημιουργία νέας αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας. Είναι σημαντικό λοιπόν να εντοπιστεί εγκαίρως η στένωση, ώστε να ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα τα οποία θα αποτρέψουν τη δημιουργία νέας αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας.

Ο έλεγχος της λειτουργικότητας της αναστόμωσης μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με υπέρηχο, μη επεμβατική και οικονομική μέθοδος, είτε με αγγειογραφία, αρκετά αξιόπιστη μέθοδος, μη οικονομική και με επιβάρυνση των νεφρών, λόγω της χρήσης ειδικού σκιαγραφικού μέσου. Για την αξιολόγηση του βαθμού της στένωσης χρησιμοποιούνται πληθώρα αιμοδυναμικών δεικτών, όπως η μέγιστη συστολική ταχύτητα, ο λόγος αντίστασης και ο λόγος φλεβικής πίεσης προς μέση αρτηριακή [87]. Στην περίπτωση όμως προχωρημένης στένωσης θα πρέπει να ληφθούν μέτρα αποφυγής μίας μελλοντικής θρόμβωσης, με απώτερο σκοπό την οικονομία των αγγείων, δηλαδή τη χρήση κάθε αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας για όσο το δυνατόν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέχρι να εγκαταλειφθεί. Έτσι αρχικά δοκιμάζονται οι λιγότερο επεμβατικές μέθοδοι όπως η αγγειοπλαστική με μπαλόνι, όπου μέσω καθετήρα εισάγουμε ένα διαστελλόμενο μπαλόνι μέσα από την στένωση και κατόπιν

ακολουθεί διεύρυνσή του. Πολλές φορές όμως μετά την απομάκρυνση του μπαλονιού επανέρχεται η στένωση, τότε μαζί με το μπαλόνι εισάγουμε και έναν ενδονάρθηκα, που θα συγκρατεί τον αυλό [87]. Αν όμως, η στένωση είναι μεγάλη ή η συχνότητα επαναστένωσης είναι υψηλή τότε προτιμείτε επανορθωτική χειρουργική. Έτσι, για στένωση στην απαγωγό φλέβα, όταν η ινομυϊκή υπερπλασία είναι περιορισμένη ακολουθείται πλαστική με εμφάλωμα, διαφορετικά πραγματοποιείται παράκαμψη με μόσχευμα. Σε περίπτωση που η στένωση εμφανιστεί στην περιοχή της αναστόμωσης τότε για εκτεταμένη υπερπλασία ακολουθείται εγκατάλειψη της φλεβικής αναστόμωσης και δημιουργία νέας, πιο κεντρικά με παρεμβολή νέου μοσχεύματος, ενώ για περιορισμένη υπερπλασία προτιμάται και πάλι διεύρυνση της φλεβικής αναστόμωσης με συρραφή εμφαλώματος [88].

3.3.2. ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Η συνηθέστερη επιπλοκή που οδηγεί στην εγκατάλειψη μιας αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας είναι η θρόμβωση, που προκαλείται από τη στένωση. Οι στενωτικές αλλοιώσεις εντοπίζονται είτε πάνω είτε κοντά στην αναστόμωση σε ποσοστό 58 με 90% των ασθενών [89]. Οι αιτίες θρόμβωσης μίας αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας, δηλαδή η θρόμβωση η οποία σχηματίζεται σε χρονικό διάστημα ενός μήνα μετά τη δημιουργία της, προκαλούνται κυρίως λόγω σφαλμάτων τεχνικής, αν εξαιρεθεί η λανθασμένη επιλογή ανεπαρκών αγγείων και κυρίως η μικρής διαμέτρου φλέβα. Η λανθασμένη συρραφή και η στένωση της αναστόμωσης αποτελούν μεταξύ άλλων τους κυριότερους αιτιολογικούς παράγοντες θρόμβωσης [88].

Αντίθετα, οι αιτίες θρόμβωσης μίας παλαιάς, ώριμης επικοινωνίας, δηλαδή θρόμβωσης σε μία επικοινωνία που για αρκετό χρόνο λειτουργούσε ικανοποιητικά, είναι εντελώς διαφορετικές από αυτές της πρώιμης θρόμβωσης. Η αρτηριοσκλήρυνση, η ινομυϊκή υπερπλασία στο σημείο της φλεβικής αναστόμωσης, το οξύ ή χρόνιο τραύμα του τοιχώματος από τις επανειλημμένες παρακεντήσεις κατά την αιμοκάθαρση αποτελούν τα πιο συχνά αίτια στενώσεων, τα οποία αν δεν αναγνωριστούν στο στάδιο αυτό καταλήγουν βαθμιαία σε πλήρη θρόμβωση. Άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες θρόμβωσης, που οφείλονται όμως στη γενική κατάσταση των ασθενών είναι η αιμορραγία και η πτώση της συστηματικής πίεσης κατά τη διάρκεια άλλων επεμβάσεων, καθώς επίσης και η αιμοσυμπύκνωση κατά την αιμοδιάλυση [88].

3.4. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΗΣ ΙΝΟΜΥΪΚΗΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑΣ

Το αγγειακό τοίχωμα, όπως έχει προαναφερθεί, αποτελείται από τρεις ευδιάκριτες στοιβάδες: τον έσω, μέσο και έξω χιτώννα (Σχήμα 3.4/1.Α). Ο έσω χιτώννας περιέχει μία μονή, λεπτή ενδοθηλιακή στοιβάδα, την έσω ελαστική μεμβράνη, στην οποία επικάθεται μία εξειδικευμένη εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, η βασική μεμβράνη. Η βασική μεμβράνη αποτελείται από δομικές πρωτεΐνες όπως κολλαγόνο. Στον έσω

χιτώννα υπάρχει θεμέλια ουσία πλούσια σε κύτταρα, τα οποία πιθανολογείται ότι τροποποιούνται σε αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (VSMCs) [90].

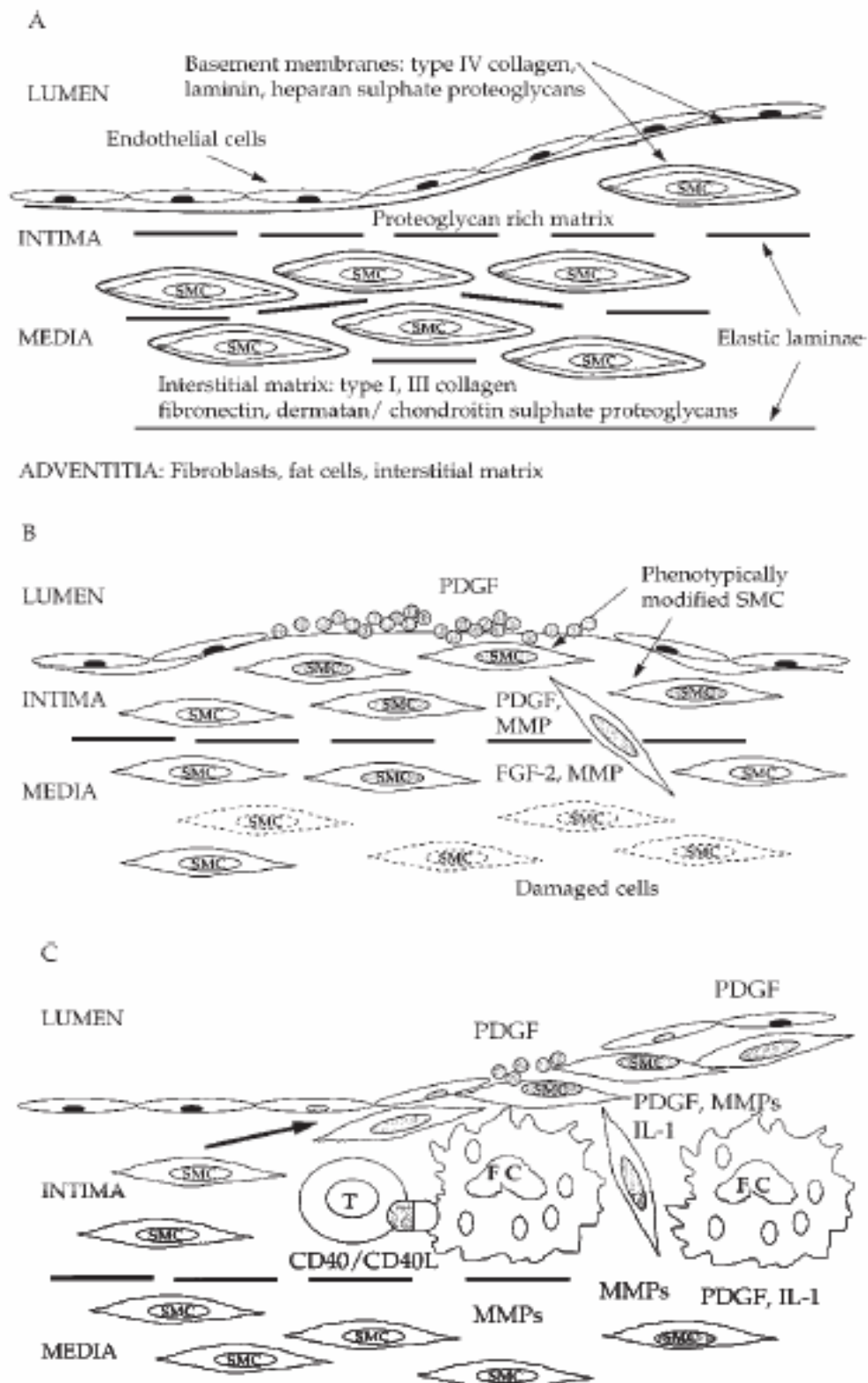
Ο μέσος χιτώννας αποτελείται κυρίως από VSMCs, τα οποία περιβάλλονται από τη δική τους βασική μεμβράνη και από εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Ο μέσος χιτώννας υποστηρίζεται από μία στοιβάδα συνδετικού ιστού, την έξω ελαστική μεμβράνη. Ο μέσος χιτώννας των ελαστικών αρτηριών περιέχει ακόμα πέταλα πλούσια σε ελαστίνη. Γενικά, έχει παρατηρηθεί ότι το αγγειακό τοίχωμα είναι παχύτερο έναντι του φλεβικού τοιχώματος, γεγονός που οφείλεται στην παρουσία περισσότερων VSMCs και ελαστικών ινών. Η αλληλεπίδραση των VSMCs με εξωκυττάρια θεμέλια ουσία παρέχει τη δυνατότητα στα VSMCs να διατηρούνται σε κατάσταση χαλάρωσης.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα αποτελούν δομικά συστατικά απαραίτητα για την ακεραιότητα και λειτουργία του αγγειακού τοιχώματος. Τα κύτταρα αυτά συνθέτουν πλήθος αγγειοδραστικών ουσιών, που παίζουν καθοριστικό ρόλο στις φυσιολογικές λειτουργίες της ενδοθηλιακής στοιβάδας.

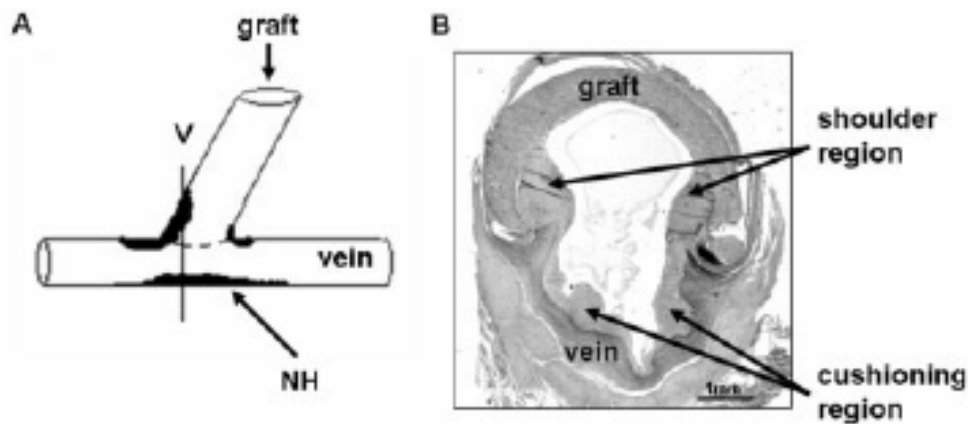
Ινομυϊκή υπερπλασία καλείται ο μη φυσιολογικός συνεχιζόμενος πολλαπλασιασμός των κυττάρων, που υπάρχουν στον έσω χιτώννα του αγγειακού τοιχώματος αλλά και των στοιχείων του συνδετικού ιστού στο σημείο του αγγειακού τραύματος. Εντούτοις, η ινομυϊκή υπερπλασία συνοδεύεται και από αύξηση του συνόλου της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Η αύξηση των κυττάρων και της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας του έσω χιτώννα αποτελούν αυτό που καλείται πάχυνση του έσω χιτώννα. Η ινομυϊκή υπερπλασία λαμβάνει χώρα κυρίως στη φλεβική αναστόμωση και στην εγγύς και άπω περιοχή του αρτηριοφλεβικού μοσχεύματος και πολύ λιγότερο στην αρτηριακή αναστόμωση (Σχήμα 3.4/2.A) [91-94]. Επιπλέον, η ινομυϊκή υπερπλασία εντοπίζεται κυρίως στη φλέβα, απέναντι από το μόσχευμα, και στο όριο μεταξύ αυτού και της φλέβας (Σχήμα 3.4/2.B). Αξίζει να αναφερθεί ότι ινομυϊκή υπερπλασία λαμβάνει χώρα και φυσιολογικά, συγκεκριμένα στο κλείσιμο του αρτηριακού αγγείου μετά τη γέννηση [95] και κατά τη διάρκεια της κύησης στη μήτρα. Ακόμα, η διάχυτη πάχυνση του έσω χιτώννα λαμβάνει χώρα φυσιολογικά στην ανθρώπινη αορτή συναρτήσει της ηλικίας [96] και έχει ως αποτέλεσμα την επέκταση του προϋπάρχοντος πληθυσμού VSMCs, και που πιθανολογείται ότι αυξάνονται περαιτέρω από τα ποικίλα κύτταρα τα οποία μεταναστεύουν από το μέσο προς τον έσω χιτώννα [97].

Η πάχυνση του έσω χιτώννα περιέχει σε μεγάλο βαθμό VSMCs και μπορεί να προκληθεί ιατρογενώς, μετά από τραυματισμό της επιφάνειας των αγγείων κατά την τοποθέτηση μοσχεύματος, αλλά και κατά τη διάρκεια διαδερμικής αγγειοπλαστικής (Σχήμα 3.4/1.Γ.) [98].

Να αναφερθεί ότι σημαντική αύξηση του πάχους του έσω χιτώννα λαμβάνει χώρα κατά την τοποθέτηση αυτόλογων μοσχευμάτων [99] και χρήση αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας ή αρτηριακής παράκαμψης σε φλέβες (bypass) [100, 101]. Η αθηρωμάτωση, ωστόσο, αποτελεί την πιο κοινή παθολογική αντίδραση, η οποία επιδρά στην επέκταση του πολλαπλασιασμού των VSMCs και σχετίζεται συχνά με αλλοίωση του μέσου χιτώννα [102].



Σχήμα 3.4/1: Κυτταρικοί μηχανισμοί της ινομυϊκής υπερπλασίας: (Α) Δομή φυσιολογικού αγγείου. Διακρίνονται οι τρεις χιτώνες του αγγειακού τοιχώματος (έσω, μέσος και έξω χιτώνας), καθώς και τα διάφορα είδη της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, των βασικών μεμβρανών, της ενδιάμεσης θεμέλιας ουσίας και των ελαστικών ινών. (Β) Απόκριση σε τραυματισμό. (Γ) Φλεγμονώδης απόκριση.



Σχήμα 3.4/2: (A) Σχηματική αναπαράσταση της φλεβικής αναστόμωσης όπου διακρίνεται η ινομυϊκή υπερπλασία. Με V συμβολίζεται η εγκάρσια τομή της αναστόμωσης. (B) Εγκάρσια τομή της αναστόμωσης. Η ινομυϊκή υπερπλασία εντοπίζεται στη φλέβα, απέναντι από το μόσχευμα, και στα όρια μεταξύ αυτού και της φλέβας [103].

Τα πλήρως διαφοροποιημένα VSMCs των ενήλικων αγγείων ευθύνονται για τα χαμηλά ποσοστά πολλαπλασιασμού τους [104, 105], καθώς και για τον κυτταρικό τους θάνατο, απόπτωση [106, 107], γεγονός που καθιστά δύσκολη τη μετανάστευση των VSMCs καθώς και την ακεραιότητα του αγγείου. Εντούτοις, τα VSMCs διατηρούν την ικανότητα να μεταναστεύουν και να διαιρούνται ταχύτατα αποτελώντας με τον τρόπο αυτό απάντηση στον τραυματισμό του αγγείου [108]. Μία τέτοια αλλαγή στη συμπεριφορά των VSMCs απαιτεί τη μετάβασή τους στο φάσμα των ενεργών γονιδίων, την αποκαλούμενη «φαινοτυπική» πλαστικότητα, που αποτελεί τη βασική προϋπόθεση για τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των VSMCs, διατηρώντας σταθερή την ομοιοστάσή τους [109-111].

Κατόπιν, έχει παρατηρηθεί ότι οι αλλαγές στη σύσταση των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών, επάγουν την τροποποίηση και ρύθμιση των γονιδίων για ποικίλα μόρια της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας [112, 113]. Οι Thyberg και συνεργάτες παρατήρησαν σημαντική αύξηση ποικίλων δομικών πρωτεϊνών στην ενδιάμεση θεμέλια ουσία του μέσου χιτώνα του αγγειακού τοιχώματος, όπως αύξηση του κολλαγόνου και της ελαστίνης. Η αφθονία του πρόδρομου, μονομερούς κολλαγόνου έχει αποδειχθεί από τους Koyama και τους συνεργάτες του ότι παίζει σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό των VSMCs [114].

Κατά την ανάπτυξη της ινομυϊκής υπερπλασίας λαμβάνουν χώρα οι με το χρόνο δομικές μεταβολές των απογυμνωμένων αρτηριών, των αρτηριοποιημένων φλεβών, και των πρόσθετων μοσχευμάτων. Η ανάπτυξη της ινομυϊκής υπερπλασίας που δημιουργείται από την τοποθέτηση του αρτηριοφλεβικού μοσχεύματος θα μπορούσε να διακριθεί σε τρεις χρονικές φάσεις, όπου στο κάθε στάδιο τόσο ο αγγειακός αυλός όσο και το συνολικό τοίχωμα του αγγείου υποβάλλονται σε σειρά μεταβολών με σκοπό τη διατήρηση της ομοιοστάσης του αγγείου. Συγκεκριμένα, λίγα λεπτά και ώρες αμέσως μετά την τοποθέτηση του αρτηριοφλεβικού μοσχεύματος (υπεροξεία

φάση) παρατηρείται στον αυλό του αγγείου κυτταρική απογύμνωση του ενδοθηλίου, συγκόλληση των αιμοπεταλίων και απελευθέρωση αυξητικών πρόδρομων, ενώ στο αγγειακό τοίχωμα πραγματοποιείται τραυματισμός και ενεργοποίηση των VSMCs, έκφραση πρωτο-ογκογονιδίων και απελευθέρωση αυξητικών πρόδρομων. Με την πάροδο των ωρών και των εβδομάδων από την τοποθέτηση του αρτηριοφλεβικού μοσχεύματος (οξεία φάση) στον αγγειακό αυλό αρχίζει να οργανώνεται και να σχηματίζεται θρόμβος και λαμβάνει χώρα αύξηση των κυττάρων του ενδοθηλίου, απελευθέρωση των αυξητικών αναστολέων και πρόωρη κυτταρική εναπόθεση, ενώ στο αγγειακό τοίχωμα λαμβάνει χώρα πολλαπλασιασμός και μετανάστευση των VSMCs από τον έξω στο μέσο χιτώνα. Μετά από εβδομάδες και μήνες από την τοποθέτηση του μοσχεύματος λαμβάνει χώρα εκ νέου αναδιοργάνωση του ενδοθηλίου και μεταβολές στις διαστάσεις του αγγειακού αυλού. Ακόμα, στο αγγειακό τοίχωμα πραγματοποιείται πολλαπλασιασμός και μετανάστευση των VSMCs στον έσω χιτώνα, σύνθεση VSMCs στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία του έσω χιτώνα, σύνθεση αυξητικών αναστολέων και αγγειακή ανακατασκευή [115].

4. ΘΕΩΡΙΑ ΜΗ ΓΡΑΜΜΙΚΗΣ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΜΑΛΑΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΚΥΛΙΝΔΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΟΜΗΣ

Ποσότητες, όπως η παραμόρφωση, η δύναμη και η πίεση μέσα σε έναν ιστό, μπορούν να εκτιμηθούν. Αυτές οι ποσότητες είναι σημαντικές, επειδή καθορίζουν σε σημαντικό βαθμό τη συμπεριφορά του υπό εξέταση ιστού.

4.1. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΟΥ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΜΕΣΟΥ

Η ύλη αποτελείται από ελαχίστων διαστάσεων μικροσκοπικά συστατικά που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με περίπλοκους τρόπους. Η θεωρία του συνεχούς μέσου δέχεται ότι κάθε υλικό συμπεριφέρεται ως συνεχές εάν η κλίμακα στην οποία μελετάται είναι σημαντικά μεγαλύτερη, τουλάχιστον 2 τάξεις μεγέθους, από τη μεγαλύτερη κλίμακα της μικροδομής, η οποία καθορίζει αυτή τη συμπεριφορά. Υποθέτουμε δηλαδή ότι το υπό εξέταση σώμα είναι ομογενοποιημένο και οι μακροσκοπικές του ιδιότητες, όπως η τάση και η τροπή ορίζονται σε κάθε σημείο του. Για παράδειγμα, η διάμετρος μίας ίνας κολλαγόνου ή ενός λείου μυϊκού κυττάρου είναι της τάξης του μm ενώ το πάχος του αρτηριακού τοιχώματος είναι της τάξης του mm , δηλαδή οι κλίμακες τους διαφέρουν κατά 3 τάξεις μεγέθους. Όταν ενδιαφερόμαστε για την κατανομή τάσης στο αρτηριακό τοίχωμα η υπόθεση του συνεχούς μέσου είναι αποδεκτή. Η ανάλυση συνεχούς μέσου για να είναι ολοκληρωμένη πρέπει να περιλαμβάνει 5 στοιχεία: (α) Μελέτη της κινηματικής του προβλήματος, όπου με τον όρο κινηματική αναφερόμαστε τόσο στην κίνηση ολόκληρου του υπό εξέταση σώματος όσο και στη σχετική κίνηση σημείων μέσα στο σώμα, δηλαδή στην παραμόρφωση αυτού. (β) Μελέτη των δυνάμεων που δρουν στο σώμα, είτε αυτές είναι εξωτερικές δυνάμεις είτε είναι εσωτερικές τάσεις.

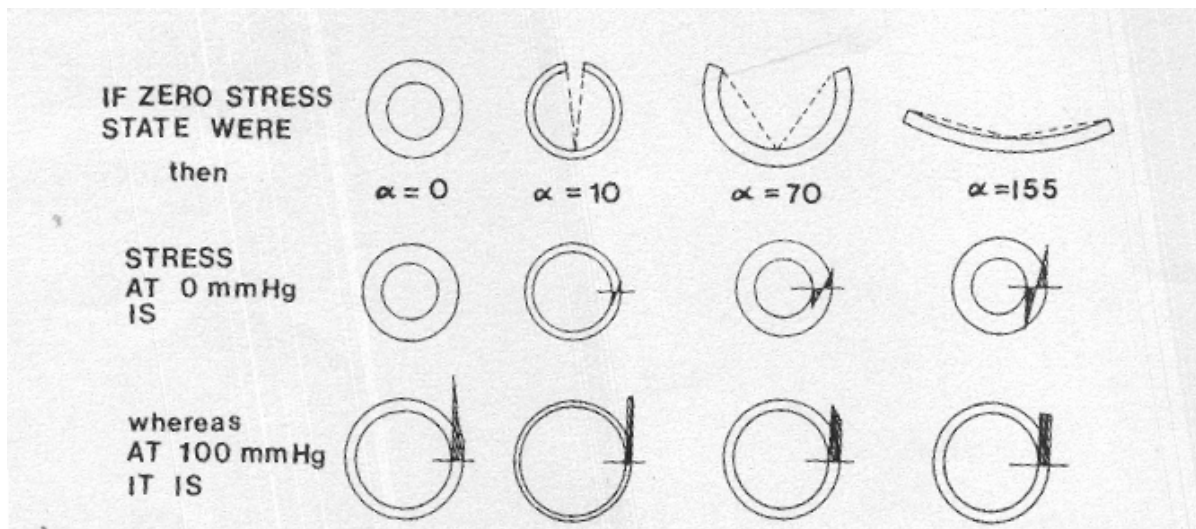
(γ) Εξισώσεις ισορροπίας μάζας, ορμής ή και ενέργειας, κατά περίπτωση. (δ) Καταστατικές εξισώσεις του υλικού, π.χ. η σχέση μηχανικής τάσης - τροπής. (ε) Οριακές συνθήκες, όπου επιβάλλονται.

4.2. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΜΕΣΟΥ ΓΙΑ ΚΥΛΙΝΔΡΙΚΟ ΙΣΤΟ

Ένα μαθηματικό πρότυπο κάποιου πραγματικού αντικειμένου βασίζεται σε ορισμένες παραδοχές, όσον αφορά στη γεωμετρία και τις ιδιότητες του υπό εξέταση αντικειμένου. Επιλέγοντας ένα πρότυπο, γνωρίζουμε εκ των προτέρων ότι δεν μπορεί να μας δώσει πληροφορίες για το πραγματικό αντικείμενο που δεν περιέχονται στο πρότυπο. Έχοντας αυτό υπόψη κάνουμε ορισμένες παραδοχές για τους υπό εξέταση μαλακούς ιστούς. Αρχικά, θεωρούμε ότι ο ιστός είναι κυλινδρικής διατομής, π.χ. ένα ευθύγραμμο τμήμα μιας αρτηρίας με ομοιόμορφου πάχους τοίχωμα. Το υλικό δηλαδή έχει γεωμετρικά τη συμμετρία και τις ιδιότητες ενός κυλίνδρου. Η παραδοχή αυτή είναι αρκετά ρεαλιστική εάν προσέξουμε κατά την πειραματική μελέτη να χρησιμοποιήσουμε τμήματα του ιστού που προσεγγίζουν όσο περισσότερο γίνεται το κυλινδρικό σχήμα. Δεύτερον, και πολύ σημαντικό, το υλικό είναι ασυμπίεστο. Η αρχή του ασυμπίεστου επιβάλλει το υλικό να διατηρεί το συνολικό του όγκο κάτω από όλες τις πιθανές συνθήκες φόρτισης και επακόλουθης παραμόρφωσης. Η συνθήκη αυτή δεν είναι γενικά ρεαλιστική, αλλά για φυσιολογικές φορτίσεις και για βιολογικά υλικά που αποτελούνται ως επί τω πλείστον από νερό, ελαστίνη, κολλαγόνο και κύτταρα -που επίσης περιέχουν πολύ νερό-, προσεγγίζει αρκετά την πραγματικότητα. Τρίτον, η συμπεριφορά του ιστού υπό φόρτιση είναι ελαστική. Αυτή η παραδοχή είναι επίσης μη ρεαλιστική, καθώς τα βιολογικά υλικά είναι εν γένει ιξωδοελαστικά. Εμφανίζουν δηλαδή φαινόμενα όπως: (α) υστέρηση, δηλαδή συμπεριφέρονται διαφορετικά κατά τη φόρτιση και την αποφόρτιση, (β) χαλάρωση, δηλαδή η σταθερή παραμόρφωση προκαλεί τάση μειούμενη με το χρόνο, (γ) ερπυσμό, δηλαδή η σταθερή τάση προκαλεί παραμόρφωση αυξανόμενη με το χρόνο. Έχει παρατηρηθεί όμως ότι αν πριν την εκτέλεση ενός πειράματος το υλικό υποστεί έναν αριθμό κυκλικών φορτίσεων – αποφορτίσεων, υπό τις συνθήκες όμως που θα εκτελεστεί αμέσως μετά το πείραμα, η συμπεριφορά του γίνεται σχεδόν ελαστική για τις παραπάνω συνθήκες. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται στη ξένη βιβλιογραφία *preconditioning* και μεταφράζεται ως προετοιμασία του υλικού. Τα υλικά αυτά που μετά από μία διαδικασία *preconditioning* συμπεριφέρονται ως σχεδόν ελαστικά ονομάζονται υπερελαστικά και οι βιολογικοί ιστοί γενικά ανήκουν στην κατηγορία αυτή. Οπότε γίνεται μοντελοποίηση ενός μαλακού ιστού κυλινδρικής διατομής ως ένα ασυμπίεστο, ελαστικό, όχι απαραίτητα γραμμικό, συνεχές υλικό με κυλινδρική συμμετρία, με την παραδοχή ότι οι φορτίσεις που δέχεται οφείλονται είτε σε αξονική δύναμη, εφαρμοσμένη στα άκρα του, είτε σε ομοιόμορφη πίεση, εφαρμοσμένη στο εσωτερικό του αυλού του, δηλαδή δεν εφαρμόζονται πουθενά ροπές ή γενικά διαμητικές τάσεις.

4.3. ΠΑΡΑΜΕΝΟΥΣΕΣ ΤΑΣΕΙΣ

Οι παραμένουσες τάσεις είναι οι τάσεις οι οποίες παραμένουν σε ένα σώμα όταν όλα τα εξωτερικά φορτία έχουν απομακρυνθεί. Στις αρτηρίες, η ύπαρξη των παραμενουσών τάσεων γίνεται αντιληπτή από το γεγονός ότι όταν ένα τμήμα αρτηρίας το οποίο έχει αφαιρεθεί από το σώμα και έχει απαλλαχθεί από την πίεση και τον αξονικό εφελκυσμό, όταν κοπεί κατά τον επιμήκη άξονα, ανοίγει απότομα. Η γωνία που σχηματίζεται από το ανοικτό δοκίμιο αναφέρεται ως άνοιγμα και θεωρείται σαν μια απευθείας πειραματική μέτρηση του εύρους των παραμενουσών τάσεων. Το άνοιγμα και οι παραμένουσες τάσεις είναι γνωστό ότι διαφέρουν κατά τη διάρκεια του αρτηριακού δένδρου [116-118]. Έχει διαπιστωθεί ότι σε αυτή την ανοιχτή διάταξη το αρτηριακό τοίχωμα απαλλάσσεται από τις περισσότερες αλλά όχι από όλες τις εσωτερικές τάσεις [119, 120].



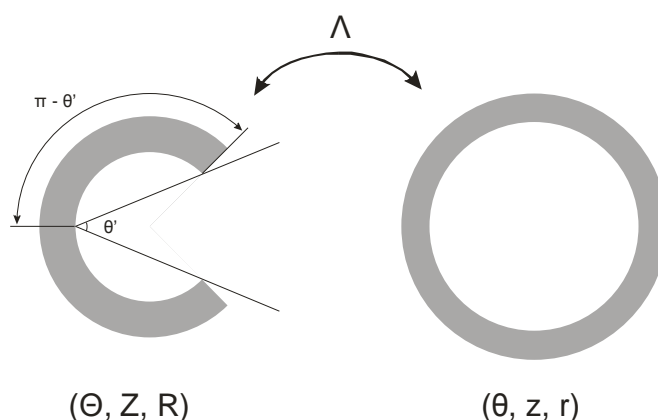
Σχήμα 4.3/1: Η επίδραση της παραμένουσας τάσης στην κατανομή των πιέσεων ως προς το πάχος του τοιχώματος. Κατά την πλήρωση, τα εσωτερικά μέρη του τοιχώματος εκτείνονται περισσότερο από τους υπόλοιπους χιτώνες. Εάν δεν εμφανισθεί καμία παραμένουσα τάση (μηδενική γωνία ανοίγματος, πρώτη στήλη), τότε σε φυσιολογικές πιέσεις (100 mmHg) ο έσω χιτώνας του αρτηριακού τοιχώματος θα μπορούσε να υποβληθεί σε πολύ υψηλότερη πίεση από τον εξωτερικό χιτώνα. Εκεί υπάρχει μια μη μηδενική γωνία ανοίγματος (τελευταία στήλη) για την οποία η πίεση του τοιχώματος είναι ανάλογη του φυσιολογικού φορτίου. Η ακριβής γωνία ανοίγματος, που αναλογεί στην πίεση μπορεί να ποικίλει από αγγείο σε αγγείο καθώς η αναλογία πάχους-διαμέτρου του τοιχώματος και οι ιδιότητες του υλικού διαφέρουν [7].

Το Σχήμα 4.3/1 δείχνει την επίδραση που έχουν οι παραμένουσες τάσεις στην κατανομή των τάσεων στο αρτηριακό τοίχωμα. Για να γίνει κατανοητή η επίπτωση του ανοίγματος, πρέπει να αναλογισθούμε τι συμβαίνει όταν ένα τμήμα της αρτηρίας χωρίς παραμένουσες τάσεις φορτίζεται λόγω αύξησης της πίεσης. Ο εσωτερικός χιτώνας του τοιχώματος παραμορφώνεται περισσότερο από τα εξωτερικά στρώματα του τοιχώματος. Εάν όμως το υλικό έχει παραμένουσες τάσεις τέτοιες ώστε ο έσω χιτώνας του τοιχώματος να είναι αρχικά υπό συμπίεση και ο

εξωτερικός χιτώνας υπό έκταση, τότε όταν το αγγείο διατάσσεται, θα επιτευχθεί πιο ομοιόμορφη κατανομή των παραμορφώσεων [7, 121, 122]. Στις περισσότερες μελέτες της αρτηριακής εμβιομηχανικής σήμερα, η υπόθεση που χρησιμοποιείται είναι ότι οι παραμένουσες τάσεις είναι τέτοιες ώστε η κατανομή των παραμορφώσεων και άρα των τάσεων στις πιέσεις λειτουργίας να είναι ομοιόμορφη, όταν δεν υπάρχει σε πρώτη προσέγγιση διακύμανση της τοπικής υδροστατικής πίεσης ως προς το πάχος του τοιχώματος. Έτσι, η ύπαρξη παραμενουσών τάσεων στα αγγεία μπορεί να συγκριθεί με κάποια στοιχεία γεφυρών και κτηρίων, τα οποία κατασκευάζονται με προϋπάρχουσες εσωτερικές τάσεις, ώστε όταν φορτιστούν στις τελικές κατασκευές, να μην εμφανίζονται τοπικά μέγιστα τάσης.

4.4. ΚΙΝΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όταν ένας μαλακός ιστός βρίσκεται υπό τάση παραμορφώνεται χωρίς να μεταβάλλεται ο όγκος του. Θέλουμε να ορίσουμε μέτρα αυτής της παραμόρφωσης και για να το πετύχουμε αυτό πρέπει να ξεκινήσουμε από την απαραμόρφωτη κατάσταση, την οποία ορίζουμε ως κατάσταση μηδενικών τάσεων. Η λογική αντιμετώπιση θα ήταν να θεωρήσουμε ως κατάσταση μηδενικής τάσης εκείνη στην οποία βρίσκεται ο ιστός ελεύθερος έξω από το σώμα. Αυτή η κατάσταση, όμως, δεν είναι άνευ τάσεων, όπως φαίνεται αν κόψουμε ένα δαχτυλίδι από το ένα άκρο του ιστού και το ανοίξουμε με μια τομή παράλληλα στον άξονά του. Τότε, τα δύο άκρα του δαχτυλιδιού απομακρύνονται, γεγονός ενδεικτικό της ύπαρξης αποθηκευμένης ελαστικής ενέργειας με τη μορφή παραμένουσας τάσης. Θεωρούμε την κατάσταση μετά την τομή ως κατάσταση αναφοράς. Δεν είναι αποδεδειγμένο ότι μία μόνο τομή απελευθερώνει όλη την αποθηκευμένη ενέργεια, αλλά η παραδοχή δείχνει να είναι κοντά στην πραγματικότητα. Το Σχήμα 4.4/1 αποτυπώνει το προφίλ ενός αγγείου στην κατάσταση μηδενικών τάσεων και σε μία τυχαία κατάσταση.



Σχήμα 4.4/1: Κινηματική Ανάλυση

Κάθε υλικό σημείο του αγγείου στην κατάσταση μηδενικών τάσεων θα αντιστοιχεί ακριβώς σε ένα υλικό σημείο μίας τυχαίας κατάστασης. Για τον ορισμό μέτρων παραμόρφωσης, χρειάζεται να αντιστοιχήσουμε –χαρτογραφήσουμε- κάθε σημείο

από το τοπικό σύστημα συντεταγμένων της μίας κατάστασης στο σύστημα συντεταγμένων της άλλης. Η λογική επιλογή για το σύστημα συντεταγμένων και στις δύο περιπτώσεις είναι η χρήση του κυλινδρικού συστήματος. Επομένως, ένα σημείο με συντεταγμένες (Θ, Z, R) στην κατάσταση μηδενικών τάσεων θα αντιστοιχεί στο σημείο με συντεταγμένες (θ, z, r) στη γενική κατάσταση. Για να περάσουμε από τη μία κατάσταση, όπου το σχήμα δεν είναι πια κύλινδρος, στην άλλη, βασιζόμαστε σε απλές σχέσεις. Μπορούμε γραμμικά να αντιστοιχίσουμε τις γωνίες με χρήση του μετασχηματισμού:

$$\theta = \frac{\pi}{\pi - \theta'} \Theta \quad (4.4.1)$$

Η γωνία θ' ονομάζεται άνοιγμα -opening angle στη ξένη ορολογία- και μετράται εύκολα μέσω προγράμματος επεξεργασίας εικόνας. Μπορούμε να αντιστοιχίσουμε τις επιμήκεις συντεταγμένες βάσει του μετασχηματισμού:

$$z = \lambda_z Z \quad (4.4.2)$$

Ο συντελεστής λ_z καλείται λόγος παραμόρφωσης κατά τον επιμήκη άξονα (axial stretch ratio στη ξένη ορολογία). Για το μετασχηματισμό της ακτίνας, λαμβάνουμε υπόψη τα εξής: η εσωτερική και η εξωτερική επιφάνεια της κατάστασης μηδενικών τάσεων είναι τόξα γωνίας $2(\pi - \theta')$ με περιφέρειες Γ_i και Γ_o αντίστοιχα και ακτίνες:

$$R_i = \frac{\Gamma_i}{2(\pi - \theta')} \quad (4.4.3)$$

Και

$$R_o = \frac{\Gamma_o}{2(\pi - \theta')} \quad (4.4.4)$$

αντίστοιχα. Επειδή το υλικό είναι ασυμπίεστο, η συνθήκη διατήρησης του όγκου δίδει εύκολα:

$$R_o^2 - R_i^2 = \frac{\pi \lambda_z}{\pi - \theta'} (r_o^2 - r_i^2) \quad (4.4.5)$$

Οπότε, για μια οποιαδήποτε ακτίνα R , ισχύει η χαρτογράφηση:

$$R_o^2 - R^2 = \frac{\pi \lambda_z}{\pi - \theta'} (r_o^2 - r^2) \quad (4.4.6)$$

Με τα παραπάνω να ισχύουν, ο λόγος παραμόρφωσης κατά τον εφαπτομενικό άξονα είναι:

$$\lambda_{\theta} = \frac{\pi}{\pi - \theta'} \cdot \frac{r}{R} \quad (4.4.7)$$

Και λόγω του ασυμπίεστου:

$$\lambda_{\theta} \lambda_z \lambda_r = 1 \rightarrow \lambda_r = \frac{1}{\lambda_{\theta} \lambda_z} \quad (4.4.8)$$

Η γενική μορφή του τανυστή τροπής για κυλινδρικές συντεταγμένες είναι:

$$\Lambda = \begin{bmatrix} \frac{\partial r}{\partial R} & \frac{\partial r}{R \partial \Theta} & \frac{\partial r}{\partial Z} \\ \frac{\partial \theta}{r \partial R} & \frac{\partial \theta}{r \partial \Theta} & \frac{\partial \theta}{r \partial Z} \\ \frac{\partial z}{\partial R} & \frac{\partial z}{R \partial \Theta} & \frac{\partial z}{\partial Z} \end{bmatrix} \quad (4.4.9)$$

και λόγω των παραδοχών που κάναμε γίνεται:

$$\Lambda = \begin{bmatrix} \frac{\partial r}{\partial R} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{r\pi}{R(\pi - \theta)} & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \lambda_r & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_{\theta} & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_z \end{bmatrix} \quad (4.4.10)$$

Στην προκειμένη περίπτωση, ο τανυστής τροπής είναι απλός, αλλά στη γενική περίπτωση μπορεί να έχει πολύ πιο σύνθετη μορφή και να περιέχει εκτός από παραμόρφωση και στερεή μετακίνηση, δηλαδή μετατόπιση ή και στροφή. Ως εκ τούτου, στη βιβλιογραφία χρησιμοποιείται ο τανυστής παραμόρφωσης του Green (E) που ορίζεται ως:

$$E = \frac{1}{2} (\Lambda^T \Lambda - I) \quad (4.4.11)$$

και είναι εξ ορισμού συμμετρικός. Εμείς θα χρησιμοποιήσουμε τον ίδιο τανυστή, ο οποίος, στην περίπτωση μας, περιλαμβάνει μόνο διαγώνια μη μηδενικά στοιχεία:

$$E_{\kappa} = \frac{1}{2}(\lambda_{\kappa}^2 - 1) \quad \kappa = \theta, z, r \quad (4.4.12)$$

4.5. ΔΥΝΑΜΕΙΣ, ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ ΚΑΙ ΟΡΙΑΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

Ο υπό εξέταση ιστός δέχεται ομοιόμορφα κατανεμημένη δύναμη στα άκρα του με μέτρο F και ομοιόμορφη πίεση στον αυλό του με μέτρο P . Αυτές οι εξωτερικές επιδράσεις προκαλούν την παραμόρφωσή του και την ανάπτυξη τάσεων στο εσωτερικό του. Επειδή έχει αποκλειστεί η ανάπτυξη διατμητικών παραμορφώσεων και τάσεων, ο τανυστής τάσης του Cauchy (σ) έχει μη μηδενικά στοιχεία μόνο τα διαγώνια σ_{θ} , σ_z και σ_r . Η επιλογή του τανυστή του Green για την παραμόρφωση επιβάλλει τη χρήση δευτέρου τανυστή, εκείνου των Piola-Kirchhoff (S) για την τάση για λόγους συμβατότητας των συστημάτων συντεταγμένων. Και οι δύο τανυστές είναι συμμετρικοί αλλά περιγράφουν ποσότητες της εκάστοτε τρέχουσας κατάστασης. Η σχέση μετασχηματισμού των δύο τανυστών για συγκεκριμένη παραμορφωσιακή κατάσταση είναι:

$$\sigma = \frac{1}{\det(\Lambda)} \Lambda S \Lambda^T \quad (4.5.1)$$

Η σχέση (4.5.1) με δεδομένη τη σχέση (4.4.10) δίδει για τα στοιχεία των σ και S τη σχέση:

$$\sigma_{\kappa} = \lambda_{\kappa}^2 S_{\kappa} \quad \kappa = \theta, z, r \quad (4.5.2)$$

Η ισορροπία κατά τον εφαπτομενικό άξονα σε κυλινδρικές συντεταγμένες δίδει:

$$\frac{\partial \sigma_r}{\partial r} + \frac{\sigma_r - \sigma_{\theta}}{r} = 0 \quad (4.5.3)$$

Ολοκληρώνοντας τη σχέση (4.5.3) από r_i έως r_o με οριακές συνθήκες ότι η τάση στο εξωτερικό τοίχωμα είναι μηδέν και η τάση στο εσωτερικό τοίχωμα είναι η πίεση του αυλού παίρνουμε:

$$P = \int_{r_i}^{r_o} (\sigma_\theta - \sigma_r) \frac{1}{r} dr \quad (4.5.4)$$

Η εξωτερική δύναμη που χρειάζεται να ασκηθεί στα άκρα του ιστού για να τον κρατήσει σε ισορροπία εξαρτάται από τη δύναμη που ασκεί η ενδοαυλική πίεση στην αρπάγη στήριξης του ιστού και το ολοκλήρωμα της επιμήκους τάσης επί της κάθετης στην επιμήκη τάση επιφάνειας του ιστού. Επομένως, η ισορροπία κατά τον επιμήκη άξονα δίδει:

$$2\pi \int_{r_i}^{r_o} \sigma_z r dr - \pi r_i^2 P - F = 0 \quad (4.5.5)$$

Από τις σχέσεις (4.5.4) και (4.5.5) προκύπτει:

$$F = \pi \int_{r_i}^{r_o} [2(\sigma_z - \sigma_r) - (\sigma_\theta - \sigma_r)] r dr \quad (4.5.6)$$

4.6. ΣΧΕΣΗ ΤΑΣΗΣ – ΤΡΟΠΗΣ

Ένας πολύ ευχερής τρόπος να μοντελοποιηθούν οι σχέσεις μη-γραμμικής ελαστικότητας είναι με τη χρήση συναρτήσεων πυκνότητας ελαστικής ενέργειας παραμόρφωσης. Η αγγλόφωνη βιβλιογραφία χρησιμοποιεί τον όρο Strain Energy Function (SEF).

Όπως υποδηλώνει και το όνομα, οι SEF είναι συναρτήσεις που περιγράφουν την ενέργεια που απαιτείται για την παραμόρφωση του υλικού.

Η γενική μορφή της συνάρτησης ελαστικής ενέργειας είναι:

$$W = W(E_\theta, E_z, E_r) \quad (4.6.1)$$

όπου W είναι η αποθηκευμένη ελαστική ενέργεια ανά μονάδα όγκου του υλικού. Παράδειγμα τέτοιας συνάρτησης είναι η εκθετική συνάρτηση που πρότεινε ο Y. C. Fung [123] για την περιγραφή της συμπεριφοράς του κολλαγόνου στις αρτηρίες.

$$W = c e^{c_{\theta\theta} E_\theta^2 + c_{zz} E_z^2 + c_{rr} E_r^2 + c_{\theta z} E_\theta E_z + c_{zr} E_z E_r + c_{r\theta} E_r E_\theta} - 1 \quad (4.6.2)$$

Μία πεπερασμένη μεταβολή της αποθηκευμένης ενέργειας προκύπτει από τη σχέση:

$$dW = S_\theta dE_\theta + S_z dE_z + S_r dE_r \quad (4.6.3)$$

Εξαιτίας της επιβολής του ασυμπίεστου, οι ποσότητες E_θ , E_z και E_r είναι εξαρτημένες με αποτέλεσμα η σχέση (4.6.1) να μπορεί να γραφεί και ως:

$$W = W(E_\theta, E_z) \quad (4.6.4)$$

οπότε:

$$dW = \frac{\partial W}{\partial E_\theta} dE_\theta + \frac{\partial W}{\partial E_z} dE_z \quad (4.6.5)$$

Συγκρίνοντας τις σχέσεις (4.6.5) και (4.6.3) και με τη χρήση των (4.4.8), (4.4.12) και (4.5.2), προκύπτουν οι σχέσεις:

$$\sigma_\theta - \sigma_r = \lambda_\theta^2 \frac{\partial W}{\partial E_\theta} \quad (4.6.6)$$

και

$$\sigma_z - \sigma_r = \lambda_z^2 \frac{\partial W}{\partial E_z} \quad (4.6.7)$$

Οι σχέσεις (4.6.6) και (4.6.7) εμπεριέχουν τη συνθήκη του ασυμπίεστου. Θα μπορούσε να θεωρηθεί συνάρτηση ελαστικής ενέργειας γενικής μορφής και το ασυμπίεστο να επιβληθεί στο επίπεδο των εξισώσεων ισορροπίας με χρήση συντελεστών Lagrange. Η δεύτερη αυτή μέθοδος είναι πιο γενική και μπορεί να εφαρμοστεί και για μη διαγώνιους τανυστές τάσης και τροπής. Η μέθοδος που χρησιμοποιούμε εδώ παρουσιάζει το πλεονέκτημα ότι είναι πιο απλή, αλλά είναι εφαρμόσιμη μόνο για διαγώνιους τελεστές. Με αντικατάσταση των σχέσεων (4.6.6) και (4.6.7) στις σχέσεις (4.5.4) και (4.5.6), προκύπτουν οι σχέσεις που δίδουν τη θεωρητική πίεση P^{mod} και δύναμη F^{mod} του μοντέλου:

$$P^{\text{mod}} = \int_{r_i}^{r_o} \lambda_\theta^2 \frac{\partial W}{\partial E_\theta} \frac{1}{r} dr \quad (4.6.8)$$

και

$$F^{\text{mod}} = \pi \int_{r_i}^{r_o} \left(2\lambda_z^2 \frac{\partial W}{\partial E_z} - \lambda_\theta^2 \frac{\partial W}{\partial E_\theta} \right) r dr \quad (4.6.9)$$

4.7. ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΕΛΑΣΤΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΠΑΡΑΜΟΡΦΩΣΗΣ (ΣΕΕ)

4.7.1. ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗΣ ΕΛΑΣΤΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Η συνάρτηση ελαστικής ενέργειας εξαρτάται από τα μέτρα παραμόρφωσης και κάποιους συντελεστές που πρέπει να υπολογιστούν, έτσι ώστε η συνάρτηση να προσομοιάζει βέλτιστα τα δεδομένα ενός πειράματος. Υπάρχουν πολλά κριτήρια περί βέλτιστης προσομοίωσης, αλλά εδώ χρησιμοποιείται ο όρος με την έννοια των ελαχίστων τετραγώνων. Έστω ότι έχουν γίνει N πειράματα με έναν συγκεκριμένο ιστό και το κάθε πείραμα έχει δώσει από ένα σετ δεδομένων με M σημεία. Θέλουμε να υπολογίσουμε τους συντελεστές της συνάρτησης ελαστικής ενέργειας, ώστε το άθροισμα των τετραγώνων των διαφορών των μετρήσεων πίεσης και δύναμης με τους θεωρητικούς υπολογισμούς τους να είναι ελάχιστο.

Θέλουμε δηλαδή να ελαχιστοποιήσουμε την ποσότητα:

$$\Phi = \sum_{i=1, j=1}^{M, N} (P_{i,j}^{\text{exp}} - P_{i,j}^{\text{mod}})^2 + \sum_{i=1, j=1}^{M, N} (F_{i,j}^{\text{exp}} - F_{i,j}^{\text{mod}})^2 \quad (4.7.1.1)$$

Το εν λόγω πρόβλημα ελαχιστοποίησης εντάσσεται στη μεγάλη κατηγορία προβλημάτων βελτιστοποίησης για τα οποία γενικά έχει προταθεί πληθώρα λύσεων. Ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος αλγόριθμος για τον υπολογισμό τοπικά βέλτιστων λύσεων σε μη-γραμμικά προβλήματα είναι ο αλγόριθμος που ανακαλύφθηκε το 1944 από τον K. Levenberg και ανακαλύφθηκε ανεξάρτητα το 1963 από τον D. W. Marquardt και ονομάζεται συνοπτικά αλγόριθμος Levenberg – Marquardt [124].

Η έρευνα στον τομέα αυτό αναζητεί να βρει μορφές συναρτήσεων ενέργειας που να ταιριάζουν βέλτιστα σε διάφορες μορφές βιολογικών ιστών. Η μορφή δεν μπορεί να είναι αυθαίρετη, αλλά πρέπει να υπόκειται σε κάποιους περιορισμούς, ο κυριότερος από τους οποίους είναι να έχει φυσικό νόημα. Για παράδειγμα, ένα πολυώνυμο αρκετά μεγάλου βαθμού πάντα θα ταιριάζει τέλεια στα πειραματικά δεδομένα, αλλά θα έχει πολλούς συντελεστές με καμία απολύτως φυσική σημασία. Ένας περιορισμός είναι το κάθε συστατικό στοιχείο της συνάρτησης να εκφράζει θετική ενέργεια και δεν είναι φυσικά αποδεκτό η συνολική ενέργεια να προκύπτει από το αλγεβρικό άθροισμα τμημάτων με θετική και αρνητική ενέργεια. Άλλος περιορισμός είναι το κάθε τμήμα της συνάρτησης να αντιστοιχεί σε κάποιο στοιχείο της μικροδομής του υπό εξέταση ιστού. Συγκεκριμένα, άλλο τμήμα θα μοντελοποιεί τη συμπεριφορά του κολλαγόνου και άλλο αυτή της ελαστικής μέσα σε ένα μαλακό ιστό. Περιορισμός υπάρχει ακόμη και στην αλληλεξάρτηση μεταξύ των συντελεστών, η οποία πρέπει να είναι σχετικά μικρή. Δεν έχει νόημα η εισαγωγή δύο συντελεστών σε μια συνάρτηση που να είναι άμεσα εξαρτημένοι μεταξύ τους, γιατί ο ένας από τους δύο μπορεί να απαλειφθεί. Ένας τρόπος να εκτιμηθεί η αλληλεξάρτηση μεταξύ των συντελεστών είναι η χρήση του πίνακα των συντελεστών συσχέτισης (correlation coefficients) [125]. Έστω ότι με β ονομάζουμε το διάνυσμα με τους ρ συντελεστές

μιας συνάρτησης. Ορίζουμε ως πίνακα μεταβλητότητας - συμμεταβλητότητας (variance - covariance matrix) τον κάτωθι πίνακα:

$$A = (Z^T Z)^{-1} \quad (4.7.1.2)$$

όπου

$$Z = \begin{bmatrix} \frac{\partial P_1}{\partial \beta_1} & \dots & \frac{\partial P_1}{\partial \beta_p} \\ \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial P_N}{\partial \beta_1} & \dots & \frac{\partial P_N}{\partial \beta_p} \\ \frac{\partial F_1}{\partial \beta_1} & \dots & \frac{\partial F_1}{\partial \beta_p} \\ \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial F_N}{\partial \beta_1} & \dots & \frac{\partial F_N}{\partial \beta_p} \end{bmatrix} \quad (4.7.1.3)$$

Οι συντελεστές συσχέτισης R_{ij} , που αποτελούν στοιχεία του πίνακα συσχέτισης R (correlation matrix), ορίζονται από την ακόλουθη σχέση:

$$R_{ij} = \frac{A_{ij}}{\sqrt{A_{ii}A_{jj}}} \quad (4.7.1.4)$$

Ύπαρξη συντελεστή συσχέτισης με δείκτες i, j πολύ κοντά στη μονάδα δηλώνει ότι οι παράμετροι με δείκτες i και j είναι ισχυρά εξαρτημένοι μεταξύ τους και ο ένας από τους δύο καλό είναι να απαλειφθεί. Επίσης, η ορίζουσα του πίνακα R είναι ένα μέτρο ύπαρξης εξαρτημένων συντελεστών. Σύμφωνα με την επικρατούσα τακτική, εάν η ορίζουσα του πίνακα R είναι μικρότερη από 10^{-4} , τότε θεωρούμε ότι το μοντέλο έχει περιττούς συντελεστές (overparameterized) και αναζητούμε να απαλείψουμε αυτούς που παρουσιάζουν την ισχυρότερη συσχέτιση με τους άλλους.

Ένα ακόμη σημείο στο οποίο πρέπει να σταθούμε είναι η ευαισθησία των συντελεστών της συνάρτησης ενέργειας σε μικρές μεταβολές των πειραματικών δεδομένων. Επιθυμούμε να μην είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες οι τιμές των συντελεστών, επειδή αυτό δηλώνει την ύπαρξη ευσταθούς ελάχιστου αλλά να υπάρχει κάποια ευαισθησία που δηλώνει τη σημαντικότητα της ύπαρξης του συντελεστή. Ορίζουμε [126] ως μέτρο ευαισθησίας στο συντελεστή j την ποσότητα:

$$C_j = \left| \frac{\beta_j}{\Phi} \cdot \frac{\partial \Phi}{\partial \beta_j} \right| \quad (4.7.1.5)$$

όπου Φ είναι η συνάρτηση ποιότητας της προσομοίωσης της σχέσης (4.7.1.1). Γενικά, θέλουμε χαμηλή ευαισθησία αλλά -πάλι κατά σύμβαση- όχι μικρότερη από 10^{-4} .

Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τη μοντελοποίηση των μαλακών ιστών, και του καρδιαγγειακού συστήματος ειδικότερα, ο αναγνώστης παραπέμπεται στο βιβλίο του J. D. Humphrey [127]. Για πιο αναλυτική περιγραφή του τανυστικού

λογισμού, από αυτή που περιέχεται στην αναφορά [127], μπορεί να χρησιμοποιηθεί το βιβλίο του Heinbockel [128].

4.7.2. ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΕΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΕΙΣ ΕΛΑΣΤΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ (ΣΕΕ)

Πολλές ΣΕΕ έχουν αναπτυχθεί για την περιγραφή των αρτηριών και άλλων μαλακών βιολογικών ιστών [129-131]. Οι περισσότερες των ΣΕΕ, που αναπτύχθηκαν παλαιότερα είναι καθαρά φαινομενολογικές, δηλαδή περιγράφουν τη συμπεριφορά του ιστού με κάποιες μαθηματικές συναρτήσεις και συντελεστές, που έχουν επιλεγεί αυθαίρετα. Η πιο γνωστή ΣΕΕ για την περιγραφή των μαλακών βιολογικών ιστών είναι η (4.6.2), που έχει προταθεί από τους Chong και Fung [123]:

$$\psi = \frac{r}{2} (\text{Exp}(b_1 E_\theta^2 + b_2 E_r^2 + b_3 E_r^2 + b_4 E_\theta E_z + b_5 E_z E_r + b_6 E_r E_\theta) - 1) \quad (4.6.2)$$

όπου r είναι μια ελαστική σταθερά και οι b_1 ως b_6 είναι παράμετροι. Όλες αυτές οι επτά παράμετροι είναι καθαρά φαινομενολογικές και δεν δίνουν καμία βαρύτητα στα δομικά στοιχεία, όπως για παράδειγμα στο μέτρο ελαστικότητας της ελαστίνης και στον προσανατολισμό των ινών κολλαγόνου μέσα στον ιστό.

4.7.3. Η ΔΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΑΡΤΗΣΕΩΝ ΕΛΑΣΤΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ (ΣΕΕ)

Το αρτηριακό τοίχωμα είναι ένα καλό παράδειγμα μιας σύνθετης εμβιομηχανικής δομής, την οποία πολλοί επιστήμονες έχουν διερευνήσει στο επίπεδο των μοριακών αλληλεπιδράσεων. Δυστυχώς, όμως, η μηχανική συμπεριφορά του αρτηριακού τοιχώματος δεν έχει μοντελοποιηθεί ακόμη χρησιμοποιώντας πλήρως αυτόν τον πλούτο των πληροφοριών.

Η πιο λογική προσέγγιση για να δημιουργηθεί ένα εξελιγμένο μοντέλο θα ήταν πρώτα να προσδιορισθεί ένα ζεύγος τύπου υποομάδων της αρτηρίας, το οποίο να επανεμφανίζονται σε όλο τον ιστό. Φυσικά, αυτό έχει ήδη γίνει σε πειραματικό επίπεδο και οι κυριότερες συνιστώσες του αρτηριακού τοιχώματος, η ελαστίνη, το κολλαγόνο και τα VSMCs είναι γνωστές. Έπειτα, αυτές οι υποομάδες πρέπει να μοντελοποιηθούν ξεχωριστά και πιθανά να μοντελοποιηθούν και οι αλληλεπιδράσεις τους. Τελικά, τα μοντέλα αυτών των υποομάδων θα πρέπει να συνδέονται με τέτοιο τρόπο, ώστε να αντικατοπτρίζεται μαθηματικά η σύνθετη δομή του αρτηριακού τοιχώματος. Αυτού του τύπου η προσέγγιση λαμβάνει υπόψη τη διάταξη των επιμέρους συνιστωσών, σε σχέση με τις υπόλοιπες. Εάν κάποιος έχει πραγματικά καταλάβει τον τρόπο με τον οποίο κάθε συνιστώσα λειτουργεί και πώς αυτές σχετίζονται μεταξύ τους, θα περιμέναμε να υπάρξουν αρκετές πιθανότητες επιτυχίας για την περιγραφή της μηχανικής συμπεριφοράς του τοιχώματος. Μια ΣΕΕ, η οποία

ακολουθεί αυτή την προσέγγιση, δηλαδή λαμβάνει υπόψη τη δομή του ιστού, καλείται δομική ΣΕΕ.

Ένα παράδειγμα δομικής ΣΕΕ θα μπορούσε να είναι αυτή που προτάθηκε από τους Holzapfel et al. [118], η οποία εξετάζει τον προσανατολισμό των ινών του κολλαγόνου σε σχέση με την περιφερειακή κατεύθυνση του αρτηριακού τοιχώματος, και καθορίζεται από γωνία α :

$$\Psi = \frac{r}{2}(2E_\theta + 2E_r + 2E_z - 3) + \frac{k_1}{k_2}(\exp[k_2(\lambda_\theta^2 \cos^2 \alpha + \lambda_z^2 \sin^2 \alpha - 1)^2] - 1) \quad (4.7.3.1)$$

όπου r και k_1 είναι ελαστικές σταθερές και k_2 είναι συντελεστής κλίμακας. Το δεξί άθροισμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αναπαραστήσει τις ίνες του κολλαγόνου, των οποίων η μηχανική συμπεριφορά περιγράφεται από την προτεινόμενη εκθετική ΣΕΕ. Το αριστερό άθροισμα αναπαριστά τις μηχανικές ιδιότητες του εναπομείναντος ιστού, ο οποίος θεωρείται ισότροπος.

Ένα πλεονέκτημα των παραμέτρων, που φέρουν φυσική ή δομική έννοια είναι ότι μπορούν να μετρηθούν από ανεξάρτητα πειράματα. Για παράδειγμα, το μικροσκόπιο πολωμένου φωτός επιτρέπει την παρατήρηση του προσανατολισμού των ινών στους ιστούς [132] ή τα συστατικά του αρτηριακού τοιχώματος μπορούν να απομονωθούν και οι ελαστικές σταθερές να μετρηθούν για το καθένα ξεχωριστά [133, 134]. Όμως, τα αποτελέσματα πρέπει αντιμετωπίζονται με πολύ προσοχή, καθώς η πειραματική προετοιμασία των ιστών συχνά μεταβάλλει τις μετρούμενες ιδιότητες. Αυτό θέτει τη συσχέτιση αυτών των μετρήσεων σε σχέση με τις ιδιότητες του ανέπαφου ιστού, υπό αμφισβήτηση. Παραταύτα, τα επιπλέον πειράματα μπορεί να είναι χρήσιμα για τον προσδιορισμό ενός εύλογου εύρους των παραμέτρων της ΣΕΕ και για τον έλεγχο των αποτελεσμάτων της προσαρμογής των ΣΕΕ στα πειραματικά δεδομένα.

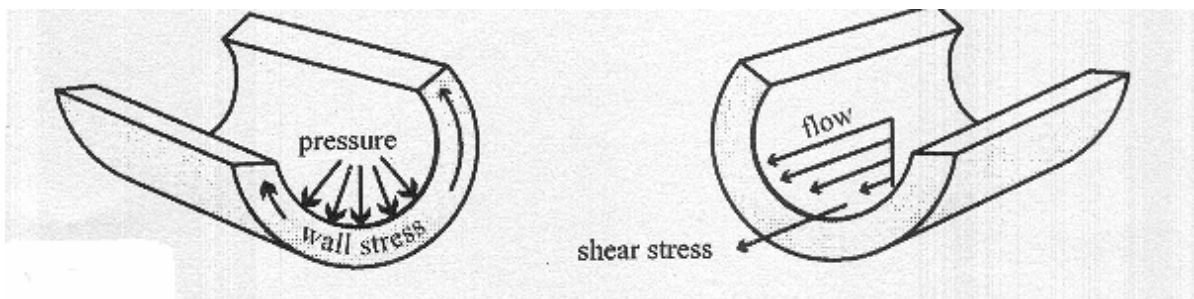
Φυσικά, αυξάνοντας το επίπεδο των λεπτομερειών και των δομικών παραμέτρων σε μια ΣΕΕ, ελπίζοντας να εμπλέξουμε περισσότερο λεπτομερείς γνώσεις, μπορεί να οδηγηθούμε σε πολύ σύνθετα μοντέλα. Κάπου εκεί ελλοχεύει ο βασικός κίνδυνος των δομικών μοντέλων, καθώς είναι εξαιρετικά σημαντικό να αναγνωρισθεί ποιό επίπεδο λεπτομέρειας χρειάζεται να θεωρήσει κανείς με βάση τις φαινομενολογικές περιγραφές και ποιές παράμετροι του μοντέλου είναι οι σημαντικότερες.

4.8. ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ

Τα αγγεία δημιουργούνται κατά την εμβρυϊκή φάση και αργότερα στην παιδική ηλικία διαμορφώνονται με τέτοιο τρόπο, ώστε η διαδικασία προμήθειας του αίματος στο σώμα να βελτιστοποιείται με την ελαχιστοποίηση της ενέργειας που απαιτείται για το μεταβολισμό αυτής της διαδικασίας [65, 107, 108]. Αργότερα, κατά τη διάρκεια της ζωής, εάν οι αρτηρίες εκτίθενται σε αλλαγές της πίεσης και της ροής του αίματος για εκτεταμένο χρόνο, η γεωμετρία και οι εμβιομηχανικές τους ιδιότητες θα αλλάξουν, προκειμένου να ανταπεξέλθουν καλύτερα στο νέο μηχανικά αλλοιωμένο περιβάλλον

[131, 135-145]. Είναι κοινός τόπος ότι με την ηλικία επέρχεται και η φυσική φθορά, που αναγκάζει τις αρτηρίες να «επιδιορθώνονται» και να αλλάζουν τη γεωμετρία και τις εμβιομηχανικές τους ιδιότητες [3, 146-151]. Αυτός ο μηχανισμός της προσαρμογής και επιδιόρθωσης ονομάζεται συνολικά «αναδιάταξη» και περιλαμβάνει τις αλλαγές στη γεωμετρία και στις εμβιομηχανικές ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος.

Τα δύο κύρια μηχανικά ερεθίσματα, στα οποία τα αιμοφόρα αγγεία αντιδρούν με αναδιάταξη, είναι οι αλλαγές στις ορθές και τις διατμητικές τάσεις που τους ασκούνται (Σχήμα 4.8/1). Σε αντίθεση με τη συστολή και τη χαλάρωση των VSMCs, η οποία μπορεί να θεωρηθεί ως μία βραχυπρόθεσμη και μη μόνιμη λύση στις αλλαγές της πίεσης και της ροής του αίματος, η αναδιάταξη είναι μια μακροπρόθεσμη διαδικασία, που τελικά επιτρέπει στα VSMCs να επιστρέψουν στο φυσιολογικό τόνο λειτουργίας τους [152].



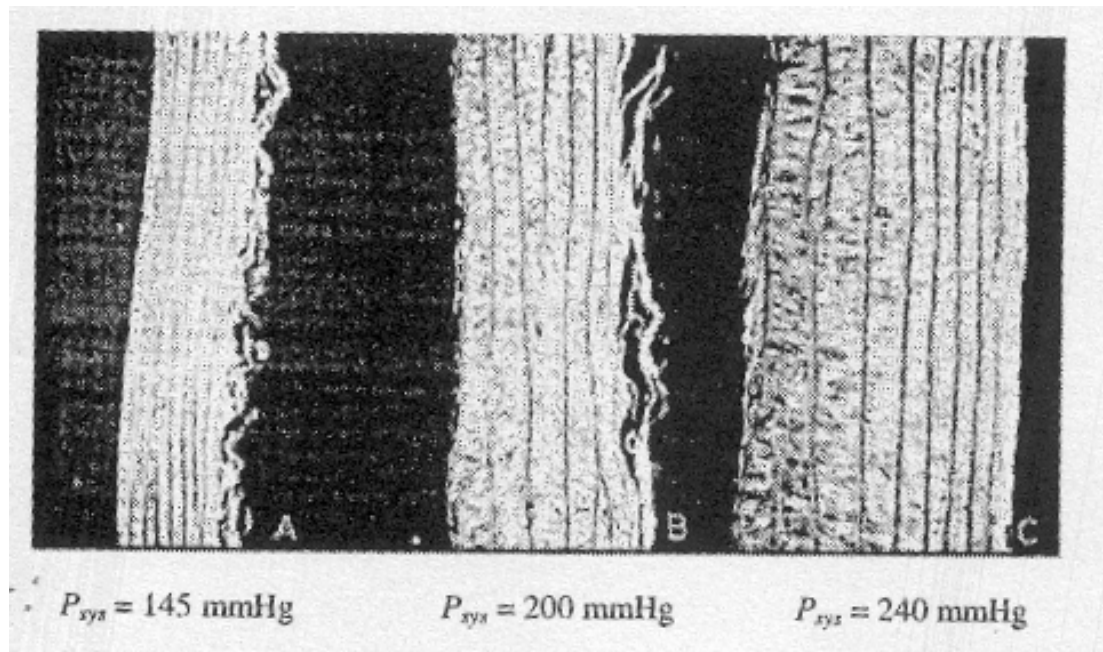
Σχήμα 4.8/1 : Οι αρτηρίες εκτίθενται σε δύο κύριες δυνάμεις. Η πίεση του αίματος ασκείται στον αυλό του αγγείου, προκαλώντας διάταση του τοιχώματος και δημιουργία κυκλωειδώς προσανατολισμένων τάσεων (αριστερά). Το αίμα ρέει πάνω στην επιφάνεια του αυλού. Η τριβή μεταξύ των δύο δημιουργεί κλίση ταχύτητας της ροής και διατμητική τάση, οι οποίες προκαλούν τάσεις κατά μήκος του αυλού του αγγείου.

4.8.1. ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ ΛΟΓΩ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΣΤΗΝ ΠΙΕΣΗ

Η ορθή τάση στο τοίχωμα προκαλείται από την πίεση του αίματος, που επενεργεί στον αυλό (εσωτερικά) της αρτηρίας σπρώχνοντας το τοίχωμα προς τα έξω και φουσκώνοντας την αρτηρία σαν ένα κυλινδρικό μπαλόνι (Σχήμα 4.8./1, αριστερά). Η διάταση αυτή παραμορφώνει το τοίχωμα αυξάνοντας την εσωτερική ακτίνα του αγγείου r_i . Η παραμόρφωση του ελαστικού αρτηριακού τοιχώματος δημιουργεί την τάση (σ), η οποία προκαλεί τη δύναμη που εξουδετερώνει την πίεση (αριστερά), όπως περιγράφεται από το νόμο του Laplace:

$$\sigma = \frac{pr_i}{h} \quad (4.8.1.1)$$

Ως εκ τούτου, αύξηση της πίεσης του αίματος (p) προκαλεί αύξηση της τάσης του τοιχώματος. Οι αρτηρίες σε μια τέτοια μεταβολή αποκρίνονται άμεσα με αύξηση του φυσιολογικού τόνου των VSMCs, καθώς η σύσπασή τους κάνει την αρτηρία πιο δύσκαμπτη και μειώνει την εσωτερική της διάμετρο [51, 153]. Μακροπρόθεσμα, η αρτηρία προσπαθεί να αυξήσει το πάχος του τοιχώματος της (h), προκειμένου να έχει περισσότερο ιστό για τη μεταφορά του φορτίου και άρα να επαναφέρει τελικά την τάση του τοιχώματος σε αποδεκτά επίπεδα, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 4.8./2 [136, 141, 154, 155]. Αυτός ο τύπος πάχυνσης του τοιχώματος οφείλεται κυρίως στη σύνθεση κολλαγόνου και σε αλλαγές του αριθμού και του μεγέθους των VSMCs [135, 156, 157]. Μέσα στα VSMCs, η τάση μεταφέρεται μέσω κυτταρικών σημάτων τα οποία ελέγχουν τη σύνθεση και τη διάσπαση της περιβάλλουσας εξωκυττάριας μήτρας αλλά και την ανάπτυξη, τη μετανάστευση και το θάνατο των ίδιων των VSMCs. Αυτή η μεταφορά του σήματος αποκαλείται μηχανο-μεταγωγή και έως τώρα είναι ελάχιστα κατανοητή [158]. Τα ΕΚ δεν φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην παραμόρφωση που προκαλείται από την πίεση, η οποία φαίνεται να τροποποιεί περισσότερο τη μυογενή απόκριση και τη δραστηριότητα των VSMCs [159-161].



Σχήμα 4.8/2: Η υπερπίεση αναγκάζει το αρτηριακό τοίχωμα να παχύνει προκειμένου να ανακαταλείψει την αυξημένη ακτινική δύναμη. Υψηλότερες πιέσεις προκαλούν μεγαλύτερη ανάπτυξη [76]. Η ανάπτυξη δεν είναι ομογενής και έχει προταθεί να συσχετισθεί με τις περιοχές της υψηλής πίεσης ή με τον ομαλό μυϊκό τόνο του αγγείου.

4.8.2. ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ ΛΟΓΩ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΣΤΗ ΡΟΗ

Τα ΕΚ ξεκινούν να αναδιαμορφώνονται σε απόκριση στις μεταβολές της ροής του αίματος [144, 162], γεγονός που φαίνεται λογικό καθώς τα ΕΚ είναι σε άμεση επαφή με τη ροή του αίματος σε αντίθεση με τα VSMCs, τα οποία δεν έχουν επαφή. Το αίμα, όντας ένα ιξώδες ρευστό, ασκεί δύναμη τριβής στην εσωτερική επιφάνεια της

αρτηρίας (διατμητική τάση, Σχήμα 4.8/1 δεξιά), καθώς ρέει σε αυτήν. Οι αλλαγές της διατμητικής τάσης γίνονται αισθητές από τα ΕΚ, τα οποία απελευθερώνουν διάφορα μόρια, που στέλνουν σήματα για αλλαγή του βασικού τόνου των VSMCs και τα αναγκάζουν να ξεκινήσουν την αναδιάταξη του τοιχώματος [163, 164]. Αυτή η μορφή αναδιάταξης, γενικά, οδηγεί σε αλλαγές στην εσωτερική ακτίνα του αγγείου [165]. Σύμφωνα με το νόμο του Poiseuille, μικρές αλλαγές στην ακτίνα r_i μπορούν να έχουν μεγάλη επίδραση στη διατμητική τάση, που ασκείται στον αυλό :

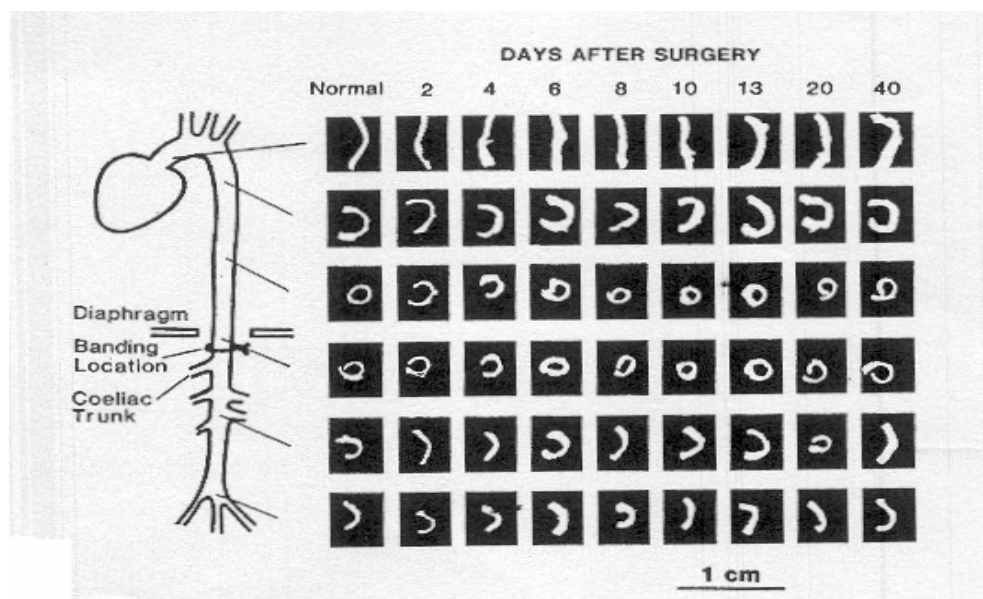
$$\tau = \frac{4\eta Q}{\pi r_i^3} \quad (4.8.2.1)$$

όπου Q είναι η ροή του αίματος και η το ιξώδες του, τυπικά κυμαινόμενο μεταξύ 0.035-0.04 Poise.

Στις αρχικές φάσεις αναδιάταξης του αρτηριακού τοιχώματος, τόσο σε απόκριση των αλλαγών της πίεσης του αίματος όσο και της ροής του, μεταβάλλεται ο βασικός τόνος των VSMCs.

4.8.3. ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΝΟΥΣΩΝ ΤΑΣΕΩΝ

Κατά την αρτηριακή αναδιάταξη συνήθως αλλάζουν και οι παραμένουσες τάσεις [118, 121, 166]. Το άνοιγμα είναι γνωστό ότι αλλάζει λόγω ηλικίας και υπέρτασης [7, 136, 142, 167, 168]. Η αλλαγή του ανοίγματος, στην περίπτωση της υπέρτασης, θεωρείται ότι έχει ως σκοπό την αναπροσαρμογή των παραμενουσών τάσεων του τοιχώματος, ώστε οι ενδοτοιχωματικές παραμορφώσεις και τάσεις να εξομαλυνθούν και στις νέες αυξημένες πιέσεις λειτουργίας (Σχήμα 4.8/3). Κατά τη διάρκεια των



Σχήμα 4.8/3: Διαμόρφωση της γωνίας ανοίγματος της αορτής αρουραίου δείχνει την εξέλιξη των παραμενουσών τάσεων έπειτα από χειρουργική επέμβαση, που οδήγησε σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

πρώτων ημερών μετά την εκδήλωση της ξαφνικής υπέρτασης, το άνοιγμα αυξάνεται. Καθώς το πάχος του αρτηριακού τοιχώματος σταδιακά αυξάνεται, στις εβδομάδες που ακολουθούν, το άνοιγμα μειώνεται ξανά [167]. Η αλλαγή του ανοίγματος πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα του διαφορετικού ρυθμού αναδιάταξης των διάφορων χιτώνων του τοιχώματος. Η υπερτροφία των VSMCs και η σύνθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας στο εξωτερικό μέρος του τοιχώματος αρχικά υπερβαίνει την ανάπτυξη στο εσωτερικό μέρος του τοιχώματος. Η κατανομή των τάσεων και η κατάσταση των μηδενικών τάσεων μεταβάλλονται σταδιακά. Σε μεταγενέστερες φάσεις, η κατανομή των τάσεων ευνοείται από την ανάπτυξη του εσωτερικού τοιχώματος και το άνοιγμα αποκαθίσταται στις φυσιολογικές του τιμές [135].

4.8.4. ΤΟΠΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ

Τόσο η αναδιάταξη λόγω πίεσης όσο και αυτή λόγω ροής είναι τοπικά φαινόμενα. Τοπικές αλλαγές της συνολικής ροής ή του προφίλ της ταχύτητας ροής μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στο αντίστοιχο τμήμα [137, 169]. Ομοίως, η τοιχωματική τάση μπορεί να μειωθεί τοπικά τυλίγοντας ή σταθεροποιώντας την αρτηρία με ένα υλικό [4, 170]. Το επιπλέον υλικό αναλαμβάνει μέρος της τάσης του τοιχώματος και το φυσικό αρτηριακό τοίχωμα γίνεται λεπτότερο στην περιοχή του περιβάλλοντος υλικού. Απόδειξη του τοπικού χαρακτήρα της αναδιάταξης υπάρχει στην περίπτωση της υπέρτασης. Η αυξημένη πίεση δεν είναι ομοιογενώς κατανομημένη ως προς το πάχος του τοιχώματος. Κάποια στρώματα της αρτηρίας υφίστανται πάχυνση λόγω της επιπλέον πίεσης που δέχονται [135].

5. ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΙΣΤΩΝ

5.1. IN VIVO

Το σημαντικότερο πλεονέκτημα των *in vivo* εμβιομηχανικών δοκιμασιών, εάν αυτές διενεργηθούν με προσοχή, είναι ότι τα αποτελέσματα που θα προκύψουν θα έχουν άμεση σχέση με τη φυσιολογία. Αυτό πιστοποιείται από το γεγονός ότι το ζώο ή ο άνθρωπος έχει παράξει τον ιστό στο φυσικό του περιβάλλον, παρέχοντας όλα τα θρεπτικά συστατικά και τα εμβιομηχανικά ερεθίσματα που απαιτούνται από τη φύση. Το αιμοφόρο αγγείο έχει λειτουργήσει σ' αυτό το περιβάλλον για κάποιο καιρό και άρα είναι πλήρως συνδεδεμένο με αυτό.

Όπως έχει αναφερθεί στις παραγράφους 3.1. και 3.2., τόσο ανθρώπινοι ιστοί όσο και ζωικά πρότυπα μελετώνται για την εξέταση των συνεπειών των παθολογικών καταστάσεων. Στην πρώτη περίπτωση, διενεργούνται μη-επεμβατικές εξετάσεις σε ζώντες ανθρώπους ή σχεδιάζονται μελέτες κατά τη νεκροψία [147, 149, 150]. Όσον αφορά στα ζωικά μοντέλα, σε αυτά μπορούν να αναπαράγονται τα συμπτώματα της παθολογίας. Στα εργαστηριακά ζώα μπορεί να υπάρχουν διάφορες γενετικές τάσεις, καθώς αυτά είτε έχουν εκτραφεί είτε έχουν γενετικά ρυθμισθεί ώστε να εκδηλώσουν τα επιθυμητά συμπτώματα. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι ο αυτογενώς υπερτασικός

ποντικός. Εναλλακτικά, διενεργούνται χειρουργικές επεμβάσεις σε, κατά τα άλλα, φυσιολογικά ζώα για να δημιουργηθούν κατάλληλες συνθήκες, ανάλογες με εκείνες της επιθυμητής παθολογίας.

Τα ζωικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη των διάφορων παραγόντων της αρτηριακής αναδιάταξης παρουσιάζουν δύο σημαντικά μειονεκτήματα. Πρώτον, η ακριβής αλλαγή κάποιου παραμέτρου, για παράδειγμα της πίεσης στην υπέρταση, είναι δύσκολο να ελεγχθεί. Με την πάροδο του χρόνου, το ζώο δεν θα αναδιατάξει μόνο το αγγείο, αλλά επίσης και άλλα μέρη του σώματός του σε μια προσπάθεια να αποκαταστήσει τη λειτουργία και των υπόλοιπων οργάνων που επηρεάζονται. Αυτό, αναμφισβήτητα, μπορεί να οδηγήσει σε επιπλέον διαφοροποιήσεις των υπό παρατήρηση παραμέτρων. Ίσως αποδειχθεί δύσκολος ο διαχωρισμός μεταξύ των διάφορων ερεθισμάτων (φυσιολογικών, ορμονικών, διαιτητικών, κ.λπ.) κατά την κρίση για την επιρροή της κάθε παραμέτρου στο αγγείο. Το δεύτερο μεγάλο μειονέκτημα είναι ότι είναι πολύ δύσκολο να μελετηθεί *in vivo* η χρονική εξέλιξη της αρτηριακής αναδιάταξης στο ίδιο ζώο. Συχνά, η μηχανική δοκιμασία περιλαμβάνει απόσπαση του ιστού από το σώμα και κατά συνέπεια ευθανασία. Αυτό σημαίνει πως είναι δυνατό να ληφθούν μετρήσεις στην ίδια αρτηρία μόνο μία φορά, στο τέλος του πειράματος. Άρα, η μελέτη της χρονικής εξέλιξης συχνά απαιτεί την ευθανασία πολλών ζώων σε διαφορετικούς μετεγχειρητικούς χρόνους.

5.2. ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΟΡΓΑΝΩΝ

Για να ξεπεραστούν οι περιορισμοί των *in vivo* μελετών, έχουν γίνει προσπάθειες να κρατηθούν ζωντανές και υπό λειτουργία οι αρτηρίες έξω από τα ζωντανά σώματα [171-174]. Ο τύπος του συστήματος που απαιτείται για να επιτευχθεί αυτό καλείται σύστημα καλλιέργειας οργάνων ή *ex vivo* υποστηρικτικό σύστημα. Τα συστήματα αυτά επιτρέπουν τον ακριβή έλεγχο του αιμοδυναμικού περιβάλλοντος και έχουν τη δυνατότητα να δημιουργούν ακραίες συνθήκες, που δεν είναι δυνατό να επιτευχθούν στις *in vivo* μελέτες. Σε ένα ανοικτό σύστημα, παρατηρούνται πολλές παράμετροι συνεχώς και μετρήσεις, που δεν επηρεάζουν την αναδιάταξη, μπορούν να παρθούν οποτεδήποτε είναι επιθυμητό. Σε αντίθεση με τις καλλιέργειες κυττάρων σε παράλληλες πλάκες ή κυλινδρικούς σωλήνες [175, 176], στις καλλιέργειες οργάνων τα EK και τα VSMCs επίσης καλλιεργούνται όντας ενσωματωμένα στη φυσιολογική τους μήτρα. Συνεπώς, στις εν λόγω καλλιέργειες, οι αντιδράσεις των κυττάρων στο επιβαλλόμενο περιβάλλον αναμένεται να είναι περισσότερο φυσιολογικές σε σχέση με αυτές των απομονωμένων κυττάρων.

Στα συστήματα καλλιέργειας οργάνων, το αίμα αντικαθίσταται από υγρό θρεπτικό μέσο. Η σύνθεση αυτού του μέσου είναι καίριας σημασίας, καθώς η παρουσία ή η απουσία θρεπτικών συστατικών, ορμονών, διαλυτών αερίων και άλλων βιοχημικών μπορούν να επηρεάσουν τη βιωσιμότητα και τη λειτουργία των κυττάρων. Επιπλέον, το ανοσοποιητικό σύστημα των ζώων δεν είναι πλέον διαθέσιμο για να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις και γι' αυτό παρίσταται η ανάγκη προσθήκης στο μέσο αντιβιοτικών και αντιμυκητιακών. Τέτοιες δυσκολίες επιβάλλουν όρια στο χρονικό διάστημα που μια αρτηρία μπορεί με επιτυχία να κρατηθεί ζωντανή και να λειτουργήσει *ex vivo*.

Το γενικότερο συμπέρασμα είναι ότι τα συστήματα καλλιέργειας οργάνων για τις αρτηρίες είναι ακόμη δύσκολο να ελεγχθούν και φαίνεται να θέτουν σημαντικούς περιορισμούς στην εμβιομηχανική αναδιάταξη παρά τα πλεονεκτήματά τους. Παρόλα αυτά, για τη μελέτη της αλληλεπίδρασης των ΕΚ και VSMCs σε ένα απολύτως αιμοδυναμικά ελεγχόμενο περιβάλλον, οι καλλιέργειες οργάνων είναι μια σωστή επιλογή και μια καλή εναλλακτική των *in vivo* τεχνικών.

6. ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Υπάρχει μεγάλος αριθμός μεθόδων που είναι σήμερα διαθέσιμες για τη μέτρηση των μηχανικών ιδιοτήτων του αρτηριακού τοιχώματος [129, 131]. Κάποιες μέθοδοι, όπως οι τεχνικές που βασίζονται στους υπερήχους ή στο MRI, δίνουν τη δυνατότητα οι μετρήσεις να γίνονται *in vivo*. Καθώς το αρτηριακό τοίχωμα αποτυπώνεται μέσω των υπερήχων, η πίεση μετράται ταυτόχρονα [177]. Από αυτές τις καταγραφές μπορούμε να τυπώσουμε καμπύλες πίεσης-διαμέτρου στο εύρος των φυσιολογικών πιέσεων του αντικειμένου της εξέτασης. Οι *in vivo* έρευνες έχουν το πλεονέκτημα της παροχής δεδομένων στο περιβάλλον που λειτουργεί φυσιολογικά η αρτηρία. Όμως, οι μετρήσεις σε ζωντανούς οργανισμούς έχουν αρκετά μειονεκτήματα: η αξονική παραμόρφωση των ιστών δεν μπορεί να μεταβληθεί, το εύρος πίεσης περιορίζεται στις πιέσεις της καρδιάς, η χορήγηση φαρμάκων για την τροποποίηση της κατάστασης σύσπασης των VSMCs είναι περιορισμένη [178] και οι παραμένουσες τάσεις δεν μπορούν να εκτιμηθούν. Εάν όμως κάποιος προτίθεται να ευθανατώσει το ζωικό πρότυπο, κάποιος περιορισμοί μπορεί να ξεπεραστούν. Οι πιέσεις μπορούν να λάβουν ακραίες τιμές με τη χρήση αντλιών και η αρτηρία μπορεί να εξαιρεθεί για περαιτέρω αναλύσεις, όπως τον υπολογισμό του ανοίγματος.

Οι *ex vivo* δοκιμασίες επιτρέπουν τόσο την αλλαγή της αξονικής παραμόρφωσης όσο και τη μέτρηση των μη ομογενών αρτηριακών ιδιοτήτων. Ακόμη, η χορήγηση φαρμάκων δεν επηρεάζεται πλέον από τα ρυθμιστικά συστήματα των ζωντανών οργανισμών. Το βασικό μειονέκτημα των *ex vivo* μετρήσεων είναι η απώλεια του περιβάλλοντος ιστού, που εν μέρει στηρίζει τη λειτουργία της αρτηρίας και βοηθά στη διατήρηση της φυσιολογικής γεωμετρίας. Το γεγονός αυτό δεν πρέπει να λησμονείται όταν συζητείται η φυσιολογική σημασία των μετρήσεων.

Στις *ex vivo* εμβιομηχανικές μετρήσεις, αναλόγως των πειραματικών συσκευών, είτε η παραμόρφωση παραμένει σταθερή και μετράται η δύναμη είτε αντίστροφα. Πιθανώς, η πιο κατάλληλη μέθοδος για τη μέτρηση των ιδιοτήτων των αρτηριών είναι η δοκιμασία πλήρωσης σωληνοειδών δοκιμίων [179-181]. Η αρτηρία εξαιρείται από τον οργανισμό, προσαρμόζεται στις σωληνοειδείς αρπάγες της συσκευής, επιμηκύνεται στο επιθυμητό αξονικό μήκος και έπειτα της ασκούνται διάφορες ενδοαυλικές πιέσεις, ενώ η διάμετρος του αυλού ή η εξωτερική διάμετρος ή και οι δύο καταγράφονται. Η διαδικασία μπορεί να επαναληφθεί για διαφορετικές αξονικές επιμηκύνσεις. Εάν η αξονική δύναμη, που απαιτείται για να διατηρηθεί η αρτηρία σε σταθερή επιμήκυνση, επίσης καταγράφεται, τότε το αρτηριακό τοίχωμα μπορεί να περιγραφεί ως ορθότροπο υλικό με κυλινδρική μορφή. Καθώς η αρτηρία διατηρείται

σε επιμηκυμένη κυλινδρική μορφή, όμοια με την in vivo κατάσταση, μπορεί κανείς να λάβει φυσιολογικές συσχετίσεις.

Η προσθήκη των αγγειοδιασταλών ή αγγειοσυσπαστών μπορεί να προκαλέσει μετρήσιμες αλλαγές στη διάμετρο του αγγείου. Έτσι, επιτρέπεται η μελέτη των VSMCs και της επιρροής του στην εμβιομηχανική του αρτηριακού τοιχώματος. Παραδείγματος χάρη, τα εν λόγω φάρμακα χρησιμοποιούνται για να προκαλέσουν ολοκληρωτική χαλάρωση ή σύσπασση των VSMCs.

Φυσικά, στις ex vivo εμβιομηχανικές δοκιμασίες, πολυάριθμες λεπτομέρειες πρέπει να προσμετρούνται, όπως το φυσιολογικό λουτρό στο οποίο εμβαπτίζεται η αρτηρία κατά τη διάρκεια των μετρήσεων, η θερμοκρασία του αγγείου, ο ρυθμός με τον οποίο η πλήρωση και/ή η αξονική έκταση λαμβάνουν χώρα, κ.λπ. Όλες αυτές οι επιπλέον παράμετροι πρέπει να κυμαίνονται εντός φυσιολογικών ορίων, ώστε τα πειράματα να δώσουν αντιπροσωπευτικά αποτελέσματα.

7. ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΣ

7.1. ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 24 αρσενικοί χοίροι Large White x Landrace σωματικού βάρους 95 ± 3 kg. Η έναρξη της μελέτης οριοθετήθηκε με την τυχαιοποίηση των 24 χοίρων σε 3 ισάριθμες πειραματικές ομάδες των 8 ζώων, που ευθανατώθηκαν τη 2η, 4η και 12η εβδομάδα από την επέμβαση. Η επιλογή του ζωικού αυτού πρότυπου έγινε λόγω της αναλογίας που παρουσιάζει σε σχέση με τον άνθρωπο στην αγγειακή ανατομία και φυσιολογία, και το μέγεθος των αγγείων. Κατά το χρόνο παραμονής των ζωικών προτύπων στη Μονάδα Ζωικών Προτύπων του Κέντρου Πειραματικής Χειρουργικής του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών, αυτά είχαν ελεύθερη πρόσβαση σε τροφή και νερό (ad libitum), ενώ οι συνθήκες περιβάλλοντος ήταν ελεγχόμενες και σταθερές. Ειδικότερα, υπήρχε 12 ώρες φως (300 lux 1 μέτρο πάνω από το δάπεδο) και 12 ώρες σκοτάδι μέσω κατάλληλου χρονοδιακόπτη. Η θερμοκρασία του δωματίου ήταν σταθερά ρυθμισμένη στους $22 \pm 2^\circ\text{C}$ και η σχετική υγρασία στο $55 \pm 5\%$. Η πίεση του δωματίου ήταν αρνητική σταθερή στη μονάδα 0,6 Pascal.

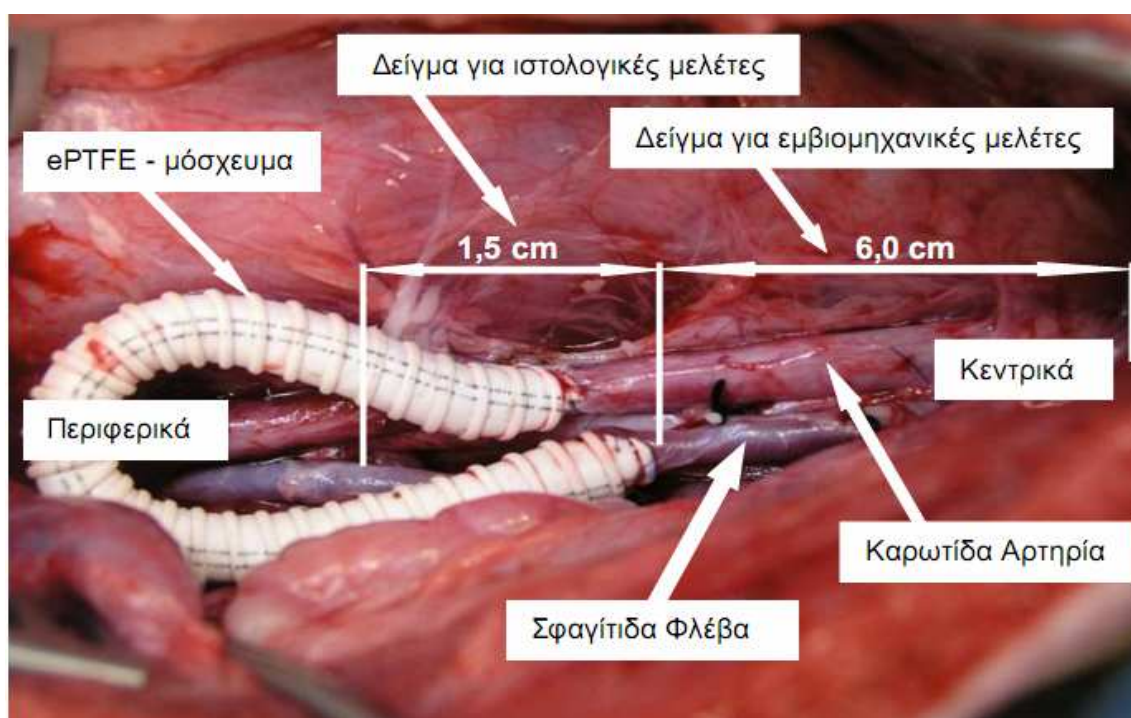
Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών και από την Κτηνιατρική Υπηρεσία της Νομαρχίας Αθηνών και εκδόθηκε η υπ' αριθμόν Κ/8818 άδεια εκτέλεσης πειραμάτων. Η πειραματική μελέτη καθώς και όλες οι εργαστηριακές αναλύσεις έλαβαν χώρα στο Κέντρο Πειραματικής Χειρουργικής και το Κέντρο Ανοσολογίας και Μεταμοσχεύσεων του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών.

7.2. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Έξι ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση, στα ζωικά πρότυπα άρχισαν να χορηγούνται ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δόση 100 mg/ημέρα (Salospir Unipharm),

75 mg/ημέρα κλοπιδογρέλη (Plavix Sanofi Aventis), και 25 mg/ημέρα διγοξίνη (Digoxin Sandoz) μέχρι και την ευθανασία τους, ενώ η χορήγηση του τελευταίου σταματούσε οκτώ ημέρες μετά την επέμβαση. Το προηγούμενο της χειρουργικής επέμβασης βράδυ, τα ζωικά πρότυπα έλαβαν τροφή και τριάντα λεπτά πριν από τη χορήγηση αναισθησίας χορηγήθηκε ενδομυϊκά προνάρκωση. Δεκαπέντε λεπτά αργότερα χορηγήθηκε ενδοφλέβια η αναισθησία. Κατά τη διάρκεια της χορήγησης της αναισθησίας, η πίεση του αίματος ελεγχόταν μη επεμβατικά ανά τρία λεπτά. Για τον έλεγχο της καρδιακής λειτουργίας το ζωικό πρότυπο είχε συνδεθεί με συσκευή (Dash2000 Pro, GE, USA) και με ανάλογα ηλεκτρόδια. Η χορήγηση αναισθητικού συνεχίστηκε με ειδική συσκευή (MDS Matrix; Orchard Park, NY, USA) και τα ζωικά πρότυπα μετά τη διασωλήνωσή τους συνδέθηκαν με αναπνευστήρα όγκου (Hallowell EMC, Model 2000, Pittsfield, MA, USA).

Υπό άσηπτες συνθήκες, έγινε επιμήκης τομή κατά τη μέση γραμμή του τραχήλου με την οποία αποκαλύφθηκαν και παρασκευάστηκαν η δεξιά κοινή καρωτίδα και η ομόπλευρη έσω σφαγίτιδα. Για την αποφυγή αγγειοσπασμού τοποθετήθηκε επάνω στο αγγείο γάζα διαποτισμένη με παπαβερίνη (5 mg/ml). Πριν από τους χειρισμούς στα αγγεία χορηγήθηκε ηπαρίνη (iv, 200 IU/kg). Η αρτηρία αποκλείστηκε μεταξύ δύο ατραυματικών λαβίδων και έγινε αρτηριοτομή μήκους 8 mm. Μόσχευμα ePTFE διαμέτρου 6 mm και μήκους 10 cm (Advanta VS; Atrium Medical Corp, Hudson, NH, USA) ενισχυμένο με δακτυλίους αναστομώθηκε τελικοπλάγια με την καρωτίδα δεξιά και με την έσω σφαγίτιδα αριστερά με τη χρησιμοποίηση συνεχούς ραφής και ράμματος 6,0 προπυλενίου (prolene). Η γωνία του μοσχεύματος με την καρωτίδα ήταν 45 μοίρες (Σχήμα 7.2./1).

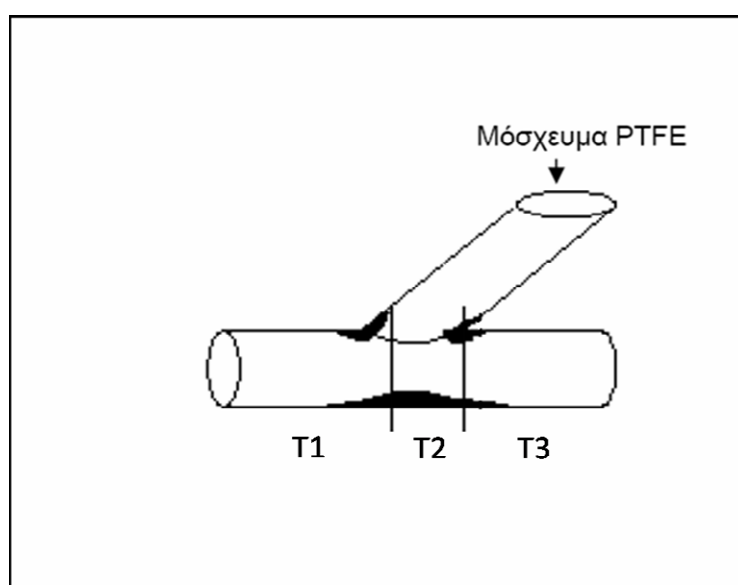


Σχήμα 7.2/1: Φωτογραφία κατά τη χειρουργική διαδικασία, όπου διακρίνεται η αρτηριοφλεβική επικοινωνία του ePTFE μοσχεύματος με την έσω σφαγίτιδα και την κοινή καρωτίδα του ζωικού προτύπου.

7.3. ΛΗΨΗ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

Η ευθανασία των ζωικών προτύπων έγινε με χορήγηση πεντοβαρβιτάλης (pentobarbital, Dolethal, Vetoquinol). Οι κοινές καρωτίδες αμφόπλευρα καθώς και οι έσω σφαγίτιδες και το μόσχευμα παρασκευάστηκαν με εξαιρετική προσοχή και αφαιρέθηκαν. Τα αγγεία με το μόσχευμα μετά την αφαίρεσή τους τοποθετήθηκαν σε φυσιολογικό ορό θερμοκρασίας δωματίου. Στη συνέχεια, το τμήμα της αναστόμωσης του μοσχεύματος με την έσω σφαγίτιδα αριστερά διαιρέθηκε σε τρία ίσα τμήματα -0,5 cm στην εγγύς περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (T1), 0,5 cm κεντρικά της επικοινωνίας (T2) και 0,5 cm στην άπω περιοχή της επικοινωνίας (T3)(Σχήμα 7.2/2).

Ακολούθως, τα τρία αυτά τμήματα εμβαπτίστηκαν σε διάλυμα φορμαλδεΐδης (10%) για 24 ώρες και σε διάλυμα αιθανόλης 70% για 24-48 ώρες. Κατόπιν, τα ιστοικά τμήματα μονιμοποιήθηκαν σε έγκλειστο παραφίνης κατάλληλα επεξεργασμένο, ώστε να μπορούν να ληφθούν τομές σε μικροτόμο για τις ιστολογικές αναλύσεις. Ομοίως με την αναστομωμένη σφαγίτιδα, εργαστήκαμε κατά τη λήψη της αναστομωμένης καρωτίδας, και της ετερόπλευρης σφαγίτιδας και καρωτίδας, που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου της παρούσας μελέτης.



Σχήμα 7.2/2 : Σχηματική παράσταση της φλεβικής αναστόμωσης. **T1:** τομή 0.5 cm στην εγγύς περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας, **T2:** τομή κεντρικά της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας, **T3:** τομή 0.5 cm στην άπω περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας

7.4. ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΓΙΑ ΙΣΤΟΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα ιστολογικά παρασκευάσματα εμβαπτίστηκαν σε διάλυμα φορμαλδεΐδης (10%) για 24 ώρες, εμβαπτίστηκαν σε διάλυμα αιθανόλης 70% για 24 έως 48 ώρες και μονιμοποιήθηκαν σε έγκλειστα παραφίνης κατάλληλα επεξεργασμένα, ώστε να

μπορούν να ληφθούν τομές σε μικροτόμο. Κατόπιν, λήφθηκαν σειριακές ιστολογικές εγκάρσιες τομές πάχους 5 μm από το κάθε παρασκεύασμα με χρήση μικροτόμου (Leica RM 2125; Leica, Nussloch, Germany). Τοποθετήθηκαν τρεις τομές ανά αντικειμενοφόρο πλάκα για την περαιτέρω επεξεργασία τους και συγκεκριμένα για τις τρεις χρώσεις – αιματοξυλίνη/ηωσίνη, orcein και micro-Sirius red. Με τη μέθοδο αυτή λήφθηκαν εγκάρσιες σειριακές τομές από ολόκληρο το ιστολογικό τμήμα ανά τοπογραφική περιοχή.

7.5. ΧΡΩΣΕΙΣ

7.5.1. ΧΡΩΣΗ ΑΙΜΑΤΟΞΥΛΙΝΗ-ΗΩΣΙΝΗ

Η χρώση της αιματοξυλίνης-ηωσίνης πραγματοποιήθηκε για τη μορφομετρική μελέτη της ινομυϊκής υπερπλασίας και των ιστομορφομετρικών αλλοιώσεων του αγγειακού τοιχώματος των αρτηριοφλεβικών μοσχευμάτων. Η μελέτη έλαβε χώρα σε όλα τα πειραματικά ιστολογικά παρασκευάσματα παραφίνης.

Η διαδικασία της χρώσης αυτής, συνοπτικά, έχει ως εξής: κατόπιν πεντάλεπτης θέρμανσης των αντικειμενοφόρων πλακών που έφεραν τις ιστολογικές τομές στους 60°C ακολουθεί αποπαραφινοποίηση-ενυδάτωση των τομών με διαδοχικό πέρασμα από ξυλόλη και εμβαπτίσεις των πλακών με τις τομές σε διαλύματα αιθανόλης σταδιακά μικρότερης συγκέντρωσης. Προκειμένου να απομακρυνθούν τα υδατικά διαλύματα από τις τομές πραγματοποιήθηκαν εκπλύσεις με τρεχούμενο νερό βρύσης, οι οποίες επαναλήφθηκαν και έπειτα από την εμβάπτιση σε διάλυμα αιματοξυλίνης. Ακολούθησε εμβάπτιση σε διάλυμα ηωσίνης (BDH) (1×1 λεπτό) και τρεις συνεχείς εκπλύσεις με τρεχούμενο νερό βρύσης. Οι τομές αφυδατώθηκαν έπειτα με διαδοχικές εμβαπτίσεις σε διαλύματα αιθανόλης σταδιακά αυξανόμενης συγκέντρωσης και ακολούθησαν εμβαπτίσεις σε ξυλόλη. Οι αντικειμενοφόροι πλάκες επικαλύφθηκαν τέλος με καλυπτρίδα με τη μεσολάβηση ειδικής γέλης και αποξηράνθηκαν σε ειδικό απαγωγό για 5 λεπτά.

7.5.2. ΧΡΩΣΗ ΟΡΣΕΪΝΗ

Προκειμένου να αναδειχθούν και προσδιορισθούν ποσοτικά οι ελαστικές ίνες του αγγειακού τοιχώματος των αρτηριοφλεβικών μοσχευμάτων σε όλα τα αγγειακά ιστολογικά παρασκευάσματα παραφίνης πραγματοποιήθηκε η χρώση της ορσεΐνης.

Το πρωτόκολλο που εφαρμόστηκε στην περίπτωση αυτή περιλαμβάνει 5λεπτη θέρμανση των αντικειμενοφόρων πλακών που έφεραν τις ιστολογικές τομές στους 60°C, αποπαραφινοποίηση-ενυδάτωση των τομών με διαδοχικό πέρασμα από ξυλόλη και εμβαπτίσεις των αντικειμενοφόρων πλακών σε διαλύματα αιθανόλης σταδιακά μικρότερης συγκέντρωσης, εμβάπτιση σε διάλυμα ορσεΐνης για 10 λεπτά στους 37 °C, έκπλυση με αιθανόλη 70%, αφυδάτωση με διαδοχικές εμβαπτίσεις σε διαλύματα αιθανόλης σταδιακά αυξανόμενης συγκέντρωσης, εμβαπτίσεις σε ξυλόλη και τέλος

επικόλληση των αντικειμενοφόρων πλακών με καλυπτρίδα με τη μεσολάβηση ειδικής γέλης και αποξηράνση των ιστολογικών τομών σε ειδικό απαγωγό για 5 λεπτά.

7.5.3. ΧΡΩΣΗ PICO-SIRIUS RED

Η χρώση pico-Sirius Red χρησιμοποιήθηκε για την ανάδειξη και τον ποσοτικό προσδιορισμό του κολλαγόνου στο τοίχωμα των αρτηριοφλεβικών μοσχευμάτων.

Ακολουθήθηκαν τα εξής βήματα: μετά από 5λεπτη θέρμανση των πλακών στους 60°C, οι τομές αποπαραφιντοποιήθηκαν-ενυδατώθηκαν με διαδοχικό πέρασμα από ξυλόλη και εμβάπτιση σε διαλύματα αιθανόλης σταδιακά μικρότερης συγκέντρωσης. Ακολούθησαν τρεις συνεχείς εκπλύσεις με τρεχούμενο νερό βρύσης με στόχο την απομάκρυνση των ως άνω υδατικών διαλυμάτων. Περαιτέρω, οι τομές εμβαπτίσθηκαν σε διάλυμα αιματοξυλίνης και εκπλύθηκαν με τρεχούμενο νερό βρύσης. Στο σημείο αυτό έγινε εμβάπτιση των πλακών σε διάλυμα pico-sirius red, η οποία και διήρκησε 60 λεπτά. Αμέσως μετά πραγματοποιήθηκαν εμβαπτίσεις σε οξικό H₂O, αφυδάτωση με διαδοχικές εμβαπτίσεις σε διαλύματα αιθανόλης και σε ξυλόλη. Τέλος, και σε αυτή τη χρώση οι αντικειμενοφόροι πλάκες με τις ιστολογικές τομές επικαλύφθηκαν με καλυπτρίδα μέσω ειδικής γέλης και αποξηράνθηκαν σε ειδικό απαγωγό για 5 λεπτά.

7.5.4. ΙΣΤΟΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για την παρατήρηση των ιστολογικών τομών χρησιμοποιήθηκε δίοφθαλμο οπτικό μικροσκόπιο φωτός Olympus CX31 (Hertfordshire, Olympus UK Ltd) σε μεγέθυνση 40x και 100x, ενώ όλες οι εικόνες λήφθηκαν με τη βοήθεια ψηφιακής κάμερας Olympus DP20, η οποία ήταν προσαρμοσμένη στο μικροσκόπιο. Μέσω ειδικού μετατροπέα που έφερε η κάμερα (U-TV0, 5xC-3, N1512100) και ήταν συνδεδεμένος σε ηλεκτρονικό υπολογιστή, κάθε εικόνα αποθηκευόταν ψηφιακά απευθείας σ'αυτόν. Για την αποθήκευση στον ηλεκτρονικό υπολογιστή και τη ψηφιακή επεξεργασία των εικόνων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Altras Soft Imaging System.

Σε ιστολογικές τομές βαμμένες με αιματοξυλίνη-ηωσίνη πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις του πάχους του έσω, μέσου και έξω χιτώνα, καθώς και του συνολικού αγγειακού τοιχώματος με χρήση ειδικού μικροπλακιδίου neubauer, με το οποίο έγινε η βαθμονόμηση των μετρήσεων. Ως πάχος του τοιχώματος θεωρήθηκε ο μέσος όρος δέκα μεμονωμένων μετρήσεων που ελήφθησαν σε δέκα οπτικά πεδία κατά μήκος της περιφέρειας του αγγείου. Τα εκατοστιαία ποσοστά ελαστίνης και κολλαγόνου των τριών χιτώνων μετρήθηκαν σε τομές βαμμένες με orcein και pico-Sirius red, σε μεγάλη εστίαση μέσω συστήματος υπολογιστικής μορφομετρίας Image-Pro Plus (Version 6.0; Media Cybernetics Inc, Silver Spring, MD, USA), και υπολογίστηκαν με βάση το συνολικό εμβαδόν του εκάστοτε χιτώνα στην περιοχή ενδιαφέροντος. Το εκατοστιαίο ποσοστό λείων μυϊκών κυττάρων υπολογίστηκε με βάση την υπόθεση ότι η θεμέλια ουσία καταλαμβάνει ελάχιστο μόνο τμήμα της συνολικής επιφάνειας του τοιχώματος, έτσι ώστε το εκατοστιαίο ποσοστό τους να ισούται με 100 - ποσοστό ελαστίνης - ποσοστό κολλαγόνου. Τα εκατοστιαία ποσοστά ελαστίνης, κολλαγόνου και λείων

μυϊκών κυττάρων για ολόκληρο το τοίχωμα του αγγείου υπολογίστηκαν με βάση τα εκατοστιαία ποσοστά στους τρεις χιτώνες και τα αντίστοιχα πάχη τους και με χρήση της παρακάτω σχέσης:

$$\text{ποσοστό συνολικού τοιχώματος(\%)} = \frac{\text{πάχος εσωΧ} \times \text{ποσοστό έσωΧ(\%)} + \text{πάχος ΜεΧ} \times \text{ποσοστό ΜεΧ(\%)} + \text{πάχος ΕξωΧ} \times \text{ποσοστό ΕξωΧ(\%)}}{\text{πάχος συνολικού τοιχώματος}} \% \quad (7.5.4.1)$$

όπου: ΕσωΧ: Έσω Χιτώνας

ΜεΧ: Μέσος Χιτώνας

ΕξωΧ: Έξω Χιτώνας

Για την ακριβέστερη παρακολούθηση και στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν τα στοιχεία του ποσοτικού προσδιορισμού σε τρεις σειριακές τομές από κάθε τοπογραφική περιοχή. Ο μέσος όρος των τιμών των εκατοστιαίων ποσοστών του κολλαγόνου, των ελαστικών ινών και των κυττάρων, και ο αριθμός των κυττάρων από όλες τις τομές αποτέλεσε το αποτέλεσμα για κάθε τοπογραφική περιοχή. Τοιουτοτρόπως, αξιολογήθηκαν συνολικά οι τομές από όλους τους χοίρους της κάθε ομάδας, ώστε να ενισχυθεί η ισχύς της στατιστικής ανάλυσης του πειράματος. Το έσω ελαστικό πέταλο του αρτηριακού τοιχώματος αποτέλεσε το όριο μεταξύ του έσω και του μέσου χιτώνα.

7.5.5. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με εφαρμογή της δοκιμασίας paired Student's t-test στο λογισμικό Origin Pro 8.0, ενώ έγινε σύγκριση στα τρία χρονικά σημεία (δύο, τέσσερις και δώδεκα εβδομάδες) σε κάθε τοπογραφική θέση του φλεβικού σκέλους της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (εγγύς (T1), κεντρική (T2) και άπω (T3) περιοχή), καθώς και σύγκριση των τριών θέσεων σε κάθε χρονικό διάστημα. Επιπρόσθετα, έλαβε χώρα η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων με την Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA). Σε όλες τις στατιστικές αναλύσεις το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ως μικρότερο του 0,05 ($p < 0,05$).

7.6. ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Αναφορικά με τους υπολογισμούς και τις αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν στην καρτίδα, απαραίτητη υπήρξε η συλλογή δεδομένων πίεσης, δύναμης και εξωτερικής ακτίνας του αγγείου.

7.6.1. ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ

Σημείωση: Θεωρούμε ότι ένα πείραμα έχει εκτελεστεί και τα δεδομένα του είναι αποθηκευμένα στο αρχείο <filename>.lvm

7.6.1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΣΤΟ ORIGIN

Τα δεδομένα εισήχθησαν βάσει της παρακάτω διαδικασίας:

Βήμα 1^ο: Άνοιγμα νέου φύλλου εργασίας (New → Worksheet → Ok). Έστω ότι το νέο φύλλο ονομάζεται worksheet

Βήμα 2^ο: Εισαγωγή δεδομένων: 1. Επιλογή το worksheet. 2. Εισαγωγή (import) δεδομένων (File → Import → Simple Single ASCII → <filename>.lvm → Open.

Βήμα 3^ο: Μετονομασία των κολόνων: 1. Δεξί κλικ στο τίτλο της κολώνας. 2. Κλικ στις ιδιότητες (properties). 3. Αλλαγή του πεδίου Column Name.

Βήμα 4^ο: Δημιουργία κολόνων για τη δύναμη, την πίεση και την ακτίνα εκφρασμένες στο σύστημα μονάδων SI με ονόματα έστω ForceNt, PressurePa και OuterRadiusM: 1. Δεξί κλικ στο κενό του φύλλου εργασίας. 2. Επιλογή Add New Column. 3. Αλλαγή του ονόματος, όπως στο 3^ο Βήμα. (Τα ονόματα εδώ είναι σημαντικά και πρέπει να είναι ακριβώς τα ίδια με αυτά που ορίστηκαν στο αρχείο για τον υπολογισμό της ευαισθησίας για να δουλέψει αυτή η συνάρτηση). 4. Δεξί κλικ στον τίτλο της κολώνας. 5. Κλικ στο Set Column Values. 6. Επιλογή της κολώνας με τα original δεδομένα από το drop down menu και κλικ στο Add Column. 7. Αλλαγή της φόρμουλας ώστε να μετατρέπει τις ποσότητες στο SI και επικύρωση με το Ok.

Σημείωση: $Force_{Nt} = 0.0098 \cdot col(Force_{gr})$,

$$Pressure_{Pa} = 133.332 \cdot col(Pressure_{mmHg}) , \quad Radius_m = 0.0005 \cdot col(Diameter_{mm}) .$$

Βήμα 5^ο: Δημιουργία κολόνων για τις πληροφορίες του Opening Angle, Outer Reference Radius, Inner Reference Radius και in vivo axial stretch ratio: 1. Δημιουργία νέας κολώνας. 2. Μετονομασία της κολώνας πάλι, έτσι ώστε το όνομα να συμφωνεί με αυτό που ορίστηκε στο πρόγραμμα υπολογισμού της ευαισθησίας. 3. Δεξί κλικ στον τίτλο της κολώνας. 4. Κλικ στο Set Column Values. 5. Ορισμός της τιμής της κάθε μεταβλητής και επικύρωση με το Ok.

7.6.1.2. ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ CURVE FITTING TOOL ΣΤΟ ORIGIN

Βήμα 1^ο: Προετοιμασία: 1. Προετοιμασία ενός φύλλου εργασίας όπως στο τμήμα 2.6.5.1. 2. Προετοιμασία του αρχείου ορισμού του SEF μαζί με τον ορισμό της Opening Angle και των Ακτινών Αναφοράς και μεταγλώττιση. 3. Άνοιγμα του Non Linear Curve Fitting Tool.

Βήμα 2^ο: Ρυθμίσεις του Curve Fitting Tool: Ορισμός των Dataset (Action → Dataset) και αντιστοίχιση των σειρών δεδομένων στις εξαρτημένες και ανεξάρτητες μεταβλητές.

Βήμα 3^ο: Δημιουργία γραφήματος με τα Dataset: 1. Κλείσιμο του Curve Fitting Tool. 2. Επιλογή του ενεργού Worksheet χωρίς επιλογή κάποιας κολώνας. 3. Άνοιγμα του εργαλείου δημιουργίας γραφημάτων: (Plot → Line). 4. Επιλογή των σειρών δεδομένων για X (Outer Radius) και Y (Force και Pressure) και κλικ στο Add. 5. Κλικ στο Ok.

Βήμα 4^ο: Εκτέλεση του ταιριάσματος: 1. Άνοιγμα του Curve Fitting Tool. 2. Επιλογή αρχικών συνθηκών. (Action → Fit) και εισαγωγή τιμών για τις αρχικές παραμέτρους του μοντέλου. 3. Εκτέλεση της διαδικασίας με κλικ στο Iter.

8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

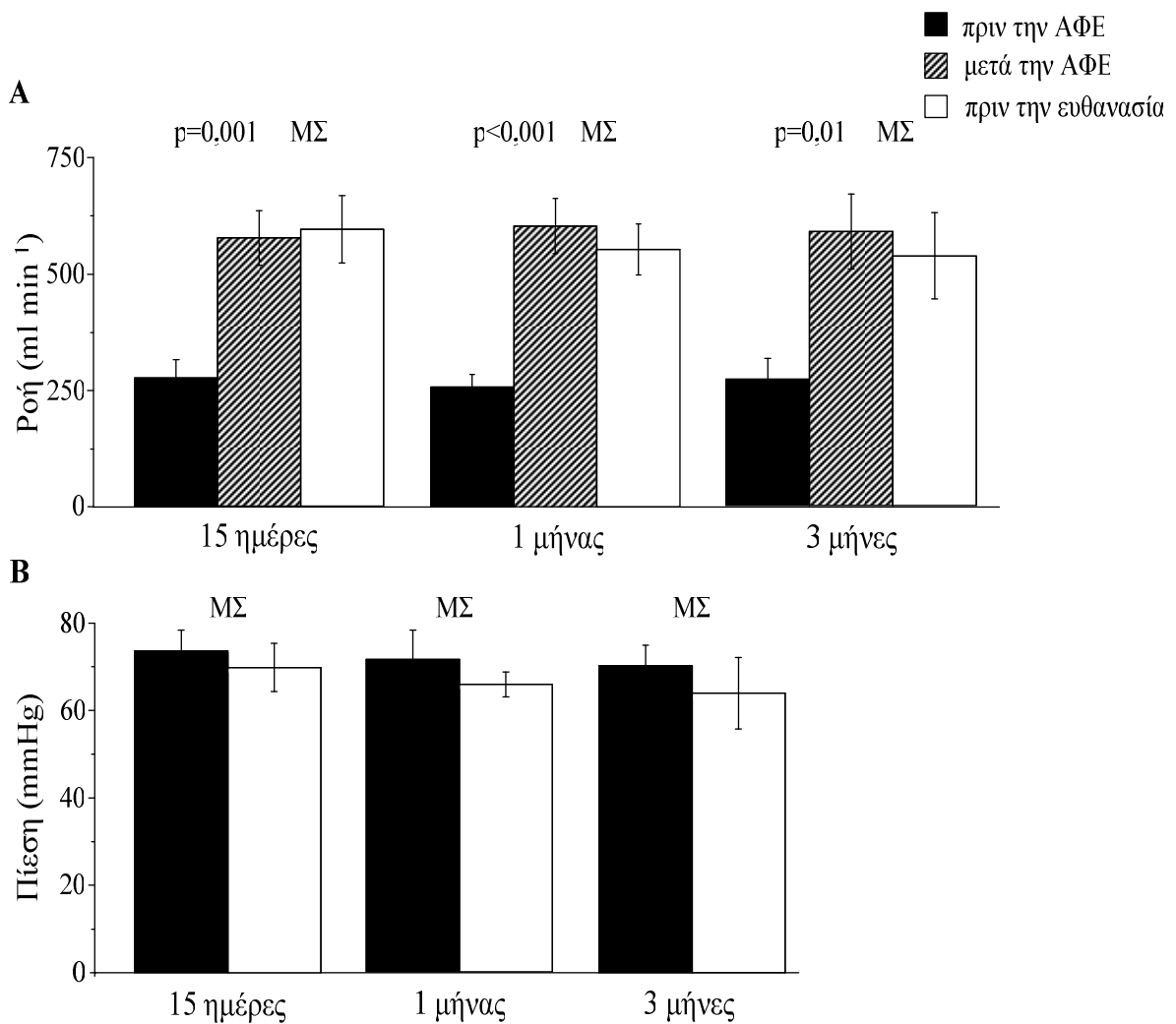
8.1. ΖΩΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΚΑΙ IN VIVO ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ

Μελετήθηκαν 24 χοίροι, που τυχαιοποιήθηκαν σε 3 πειραματικές ομάδες των 8 ζώων η καθεμία. Τα πειραματόζωα ευθανατώθηκαν με τη συμπλήρωση της 2ης, 4ης και 12ης εβδομάδας από τη χειρουργική επέμβαση. Το κάθε δείγμα διαιρέθηκε σε 3 ίσα τμήματα, όπως αναφέρθηκε στην ενότητα 7.1. «Ζωικά Πρότυπα», κατά τοπογραφική περιοχή και συγκεκριμένα στην εγγύς περιοχή, κεντρικά και στην άπω περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας. Έτσι, σε κάθε ομάδα της εγγύς περιοχής της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας υπήρχαν 8 δείγματα των 2 εβδομάδων, 8 δείγματα των 4 εβδομάδων και 8 δείγματα των 12 εβδομάδων, συνολικά δηλαδή η ομάδα της εγγύς περιοχής της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας αποτελούταν από 24 δείγματα. Οι ομάδες στο κέντρο και στην άπω περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας αποτελούνταν ομοίως από 24 δείγματα η καθεμία. Ελήφθησαν λοιπόν 72 παθολογικά δείγματα για το κάθε υπό μελέτη αγγείο (έσω σφαγίτιδα φλέβα και κοινή καρωτίδα αρτηρία), στο σύνολο 144 δείγματα. Αντίστοιχος διαχωρισμός πραγματοποιήθηκε και στα ετερόπλευρα αγγεία των πειραματόζωων, που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

8.1.1. ΚΑΡΩΤΙΔΑ

Από τα 24 μόσχευματα που εμφυτεύτηκαν, 2 στην ομάδα των 15 ημερών και του 1 μήνα απόφραχθηκαν στην πλευρά της φλεβικής αναστομωσης. Τα ζώα στα οποία το μόσχευμα δε λειτουργούσε αποκλείστηκαν από τις περαιτέρω αναλύσεις.

Η ροή του αίματος στην καρωτίδα κεντρικά της αναστόμωσης αυξήθηκε μετά τη δημιουργία της ΑΦΕ και διατηρήθηκε σημαντικά αυξημένη μετά από 15 ημέρες, 1 και 3 μήνες (Σχήμα 8.1/1). Η δημιουργία της ΑΦΕ δεν είχε καμία επίδραση στην αιματική ροή της ετερόπλευρης αρτηρίας μέχρι τη ευθανασία. Στο ίδιο σκέλος της αναστομωμένης καρωτίδας η αρτηριακή πίεση δεν επηρεάστηκε από τη δημιουργία της ΑΦΕ, καθώς καταγράφηκε μόνο μικρή πτώση της πίεσης η οποία διατηρήθηκε μέχρι την ευθανασία.



Σχήμα 8.1/1: In vivo αιμοδυναμικές καταγραφές στις αναστομωμένες καρωτίδες πριν και μετά από τη δημιουργία της ΑΦΕ και πριν από την ευθανασία. (Α) Η μέση ροή διπλασιάστηκε αμέσως μετά τη δημιουργία της ΑΦΕ, αλλά δεν αυξήθηκε περαιτέρω μέχρι την ευθανασία (15 ημέρες: $275,0 \pm 38,8$ έναντι $575,0 \pm 58,3$ ml min^{-1} $p=0,001$ και $575,0 \pm 58,3$ έναντι $593,1 \pm 72,5$ ml min^{-1} $p=0,8$, 1 μήνας: $257,2 \pm 27,7$ έναντι $598,1 \pm 56,2$ ml min^{-1} , $p<0,001$ και $598,1 \pm 56,2$ έναντι $553,9 \pm 54,8$ ml min^{-1} , $p=0,6$, 3 μήνες: $271,4 \pm 44,5$ έναντι $589,3 \pm 80,5$ ml min^{-1} , $p=0,01$ και $589,3 \pm 80,5$ έναντι $536,7 \pm 93,3$ ml min^{-1} , $p=0,7$). (Β) Η μέση πίεση δεν ήταν διαφορετική στις 15 ημέρες ($73,3 \pm 4,2$ έναντι $69,3 \pm 5,6$ mmHg $p=0,5$), στον 1 μήνα ($71,9 \pm 6,9$ έναντι $65,6 \pm 2,7$ mmHg , $p=0,4$) και στους 3 μήνες ($70,9 \pm 5,0$ έναντι $63,8 \pm 8,3$ mmHg , $p=0,5$) μετά τη δημιουργία της ΑΦΕ.

8.1.2. ΣΦΑΓΙΤΙΔΑ

Από τα 24 μοσχεύματα που εμφυτεύτηκαν, 2 στην ομάδα των 2 και 4 εβδομάδων και 4 στην ομάδα των 12 εβδομάδων αποφράχθηκαν λόγω σχηματισμού θρόμβου και υπερβολικής υπερπλασίας του έσω χιτώνα. Τα ζώα με μη λειτουργούντα μοσχεύματα αποκλείστηκαν από περαιτέρω μελέτη. Η εκτενής δημιουργία πέριξ ιστού ήταν εμφανής γύρω από το μόσχευμα σε όλα τα ζώα που μελετήθηκαν. Το σωματικό βάρος κατά την ευθανασία δεν διέφερε μεταξύ των ζωικών ομάδων των 2, 4 και 12 εβδομάδων (75 ± 4 έναντι 70 ± 2 έναντι 70 ± 2 kg , $p=0,4$).

	2 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ		4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ		12 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	
	Πίεση(mmHg)	Ροή(ml/min)	Πίεση(mmHg)	Ροή(ml/min)	Πίεση(mmHg)	Ροή(ml/min)
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ	3,5±0,6	138,0±29,1	3,3±0,7	114,3±17,6	3,6±0,8	110,6±27,3
ΑΜΕΣΩΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΦΕ	8,0±1,4*	443,9±68,7*	8,3±1,5*	431,9±82,5*	8,3±1,9*	399,0±63,0*
ΕΥΘΑΝΑΣΙΑ	7,0±1,2*	400,4±66,2*	6,8±1,5*	363,1±41,3*	6,1±2,2*	330,5±45,6*

Πίνακας 8.1/1: In vivo μετρήσεις στις αναστομωμένες σφαγίτιδες φλέβες των τριών ζωικών ομάδων πριν τη δημιουργία της ΑΦΕ (Φυσιολογική) αμέσως μετά τη δημιουργία της ΑΦΕ και πριν τον τερματισμό της μελέτης (Ευθανασία). Οι τιμές είναι εκφρασμένες ως Μέσος Όρος ± Τυπικό Σφάλμα του Μέσου Όρου. * = $p < 0.05$ έναντι της Φυσιολογικής (Tukey post-hoc δοκιμή μετά από τη δοκιμασία ANOVA).

8.2. ΙΣΤΟΜΟΡΦΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΣΚΕΛΟΥΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΙΚΗΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

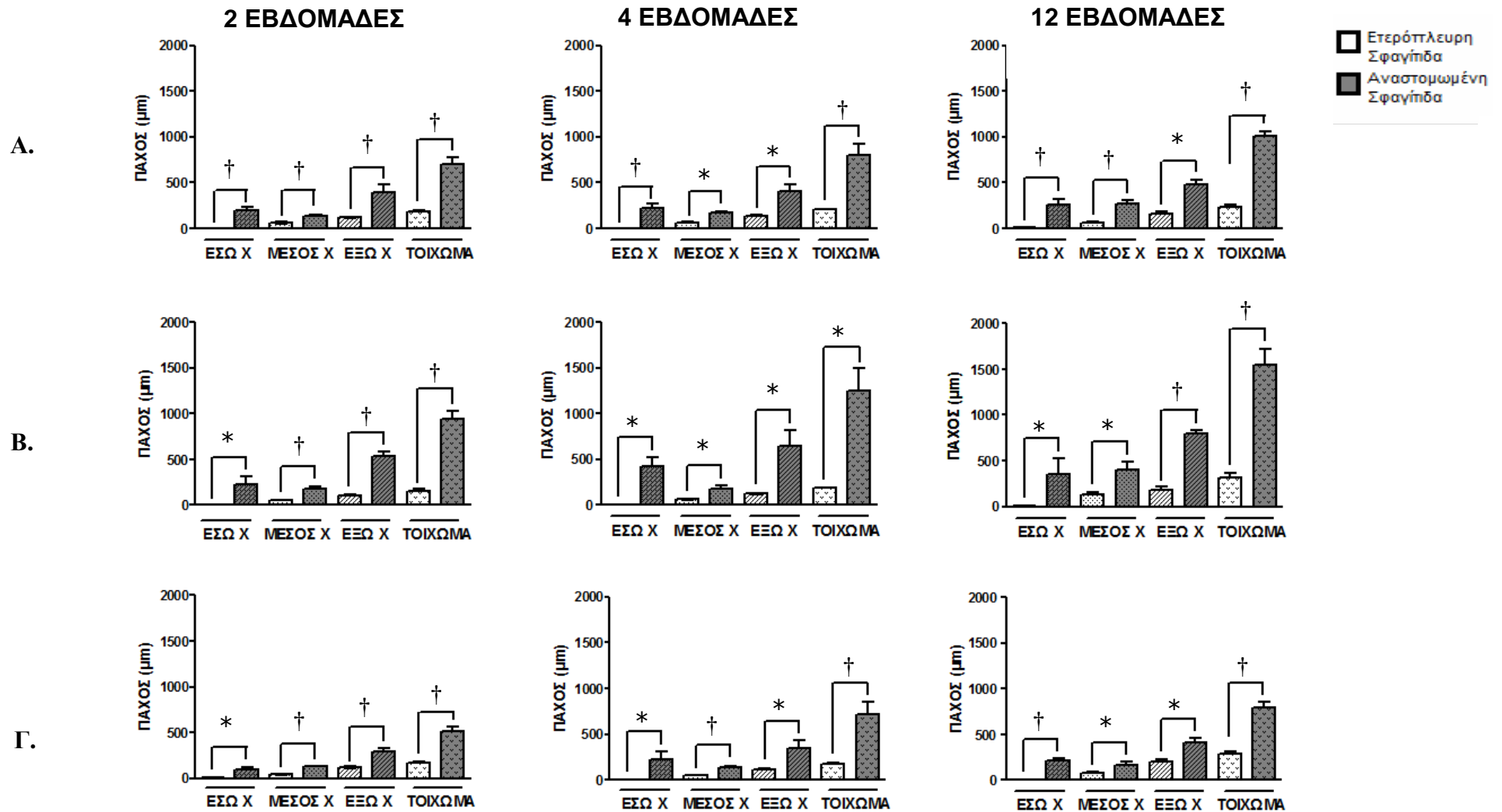
8.2.1. ΠΑΧΟΣ ΕΣΩ, ΜΕΣΟΥ ΚΑΙ ΕΞΩ ΧΙΤΩΝΑ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

Αφού έγινε η χρώση αιματοξυλίνη-ηωσίνη σε όλες τις ιστολογικές τομές των 3 τοπογραφικών περιοχών (εγγύς, κεντρική και άπω περιοχή) του φλεβικού σκέλους της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας και της ετερόπλευρης σφαγίτιδας, στις 3 ομάδες ζωικών προτύπων των 2, 4 και 12 εβδομάδων, πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις του πάχους του έσω, μέσου και έξω χιτώνα, καθώς και του συνολικού τοιχώματος. Παρατηρήθηκε αύξηση τόσο των 3 χιτώνων όσο και του συνολικού τοιχώματος της αναστομωμένης έναντι της ετερόπλευρης σφαγίτιδας. Τα αποτελέσματα παρατίθενται αναλυτικά στον Πίνακα 8.2./1 και στα Σχήματα 8.2/1, 8.2/2 και 8.2/3. Υπενθυμίζεται ότι πραγματοποιήθηκαν μεμονωμένες μετρήσεις σε 10 αντιπροσωπευτικά οπτικά πεδία στους 3 χιτώνες του αγγείου χωριστά και στο συνολικό τοίχωμα ανά δείγμα. Συμπερασματικά, κατά τον υπολογισμό του πάχους σημειώθηκε στατιστικά σημαντική αύξησή του στην αναστομωμένη σφαγίτιδα στον έσω, μέσο και έξω χιτώνα, καθώς και στο συνολικό τοίχωμα στις 3 τοπογραφικές περιοχές και στα 3 χρονικά σημεία (Σχήμα 8.2/1). Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά τη χρονική εξέλιξη της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του πάχους μόνο του μέσου χιτώνα του φλεβικού τοιχώματος από τις 2 στις 4 και κατόπιν στις 12 εβδομάδες στην εγγύς περιοχή και κεντρικά της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (Σχήμα 8.2./1).

		Ετερόπλευρη σφαγίτιδα (μm)		Αναστομωμένη σφαγίτιδα (μm)	
Εγγύς περιοχή	2 εβδομάδες	ΕσΧ	3,476 ± 0,156	177,273 ± 33,837	†
		ΜΧ	63,439 ± 7,402	139,242 ± 15,492	†,‡,•
		ΕξΧ	122,579 ± 6,103	389,489 ± 91,612	†,•
		ΣΤ	189,494 ± 3,425	707,353 ± 81,922	†,•
	4 εβδομάδες	ΕσΧ	3,267 ± 0,128	226,563 ± 43,729	†
		ΜΧ	63,967 ± 4,422	167,446 ± 15,162	*
		ΕξΧ	138,188 ± 5,987	407,319 ± 79,079	*
		ΣΤ	205,421 ± 8,559	801,327 ± 21,670	†
	12 εβδομάδες	ΕσΧ	6,847 ± 1,453	264,498 ± 54,414	*
		ΜΧ	67,813 ± 8,093	276,143 ± 42,200	*
		ΕξΧ	159,500±20,649	78,466 ± 54,854	*,•
		ΣΤ	234,160 ±20,457	1010,108 ± 44,331	†,•
Κεντρική περιοχή	2 βδομάδες	ΕσΧ	4,392 ± 0,578	224,260 ± 94,227	*
		ΜΧ	55,919 ± 5,424	183,171 ± 13,977	†,‡
		ΕξΧ	111,540 ± 5,922	537,523 ± 53,725	†
		ΣΤ	171,841 ± 9,821	944,954 ± 77,070	†
	4 εβδομάδες	ΕσΧ	3,895 ± 0,295	425,084 ± 95,780	*
		ΜΧ	60,342 ± 2,582	175,137 ± 35,396	*
		ΕξΧ	123,407 ± 8,176	647,235 ±171,323	*
		ΣΤ	187,645 ± 8,993	1247,455±244,025	*
	12 εβδομάδες	ΕσΧ	7,546 ± 0,943	353,112 ±174,518	*
		ΜΧ	126,900 ± 28,093	401,465 ± 92,541	*
		ΕξΧ	182,92 ± 38,212	795,575 ± 42,959	†
		ΣΤ	317,367 ± 52,830	1550,153±175,191	†
Άπω περιοχή	2 εβδομάδες	ΕσΧ	5,727 ± 0,679	92,278 ± 28,462	*
		ΜΧ	43,990 ± 5,996	127,223 ± 10,133	†
		ΕξΧ	118,206 ±10,070	294,153 ± 31,414	†
		ΣΤ	167,924 ±15,644	513,654 ± 45,385	†
	4 εβδομάδες	ΕσΧ	3,702 ± 0,124	226,363 ± 82,222	*
		ΜΧ	56,893 ± 2,108	134,519 ± 20,741	*
		ΕξΧ	120,531 ± 9,682	351,940 ± 82,613	*
		ΣΤ	181,126 ± 9,926	712,821 ±143,647	*
	12 εβδομάδες	ΕσΧ	7,738 ± 1,306	219,629 ± 19,090	*
		ΜΧ	78,260 ± 7,635	168,195 ± 37,749	*
		ΕξΧ	206,189 ±23,253	409,130 ± 47,427	*
		ΣΤ	292,187 ±18,817	796,955 ± 58,746	*

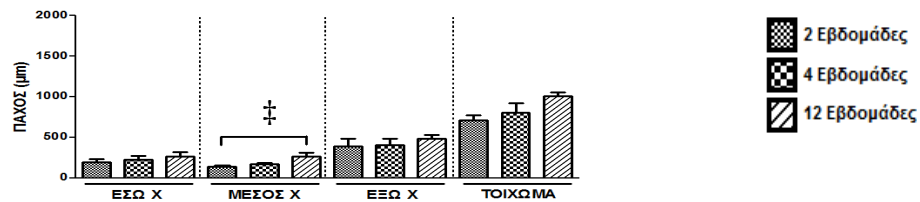
Πίνακας 8.2/1: Το πάχος (μm) του έσω, μέσου και έξω χιτώνα, και του συνολικού τοιχώματος στις 2, 4 και 12 εβδομάδες στην αναστομωμένη και ετερόπλευρη σφαγίτιδα στην εγγύς περιοχή, στο κέντρο και στην άπω περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας. Οι τιμές που παρατίθενται είναι ο μέσος όρος των τιμών ± SE. ΕσΧ: Έσω Χιτώνας, ΜΧ: Μέσος Χιτώνας, ΕξΧ: Έξω Χιτώνας, ΣΤ: Συνολικό Τοίχωμα της Σφαγίτιδας. * = p<0,05 και † = p<0,001 ως προς την ετερόπλευρη σφαγίτιδα (student's test). ‡ = p<0,05 ως προς τη χρονική περίοδο και • = p<0,05 ως προς την τοπογραφική θέση στην αρτηριοφλεβική επικοινωνία (ANOVA).

Όσον αφορά στις τοπογραφικές μεταβολές, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση από την άπω στην εγγύς περιοχή και μετά κεντρικά της επικοινωνίας του πάχους του μέσου και έξω χιτώνα, και του συνολικού τοιχώματος 2 εβδομάδες μετά την αρτηριοφλεβική επικοινωνία, όπως και του πάχους του έξω χιτώνα και του συνολικού τοιχώματος 12 εβδομάδες μετά (Σχήμα 8.2/3).

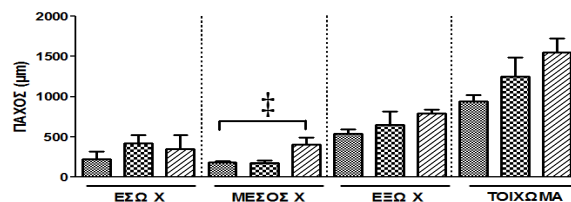


Σχήμα 8.2/1: Το πάχος του έσω, μέσου και έξω χιτώνα, και του συνολικού τοιχώματος στις 2, 4 και 12 εβδομάδες στη σφαγίδα της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (ΑΦΕ) και στην ετερόπλευρη σφαγίδα. (Α) Εγγύς περιοχή της ΑΦΕ, (Β) Κεντρικά της ΑΦΕ και (Γ) Άπω περιοχή της ΑΦΕ. * = $p < 0,05$ και † = $p < 0,001$ ως προς την ετερόπλευρη σφαγίδα.

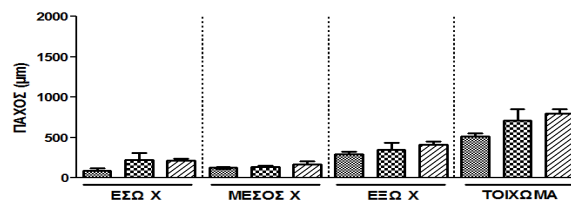
A. ΕΓΓΥΣ ΠΕΡΙΟΧΗ



B. ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

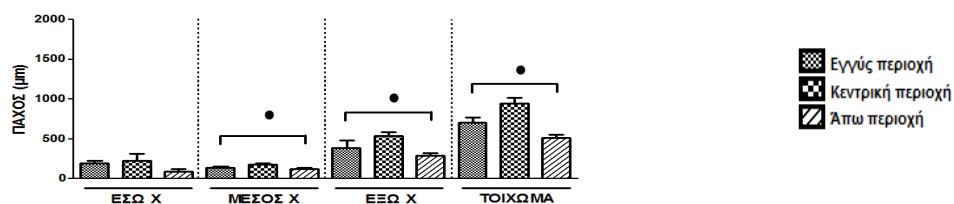


Γ. ΑΠΩ ΠΕΡΙΟΧΗ

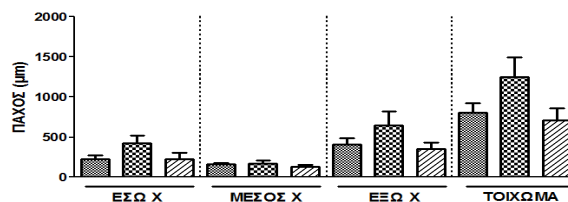


Σχήμα 8.2/2: Το πάχος των 3 χιτώνων και του συνολικού τοιχώματος στις 2, 4 και 12 εβδομάδες στη σφαγίτιδα της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (ΑΦΕ) (Α) στην εγγύς, (Β) κεντρικά και (Γ) άπω περιοχή της ΑΦΕ. ‡ = $p < 0,05$ ως προς τη χρονική περίοδο (ΑΝΟΒΑ).

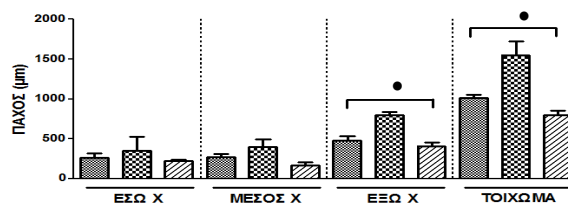
A. 2 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ



B. 4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

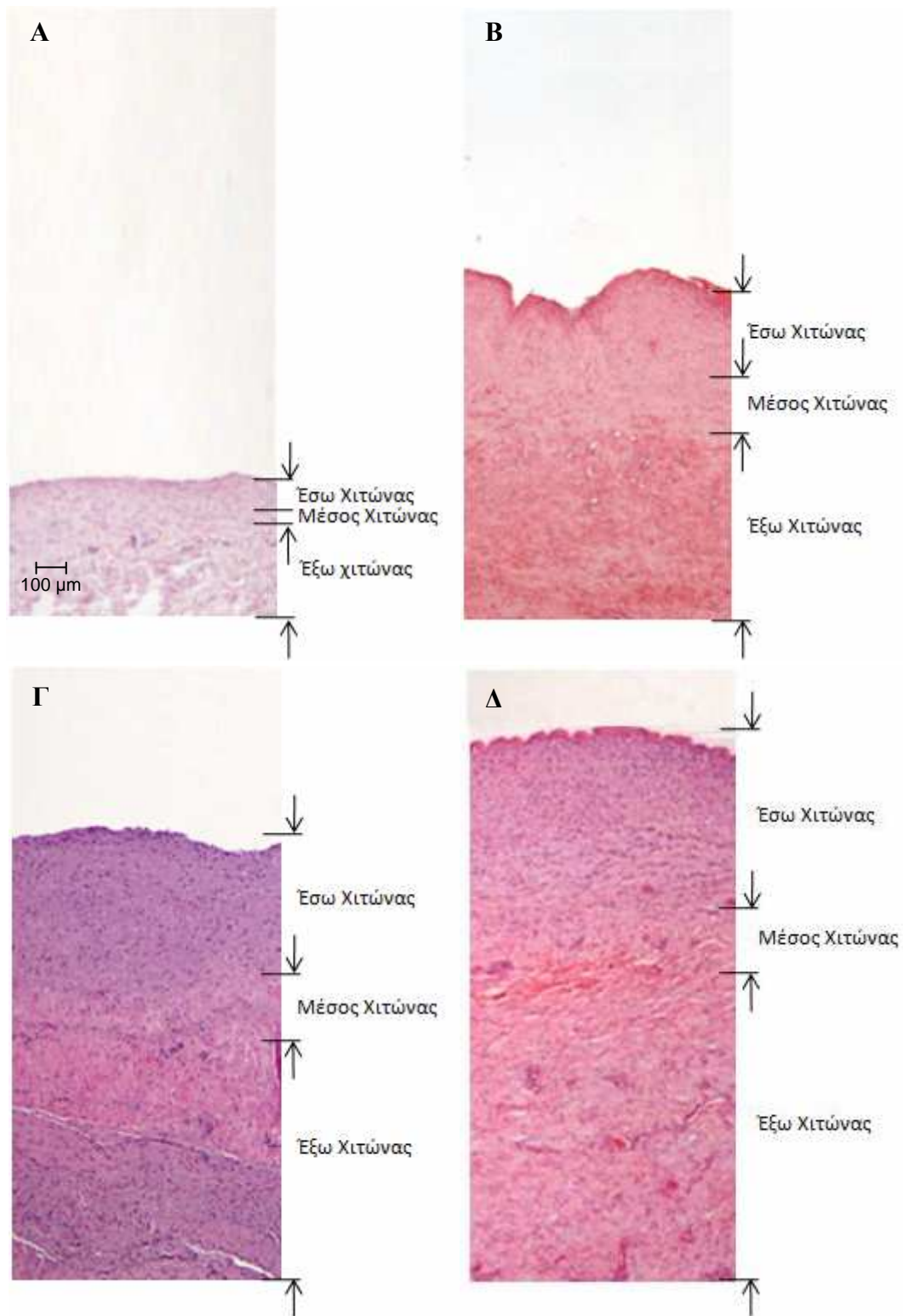


Γ. 12 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

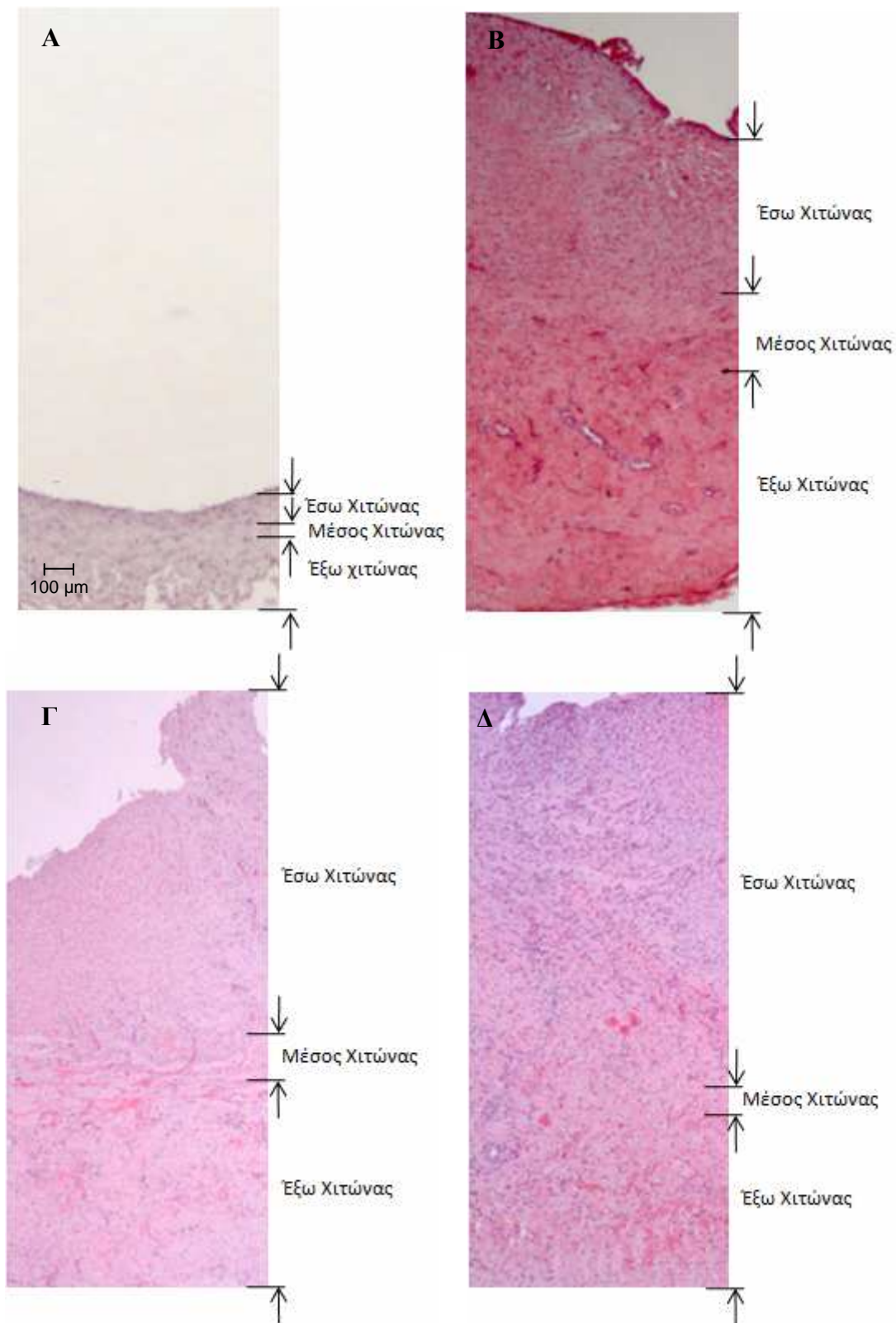


Σχήμα 8.2/3: Το πάχος των 3 χιτώνων και του συνολικού τοιχώματος στην εγγύς, κεντρική και άπω περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (ΑΦΕ) στις (Α) 2, (Β) 4 και (Γ) 12 εβδομάδες από την ΑΦΕ. * = $p < 0,05$ ως προς την τοπογραφική θέση (ΑΝΟΒΑ).

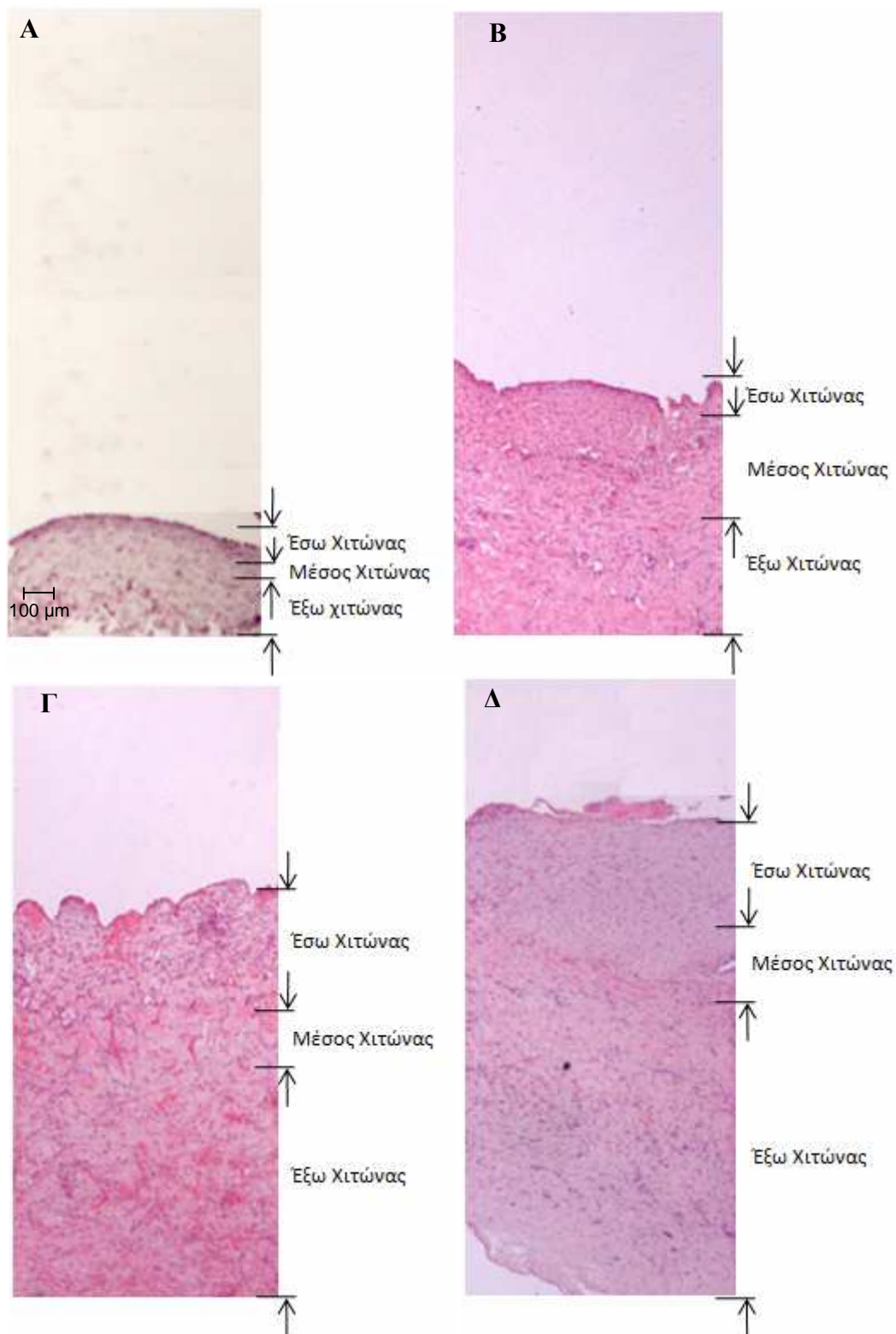
Στη συνέχεια, παρατίθενται αντιπροσωπευτικές εικόνες των ιστολογικών τομών στην εγγύς (Σχήμα 8.2/4), στο κέντρο (Σχήμα 8.2/5) και στην άπω περιοχή (Σχήμα 8.2/6) της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας στις 2, 4 και 12 εβδομάδες, με χρώση αιματοξυλίνη-ηωσίνη σε πραγματική μεγέθυνση 40x. Σε κάθε τοπογραφική περιοχή



Σχήμα 8.2/4: Αντιπροσωπευτικές εικόνες χρώσης αιματοξυλίνης-ηωσίνης για τον προσδιορισμό του πάχους των 3 χιτώνων στην εγγύς περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (Α), στην ετερόπλευρη και (Β-Δ) στην αναστομωμένη σφαγίτιδα σε (Β) 2, (Γ) 4 και (Δ) 12 εβδομάδες από την επικοινωνία (πραγματική μεγέθυνση 40x).



Σχήμα 8.2/5: Αντιπροσωπευτικές εικόνες αιματοξυλίνης-ηωσίνης κεντρικά της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (A), στην ετερόπλευρη σφαγίτιδα και (B-Δ) στην αναστομωμένη σφαγίτιδα σε (B) 2, (Γ) 4 και (Δ) 12 εβδομάδες από την αρτηριοφλεβική επικοινωνία μεγέθυνση 40x.).

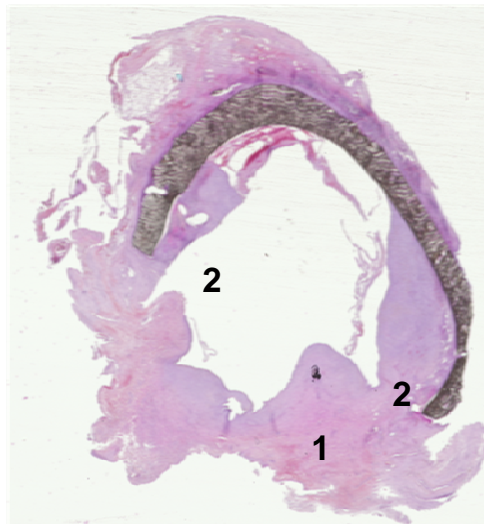


Σχήμα 8.2./6: Αντιπροσωπευτικές εικόνες αιματοξυλίνης-ηωσίνης στην άπω περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (A), στην ετερόπλευρη σφαγίτιδα και (B-Δ) στην αναστομωμένη σφαγίτιδα σε (B) 2, (Γ) 4 και (Δ) 12 εβδομάδες από την αρτηριοφλεβική επικοινωνία (πραγματική μεγέθυνση 40x.).

της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας για την ετερόπλευρη σφαγίτιδα παρατίθεται μία μόνο αντιπροσωπευτική εικόνα, διότι δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή του πάχους τόσο στους 3 χιτώνες όσο και του συνολικού τοιχώματος της ετερόπλευρης

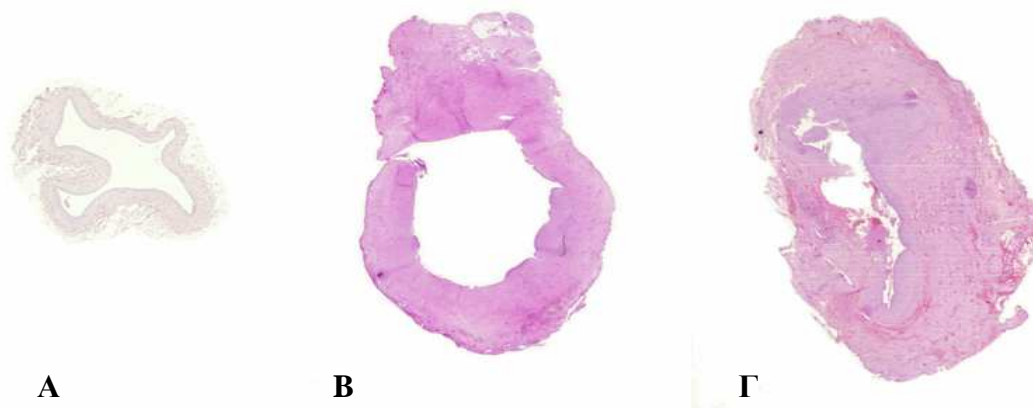
σφαγίτιδας κατά τη χρονική εξέλιξη όσο και σε κάθε χρονική περίοδο μεταξύ των 3 τοπογραφικών θέσεων του φλεβικού σκέλους της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας.

Στις ιστολογικές τομές ήταν ευδιάκριτη η ινομυϊκή υπερπλασία στο φλεβικό σκέλος της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας. Στις τομές της φλεβικής αναστόμωσης διακρίθηκαν 2 περιοχές ινομυϊκής υπερπλασίας: α) στο φλεβικό σκέλος απέναντι από το μόσχευμα, και β) στο μόσχευμα, στο όριο μεταξύ αυτού και της φλέβας (Σχήμα 8.2/7).



Σχήμα 8.2/7: Εγκάρσια τομή της αναστόμωσης με χρώση αιματοξυλίνη-ηωσίνη. Η ινομυϊκή υπερπλασία εντοπίζεται στη φλέβα, απέναντι από το μόσχευμα (1) και στο μόσχευμα, στο όριο μεταξύ αυτού και της φλέβας (2). Η λήψη πραγματοποιήθηκε με Nikon scan 4.0.

Πέρα από πάχυνση του τοιχώματος και ινομυϊκή υπερπλασία, παρατηρήθηκε στένωση της φλέβας. Στο Σχήμα 8.2/8 παρατίθενται αντιπροσωπευτικές φωτογραφίες της αναστομωμένης και της ετερόπλευρης σφαγίτιδας, στις οποίες είναι ευδιάκριτη η πάχυνση του τοιχώματος της αναστομωμένης (Σχήμα 8.2/8B και 8.2/8Γ) έναντι της ετερόπλευρης φλέβας (Σχήμα 8.2/8A), αλλά και η στένωση του αγγείου.



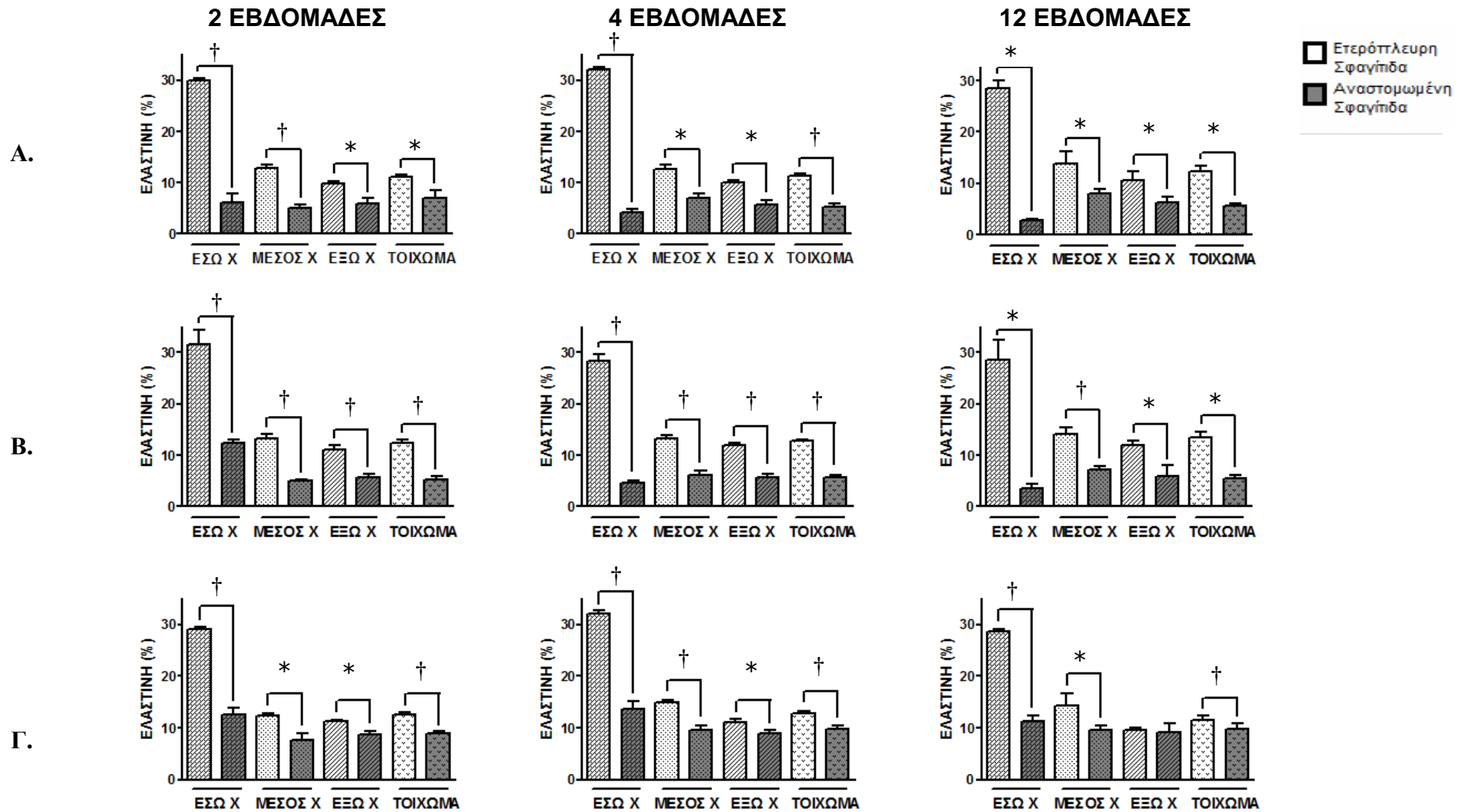
Σχήμα 8.2/8: Εγκάρσιες τομές με χρώση αιματοξυλίνη-ηωσίνη (A) ετερόπλευρης σφαγίτιδας, (B) αναστομωμένης σφαγίτιδας χωρίς εμφανή στένωση και (Γ) αναστομωμένης σφαγίτιδας με μεγάλο βαθμό στένωσης. Η λήψη πραγματοποιήθηκε με Nikon scan 4.0.

8.2.2. ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΟ ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΛΑΣΤΙΝΗΣ ΤΟΥ ΕΣΩ, ΜΕΣΟΥ ΚΑΙ ΕΞΩ ΧΙΤΩΝΑ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

Για την ανάδειξη και τον ποσοτικό προσδιορισμό των ελαστικών ινών του έσω, μέσου και έξω χιτώνα, και του συνολικού φλεβικού τοιχώματος στις 3 τοπογραφικές περιοχές (εγγύς, κεντρική και άπω περιοχή) κατά τα 3 χρονικά σημεία (2, 4 και 12 εβδομάδες) της σφαγίτιδας της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας έναντι της ετερόπλευρης σφαγίτιδας χρησιμοποιήθηκε η χρώση ορσεΐνη. Τα αποτελέσματα παρατίθενται αναλυτικά στον Πίνακα 8.2/3 και στα Σχήματα 8.2/9, 8.2/10 και 8.2/11.

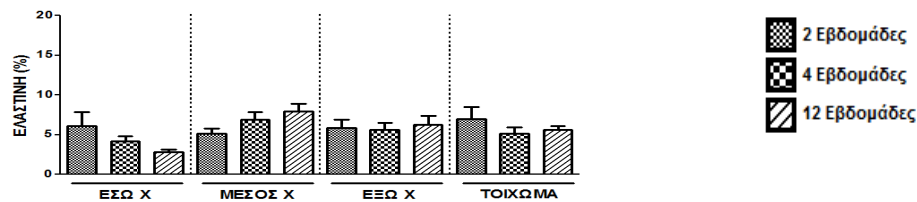
		Ετερόπλευρη σφαγίτιδα (%)		Αναστομωμένη σφαγίτιδα (%)	
Εγγύς περιοχή	2 εβδομάδες	ΕσΧ	29,967 ± 0,342	6,096 ± 1,743	†,•
		ΜΧ	12,879 ± 0,512	5,138 ± 0,670	†
		ΕξΧ	9,915 ± 0,298	5,865 ± 1,076	*,•
		ΣΤ	11,222 ± 0,264	6,588 ± 1,788	*,•
	4 εβδομάδες	ΕσΧ	31,983 ± 0,625	4,168 ± 0,673	†,•
		ΜΧ	12,660 ± 0,759	6,883 ± 0,966	*,•
		ΕξΧ	10,052 ± 0,411	5,633 ± 0,908	*,•
		ΣΤ	11,277 ± 0,421	5,109 ± 0,816	†,•
	12 εβδομάδες	ΕσΧ	28,517 ± 1,452	2,798 ± 0,321	*,•
		ΜΧ	13,831 ± 2,338	7,930 ± 0,975	*
		ΕξΧ	10,514 ± 1,854	6,271 ± 1,115	*
		ΣΤ	12,236 ± 1,228	5,639 ± 0,469	*,•
Κεντρική περιοχή	2 εβδομάδες	ΕσΧ	31,619 ± 2,754	5,052 ± 0,677	†,‡
		ΜΧ	13,223 ± 0,969	4,984 ± 0,365	†
		ΕξΧ	11,074 ± 0,785	5,737 ± 0,659	†
		ΣΤ	12,381 ± 0,549	5,069 ± 0,586	†
	4 εβδομάδες	ΕσΧ	28,206 ± 1,464	4,527 ± 0,613	†
		ΜΧ	13,316 ± 0,499	6,231 ± 0,660	†
		ΕξΧ	11,875 ± 0,576	5,702 ± 0,653	†
		ΣΤ	12,761 ± 0,344	5,716 ± 0,446	†
	12 εβδομάδες	ΕσΧ	28,497 ± 3,859	3,596 ± 0,752	*
		ΜΧ	14,067 ± 1,386	7,182 ± 0,739	*
		ΕξΧ	12,035 ± 0,828	5,941 ± 2,093	*
		ΣΤ	13,362 ± 1,257	5,490 ± 0,745	*
Άπω περιοχή	2 εβδομάδες	ΕσΧ	29,039 ± 0,540	12,602 ± 1,168	†
		ΜΧ	12,430 ± 0,403	7,706 ± 1,312	*
		ΕξΧ	11,334 ± 0,182	8,735 ± 0,717	*
		ΣΤ	12,559 ± 0,452	8,875 ± 0,420	†
	4 εβδομάδες	ΕσΧ	32,040 ± 0,736	13,651 ± 1,619	†
		ΜΧ	14,849 ± 0,612	9,636 ± 0,746	†
		ΕξΧ	11,175 ± 0,468	9,004 ± 9,846	*
		ΣΤ	12,835 ± 0,333	9,847 ± 0,509	†
	12 εβδομάδες	ΕσΧ	28,584 ± 0,607	11,257 ± 1,056	†
		ΜΧ	14,328 ± 2,434	9,688 ± 0,788	*
		ΕξΧ	9,5674 ± 0,396	9,217 ± 1,697	
		ΣΤ	11,471 ± 0,878	9,836 ± 1,116	†

Πίνακας 8.2/3: Το εκατοστιαίο ποσοστό της ελαστίνης (%) στον έσω, μέσο και έξω χιτώνα, και στο συνολικό τοίχωμα στις 2, 4 και 12 εβδομάδες στην αναστομωμένη και ετερόπλευρη σφαγίτιδα στην εγγύς περιοχή, στο κέντρο και στην άπω περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας. Οι τιμές που παρατίθενται είναι ο μέσος όρος των τιμών ± SE. ΕσΧ: Έσω Χιτώνας, ΜΧ: Μέσος Χιτώνας, ΕξΧ: Έξω Χιτώνας, ΣΤ: Συνολικό Τοίχωμα της Σφαγίτιδας. * = $p < 0,05$ και † = $p < 0,001$ ως προς την ετερόπλευρη σφαγίτιδα (student's test). ‡ = $p < 0,05$ ως προς τη χρονική περίοδο και • = $p < 0,05$ ως προς την τοπογραφική θέση στην αρτηριοφλεβική επικοινωνία (ANOVA).

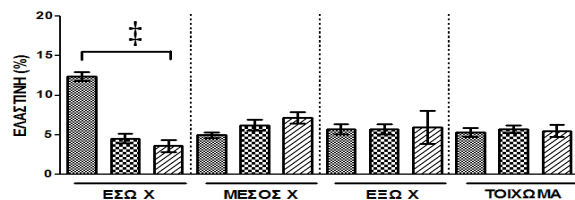


Σχήμα 8.2/9: Το εκατοστιαίο ποσοστό ελαστικής του έσω, μέσου και έξω χιτώνα, και του συνολικού τοιχώματος στις 2, 4 και 12 εβδομάδες στη σφαγίδα της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (ΑΦΕ) και στην ετερόπλευρη σφαγίδα. (Α) Εγγύς περιοχή της ΑΦΕ, (Β) Κεντρικά της ΑΦΕ και (Γ) Άπω περιοχή της ΑΦΕ. * = $p < 0,05$ και † = $p < 0,001$ ως προς την ετερόπλευρη σφαγίδα.

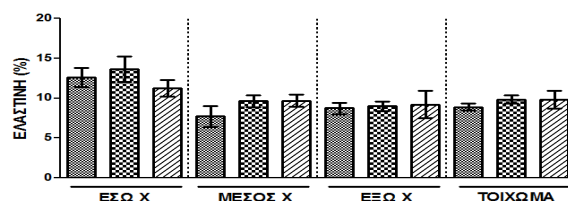
A. ΕΓΓΥΣ ΠΕΡΙΟΧΗ



B. ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

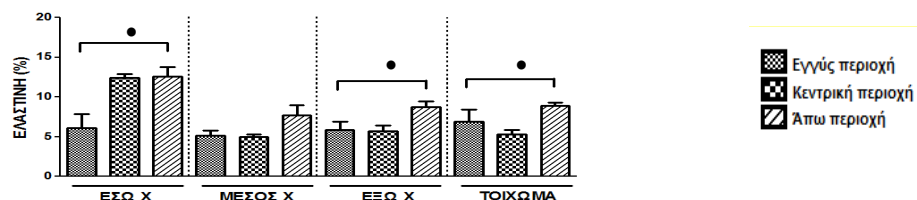


Γ. ΑΠΩ ΠΕΡΙΟΧΗ

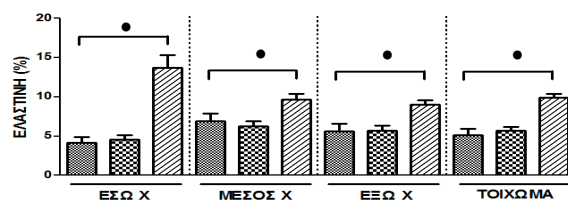


Σχήμα 8.2/10: Το ποσοστό ελαστίνης των 3 χιτώνων και του συνολικού τοιχώματος στις 2, 4 και 12 εβδομάδες στη σφαγίτιδα της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (ΑΦΕ) (Α) στην εγγύς, (Β) κεντρικά και (Γ) άπω περιοχή της ΑΦΕ. ‡ = $p < 0,05$ ως προς τη χρονική περίοδο (ANOVA).

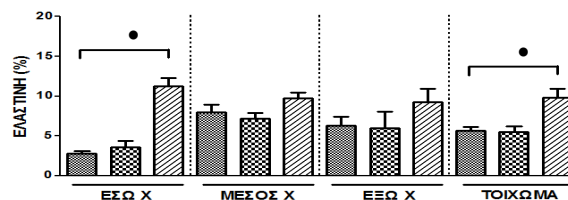
A. 2 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ



B. 4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ



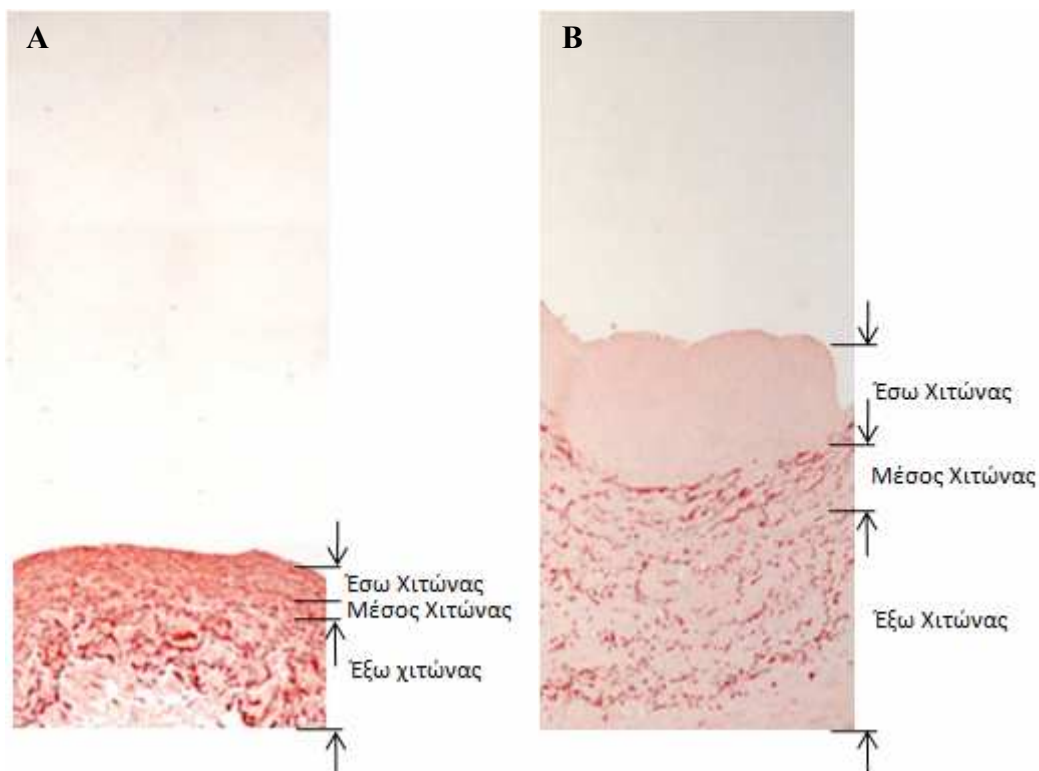
Γ. 12 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

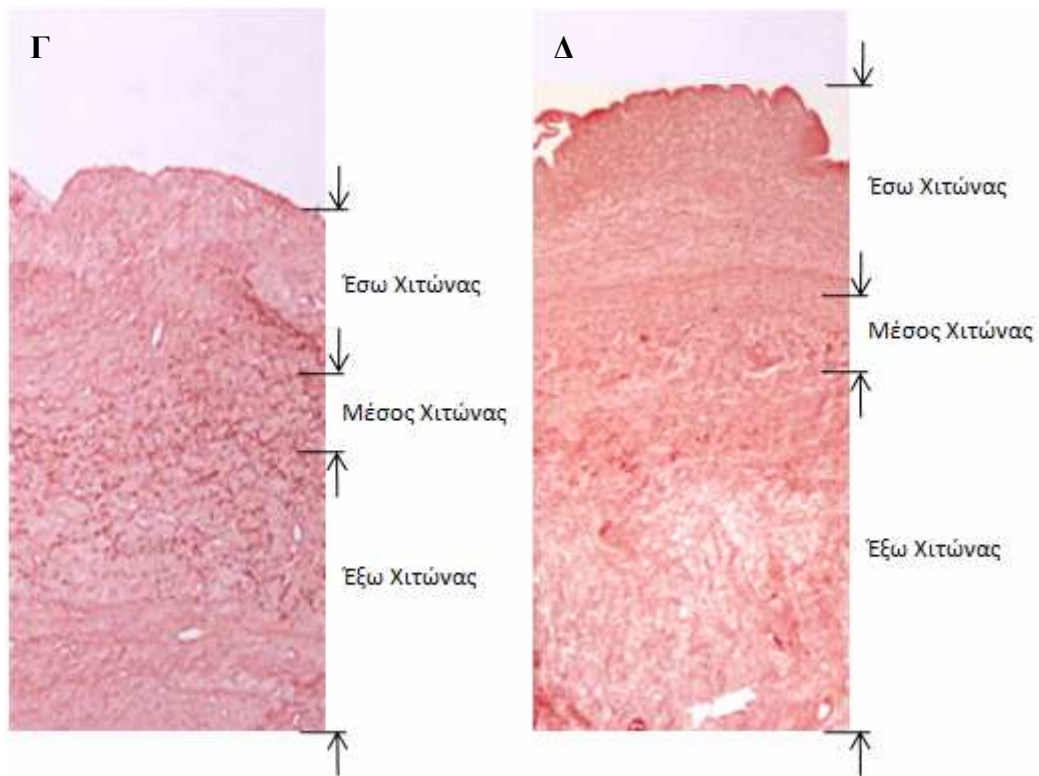


Σχήμα 8.2/11: Το ποσοστό ελαστίνης των 3 χιτώνων και του συνολικού τοιχώματος στην εγγύς, κεντρική και άπω περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (ΑΦΕ) στις (Α) 2, (Β) 4 και (Γ) 12 εβδομάδες από την ΑΦΕ. • = $p < 0,05$ ως προς την τοπογραφική θέση (ANOVA).

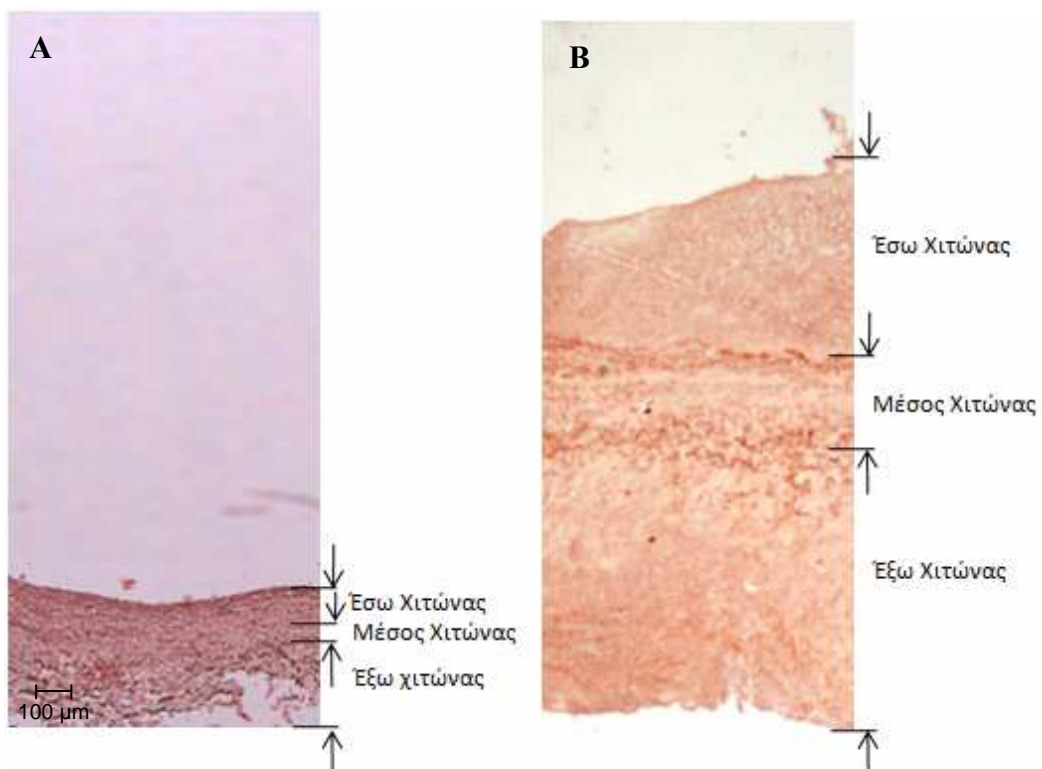
Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του ποσοστού ελαστίνης της αναστομωμένης έναντι της ετερόπλευρης σφαγίτιδας στους 3 χιτώνες, καθώς και

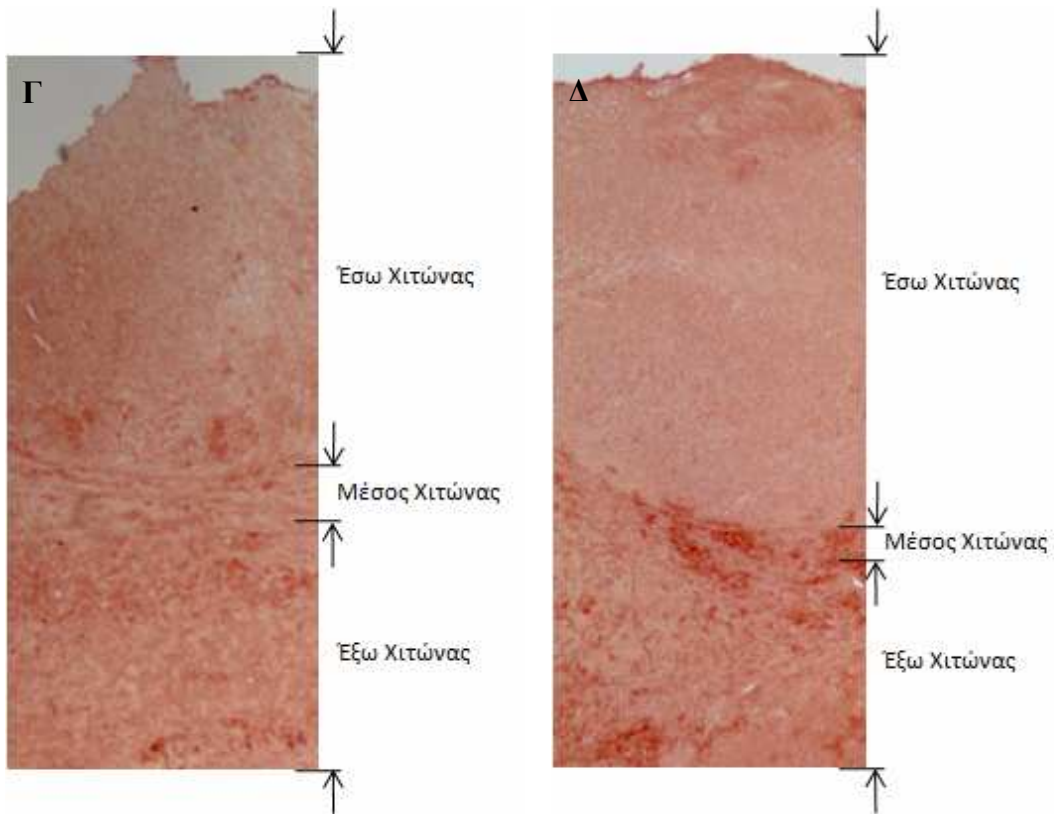
στο συνολικό τοίχωμα και στις 3 τοπογραφικές περιοχές του αγγείου σε όλα τα χρονικά σημεία εκτός από τον έξω χιτώνα του αγγείου της άπω περιοχής στις 12 εβδομάδες, όπου δεν παρατηρήθηκε μεταβολή (Σχήμα 8.2/9). Αναφορικά με τη χρονική εξέλιξη, σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της ελαστίνης μόνο στον έσω χιτώνα κεντρικά της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας από τις 2 στις 4 και κατόπιν στις 12 εβδομάδες (Σχήμα 8.2/10). Κατά την τοπογραφική μελέτη, 2 εβδομάδες μετά τη δημιουργία της επικοινωνίας παρατηρήθηκε μείωση της ελαστίνης στον έσω χιτώνα από την άπω, στο κέντρο και στην εγγύς περιοχή της επικοινωνίας, ενώ στον έξω χιτώνα και στο συνολικό τοίχωμα σημειώθηκε μείωση από την άπω, στην εγγύς περιοχή και κεντρικά της επικοινωνίας. Αντίθετα, 4 βδομάδες μετά σημειώθηκε μείωση της ελαστίνης στον έσω και έξω χιτώνα, και σε όλο το τοίχωμα του αγγείου από την άπω, στο κέντρο και στη συνέχεια στην εγγύς περιοχή, ενώ στο μέσο χιτώνα η μείωση της ελαστίνης παρατηρήθηκε από την άπω, στην εγγύς περιοχή και τέλος κεντρικά της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας. Στις 12 εβδομάδες παρατηρήθηκε μείωση της ελαστίνης στον έσω χιτώνα από την άπω, στο κέντρο και κατόπιν στην εγγύς περιοχή και στο συνολικό τοίχωμα από την άπω, στην εγγύς περιοχή και στη συνέχεια κεντρικά της επικοινωνίας (Σχήμα 8.2/11). Δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή της ελαστίνης της ετερόπλευρης σφαγίτιδας μεταξύ των 3 περιοχών αλλά και των 3 χρονικών διαστημάτων. Για το λόγο αυτό, στα Σχήματα 8.2/12, 8.2/13 και 8.2/14, με τις αντιπροσωπευτικές εικόνες ορσεΐνης για κάθε τοπογραφική θέση του αγγείου στις 2, 4 και 12 εβδομάδες, παρατίθενται από μία μόνο αντιπροσωπευτική εικόνα ετερόπλευρης σφαγίτιδας για κάθε περιοχή.



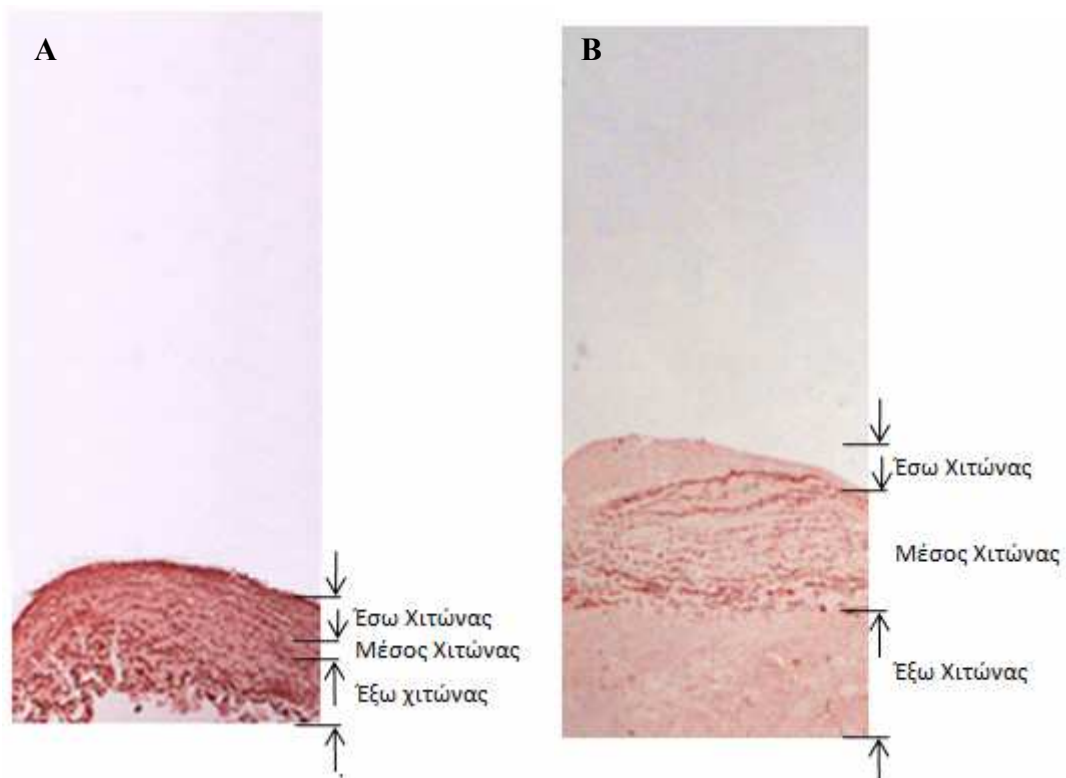


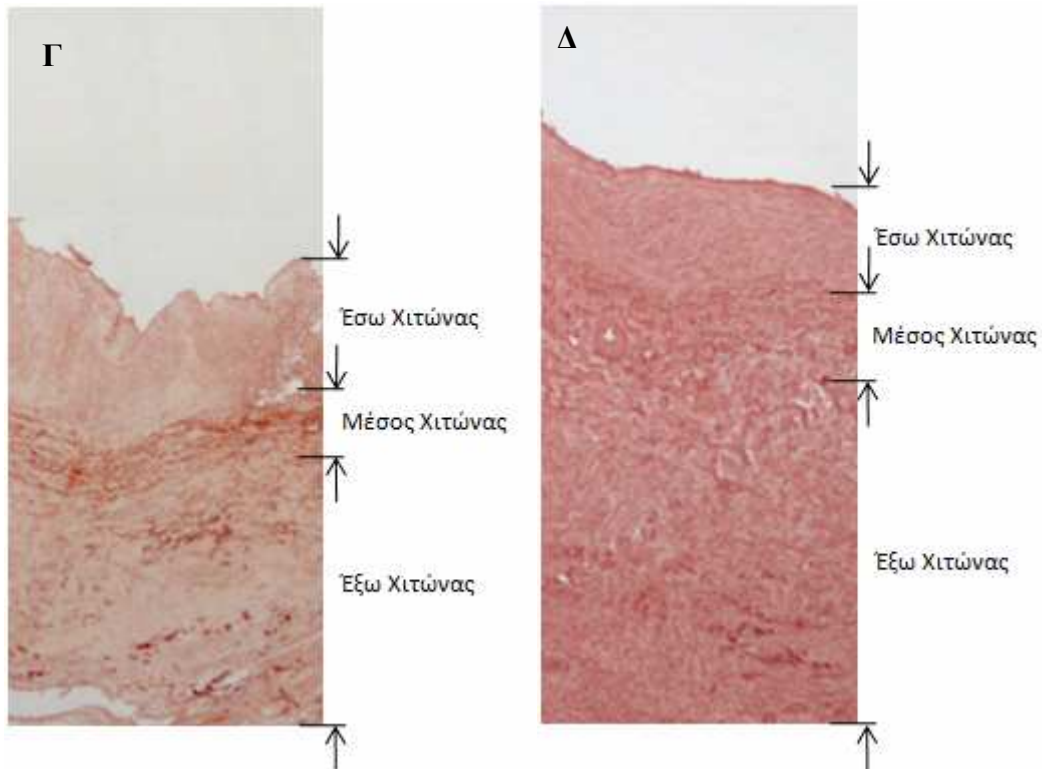
Σχήμα 8.2/12: Αντιπροσωπευτικές εικόνες χρώσης ορσεΐνης για την ανάδειξη των ελαστικών ινών των 3 χιτώνων στην εγγύς περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (Α), στην ετερόπλευρη και (Β-Δ) στην αναστομωμένη σφαγίτιδα σε (Β) 2, (Γ) 4 και (Δ) 12 εβδομάδες (Δ) από την αρτηριοφλεβική επικοινωνία (πραγματική μεγέθυνση 40X).





Σχήμα 8.2./13: Αντιπροσωπευτικές εικόνες ορσεΐνης για την ανάδειξη ελαστίνης των 3 χιτώνων κεντρικά της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (Α), στην ετερόπλευρη και (Β-Δ) στην αναστομωμένη σφαγίτιδα σε (Β) 2, (Γ) 4 και (Δ) 12 εβδομάδες από την αρτηριοφλεβική επικοινωνία (πραγματική μεγέθυνση 40x).





Σχήμα 8.2/14: Αντιπροσωπευτικές εικόνες ορσεΐνης για την ανάδειξη των ελαστικών ινών των τριών χιτώνων στην άπω περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (Α), στην ετερόπλευρη και (Β-Δ) στην αναστομωμένη σφαγίτιδα σε (Β) 2, (Γ) 4 και (Δ) 12 εβδομάδες από την αρτηριοφλεβική επικοινωνία (πραγματική μεγέθυνση 40x).

8.2.3. ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΟ ΠΟΣΟΣΤΟ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΤΟΥ ΕΣΩ, ΜΕΣΟΥ ΚΑΙ ΕΞΩ ΧΙΤΩΝΑ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

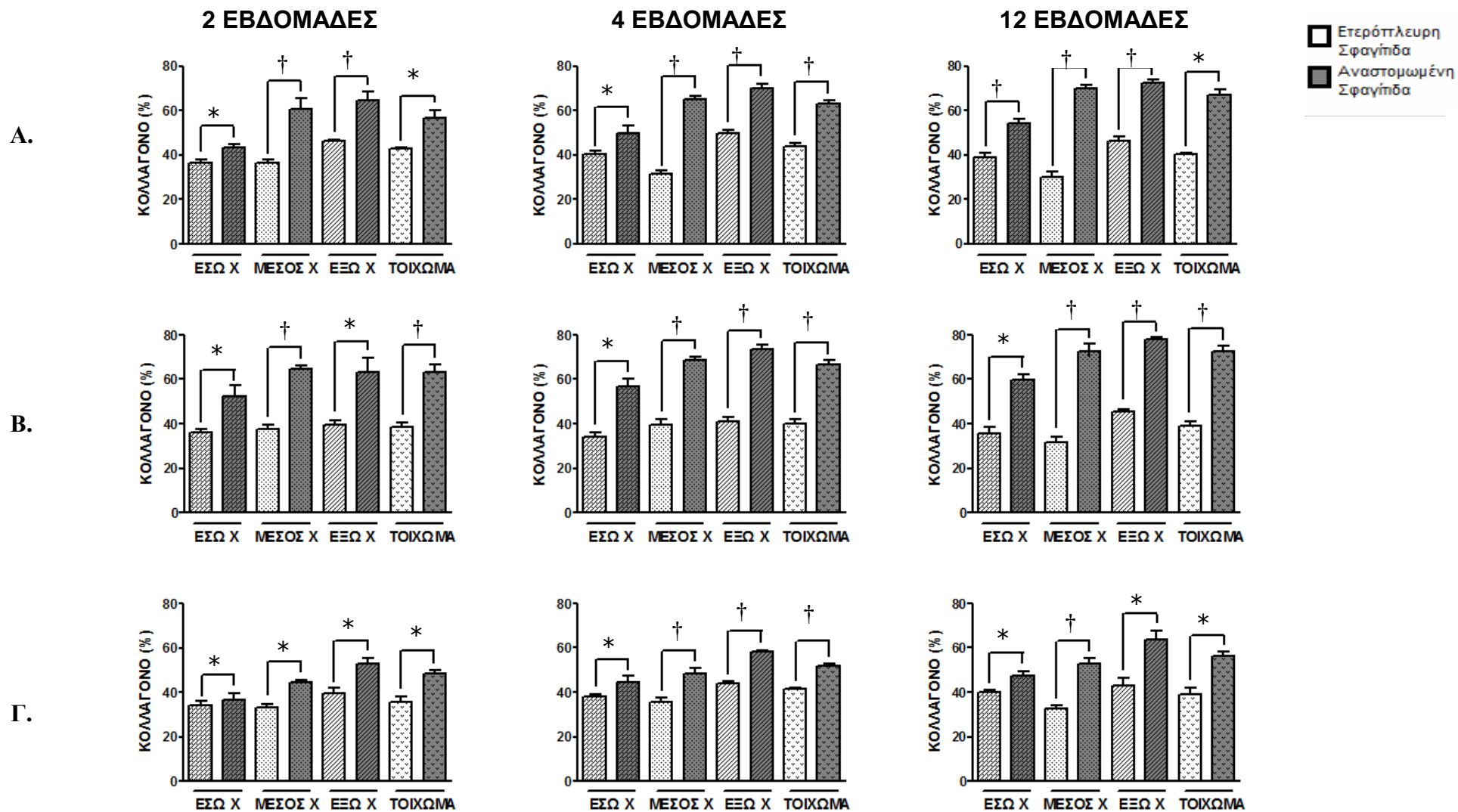
Μετά την περάτωση της χρώσης *micro-Sirius red* για την ανάδειξη του κολλαγόνου σε όλες τις ιστολογικές τομές των 3 τοπογραφικών περιοχών (εγγύς, κεντρική και άπω περιοχή) του φλεβικού σκέλους της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας έναντι της ετερόπλευρης σφαγίτιδας, και στις 3 ομάδες ζωικών προτύπων των 2, 4 και 12 εβδομάδων, πραγματοποιήθηκε ο υπολογισμός του ποσοστού κολλαγόνου στον έσω, μέσο και έξω χιτώνα, καθώς και στο συνολικό τοίχωμα. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 8.2/4 και στα Σχήματα 8.2/15, 8.2/16 και 8.2/17.

Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του κολλαγόνου της αναστομωμένης έναντι της ετερόπλευρης σφαγίτιδας στους τρεις χιτώνες και στο συνολικό τοίχωμα στις 3 τοπογραφικές περιοχές της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας και στα 3 χρονικά σημεία (Σχήμα 8.2/15). Αξίζει να αναφερθεί ότι κατά τη χρονική εξέλιξη, παρατηρήθηκε στην εγγύς περιοχή της επικοινωνίας στατιστικά σημαντική αύξηση του κολλαγόνου μόνο στο συνολικό τοίχωμα από τις 2 στις 4 και κατόπιν στις 12 εβδομάδες. Κεντρικά της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας, σημειώθηκε αύξηση στο μέσο και έξω χιτώνα καθώς και στο συνολικό τοίχωμα του φλεβικού σκέλους της επικοινωνίας. Αντίθετα, στην άπω περιοχή βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του κολλαγόνου στους 3 χιτώνες και στο συνολικό αγγειακό τοίχωμα (Σχήμα 8.2/16). Κατά την τοπογραφική μελέτη, παρατηρήθηκε στις 2 εβδομάδες σημαντική αύξηση του κολλαγόνου στον

έσω και μέσο χιτώνα, και στο συνολικό τοίχωμα από την άπω στην εγγύς περιοχή και κατόπιν κεντρικά της επικοινωνίας. Αντίθετα, στις 4 και 12 εβδομάδες σημειώθηκε αύξηση στους 3 χιτώνες και το συνολικό τοίχωμα (Σχήμα 8.2/17). Στα Σχήματα 8.2/18, 8.2/19 και 8.2/20, όπου διακρίνονται αντιπροσωπευτικές εικόνες για την ανάδειξη του κολλαγόνου με χρώση ρίβο-Sirius red, για την ετερόπλευρη σφαγίτιδα παρατίθεται μία αντιπροσωπευτική εικόνα σε καθεμία από τις 3 περιοχές, διότι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη χρονική εξέλιξη αλλά και την τοπογραφική περιοχή.

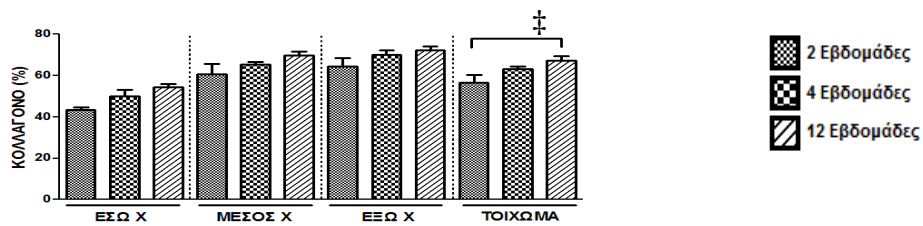
			Ετερόπλευρη σφαγίτιδα (%)	Αναστομωμένη σφαγίτιδα (%)
Εγγύς περιοχή	2 εβδομάδες	ΕσΧ	36,500 ± 2,412	43,384 ± 1,266 *,•
		ΜΧ	36,705 ± 1,324	60,659 ± 4,832 *,•
		ΕξΧ	46,250 ± 0,748	64,441 ± 3,905 *
		ΣΤ	42,874 ± 0,640	58,031 ± 2,409 *,‡,•
	4 εβδομάδες	ΕσΧ	40,281 ± 1,650	49,930 ± 3,257 *
		ΜΧ	31,473 ± 1,609	65,259 ± 1,278 †,•
		ΕξΧ	49,477 ± 1,530	70,148 ± 1,971 *,•
		ΣΤ	43,770 ± 1,490	63,132 ± 1,180 †,•
	12 εβδομάδες	ΕσΧ	39,107 ± 1,557	54,346 ± 1,602 †,•
		ΜΧ	29,869 ± 1,484	69,718 ± 1,738 †,•
		ΕξΧ	46,310 ± 1,698	72,311 ± 1,815 †,•
		ΣΤ	40,139 ± 0,637	67,069 ± 2,342 *,•
Κεντρική περιοχή	2 εβδομάδες	ΕσΧ	35,846 ± 1,840	52,568 ± 4,581 *
		ΜΧ	37,434 ± 1,873	64,588 ± 1,557 †
		ΕξΧ	39,670 ± 1,781	63,284 ± 6,217 *
		ΣΤ	38,797 ± 1,580	63,211 ± 3,430 †
	4 εβδομάδες	ΕσΧ	34,115 ± 1,967	56,588 ± 3,862 *
		ΜΧ	39,564 ± 2,311	68,576 ± 1,579 †
		ΕξΧ	40,802 ± 2,248	73,572 ± 1,993 †
		ΣΤ	40,095 ± 1,762	66,716 ± 1,685 †
	12 εβδομάδες	ΕσΧ	35,741 ± 2,981	59,650 ± 2,601 *
		ΜΧ	31,826 ± 2,446	72,336 ± 3,472 *
		ΕξΧ	45,255 ± 1,145	77,881 ± 1,084 †
		ΣΤ	39,215 ± 1,638	72,676 ± 2,157 †
Άπω περιοχή	2 εβδομάδες	ΕσΧ	29,039 ± 0,540	12,602 ± 1,168 *,‡
		ΜΧ	12,430 ± 0,403	7,706 ± 1,312 *,‡
		ΕξΧ	11,334 ± 0,182	8,735 ± 0,717 *,‡
		ΣΤ	12,559 ± 0,452	8,875 ± 0,420 *,‡
	4 εβδομάδες	ΕσΧ	32,040 ± 0,736	13,651 ± 1,619 *
		ΜΧ	14,849 ± 0,612	9,636 ± 0,746 *
		ΕξΧ	11,175 ± 0,468	9,004 ± 0,598 †
		ΣΤ	12,835 ± 0,333	9,846 ± 0,509 †
	12 εβδομάδες	ΕσΧ	2,584 ± 0,607	11,256 ± 1,056 *
		ΜΧ	14,329 ± 2,434	9,688 ± 0,788 *
		ΕξΧ	9,567 ± 0,396	9,217 ± 1,697 *
		ΣΤ	11,471 ± 0,878	9,836 ± 1,116 *

Πίνακας 8.2./4: Το εκατοστιαίο ποσοστό κολλαγόνου (%) στον έσω, μέσο και έξω χιτώνα, και στο συνολικό τοίχωμα στις 2, 4 και 12 εβδομάδες στην αναστομωμένη και ετερόπλευρη σφαγίτιδα στην εγγύς περιοχή, στο κέντρο και στην άπω περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας. Οι τιμές που παρατίθενται είναι ο μέσος όρος των τιμών ± SE. ΕσΧ: Έσω Χιτώνας, ΜΧ: Μέσος Χιτώνας, ΕξΧ: Έξω Χιτώνας, ΣΤ: Συνολικό Τοίχωμα της Σφαγίτιδας. * = $p < 0,05$ και † = $p < 0,001$ ως προς την ετερόπλευρη σφαγίτιδα (student's test). ‡ = $p < 0,05$ ως προς τη χρονική περίοδο και • = $p < 0,05$ ως προς την τοπογραφική θέση στην αρτηριοφλεβική επικοινωνία (ANOVA).

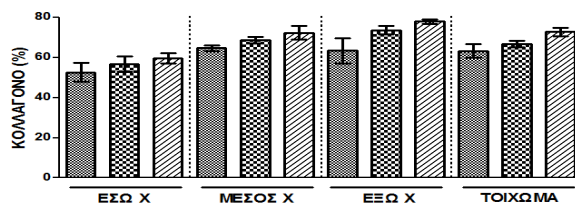


Σχήμα 8.2/15: Το εκατοστιαίο ποσοστό κολλαγόνου του έσω, μέσου και έξω χιτών, και του συνολικού τοιχώματος στις 2, 4 και 12 εβδομάδες στη σφαγίτιδα της αρτηριοφλβικής επικοινωνίας (ΑΦΕ) και στην ετερόπλευρη σφαγίτιδα. (Α) Εγγύς περιοχή της ΑΦΕ, (Β) Κεντρικά της ΑΦΕ και (Γ) Άπω περιοχή της ΑΦΕ. * = $p < 0,05$ και † = $p < 0,001$ ως προς την ετερόπλευρη σφαγίτιδα.

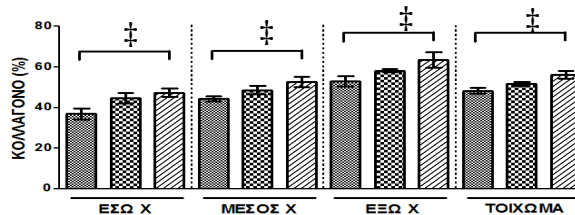
A. ΕΓΓΥΣ ΠΕΡΙΟΧΗ



B. ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

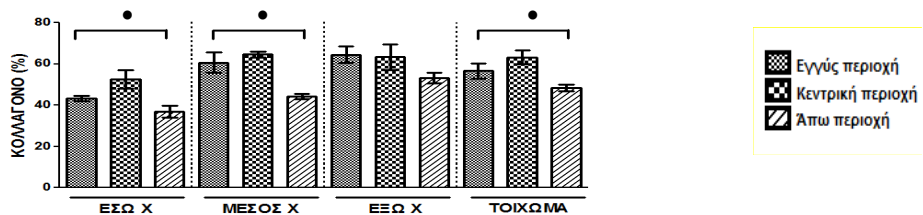


Γ. ΑΠΩ ΠΕΡΙΟΧΗ

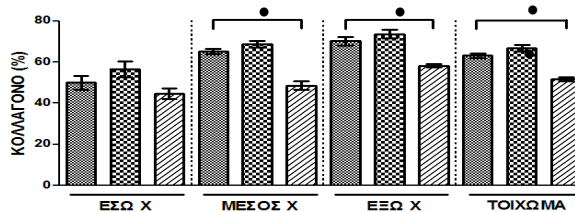


Σχήμα 8.2/16: Το ποσοστό κολλαγόνου των 3 χιτώνων και του συνολικού τοιχώματος στις 2, 4 και 12 εβδομάδες στη σφαγίτιδα της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (ΑΦΕ) (Α) στην εγγύς, (Β) κεντρικά και (Γ) άπω περιοχή της ΑΦΕ. ‡ = $p < 0,05$ ως προς τη χρονική περίοδο (ANOVA).

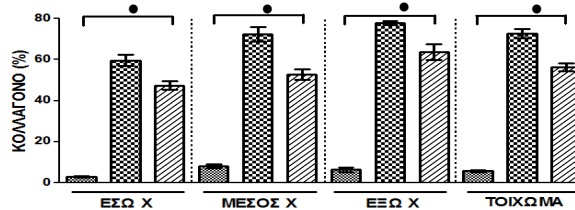
A. 2 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ



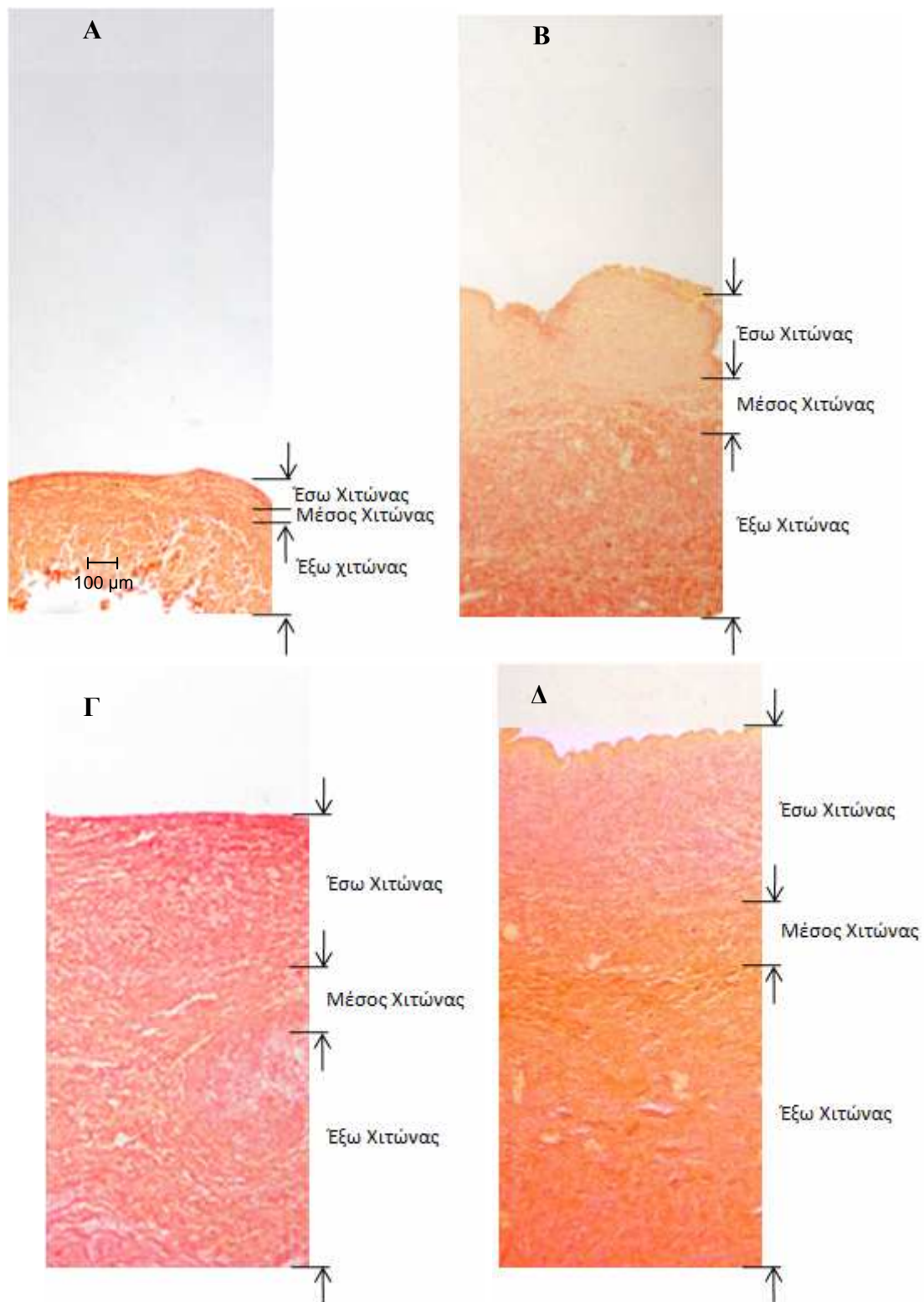
B. 4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ



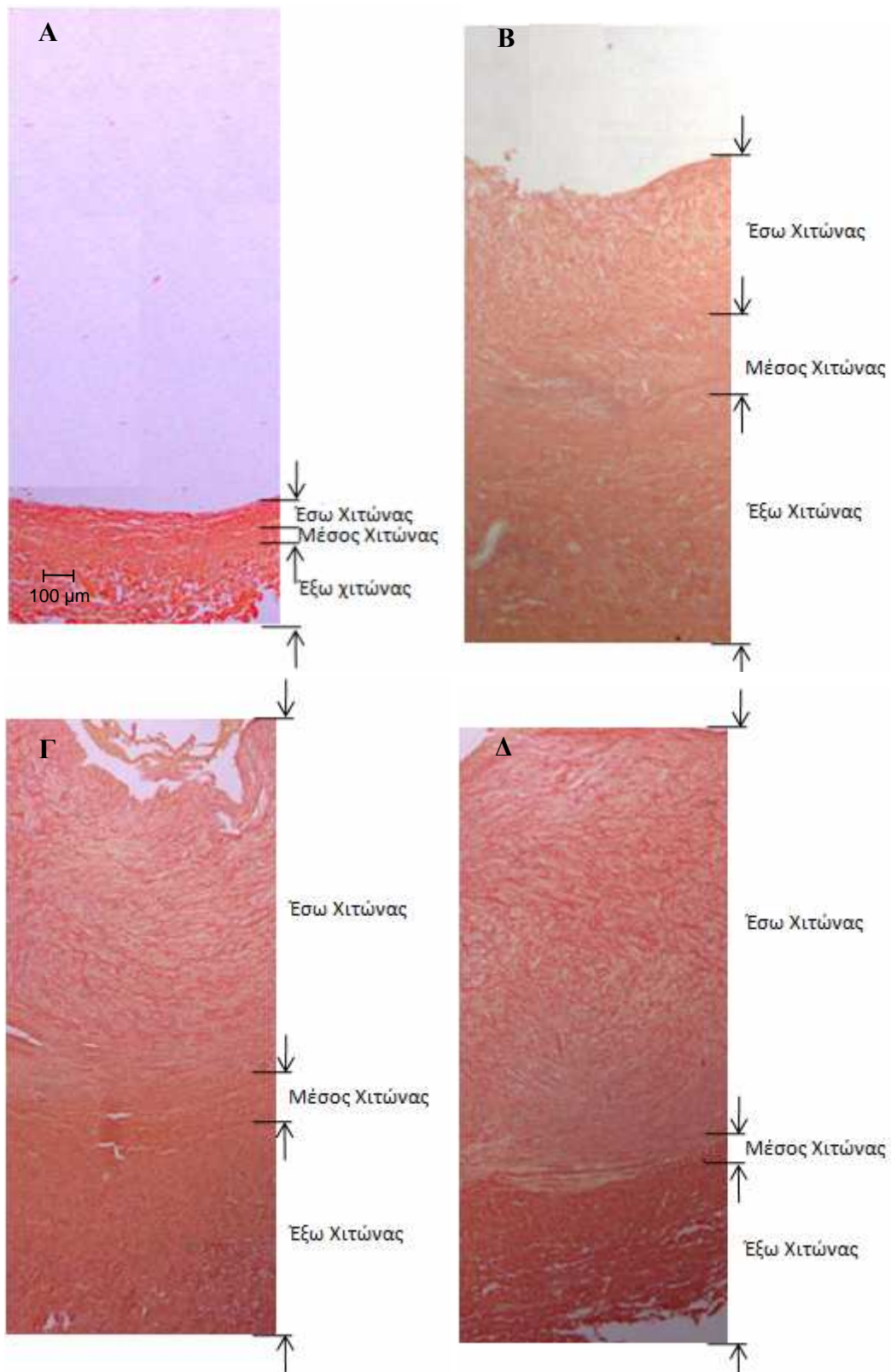
Γ. 12 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ



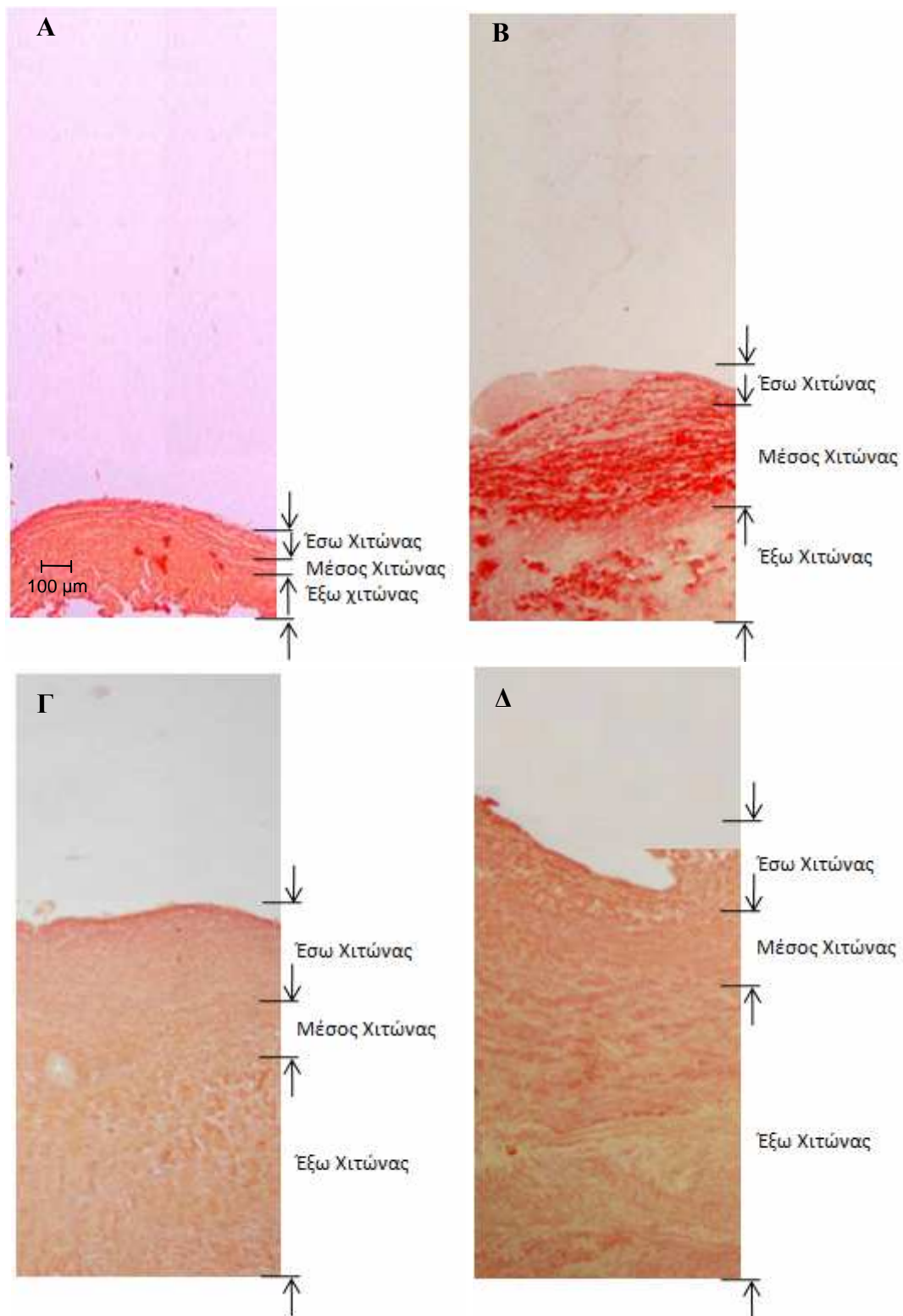
Σχήμα 8.2/17: Το ποσοστό κολλαγόνου των 3 χιτώνων και του συνολικού τοιχώματος στην εγγύς, κεντρική και άπω περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (ΑΦΕ) στις (Α), 2 (Β) 4 και (Γ) 12 εβδομάδες από τη δημιουργία της ΑΦΕ. • = $p < 0,05$ ως προς την τοπογραφική θέση (ANOVA).



Σχήμα 8.2/18: Αντιπροσωπευτικές εικόνες χρώσης *picro-Sirius red* για την ανάδειξη του κολλαγόνου του έσω, μέσου και έξω χιτώνας, και του συνολικού τοιχώματος στην εγγύς περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (A), στην ετερόπλευρη σφαγίτιδα και (B-Δ) στην αναστομωμένη σφαγίτιδα σε (B) 2, (Γ) 4 και (Δ) 12 εβδομάδες από την αρτηριοφλεβική επικοινωνία (πραγματική μεγέθυνση 40x).



Σχήμα 8.2/19: Αντιπροσωπευτικές εικόνες χρώσης *micro-Sirius red* για την ανάδειξη του κολλαγόνου κεντρικά της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (Α), στην ετερόπλευρη σφαγίτιδα και (Β-Δ) στην αναστομωμένη σφαγίτιδα σε (Β) 2, (Γ) 4 και (Δ) 12 εβδομάδες από την αρτηριοφλεβική επικοινωνία (πραγματική μεγέθυνση 40x).



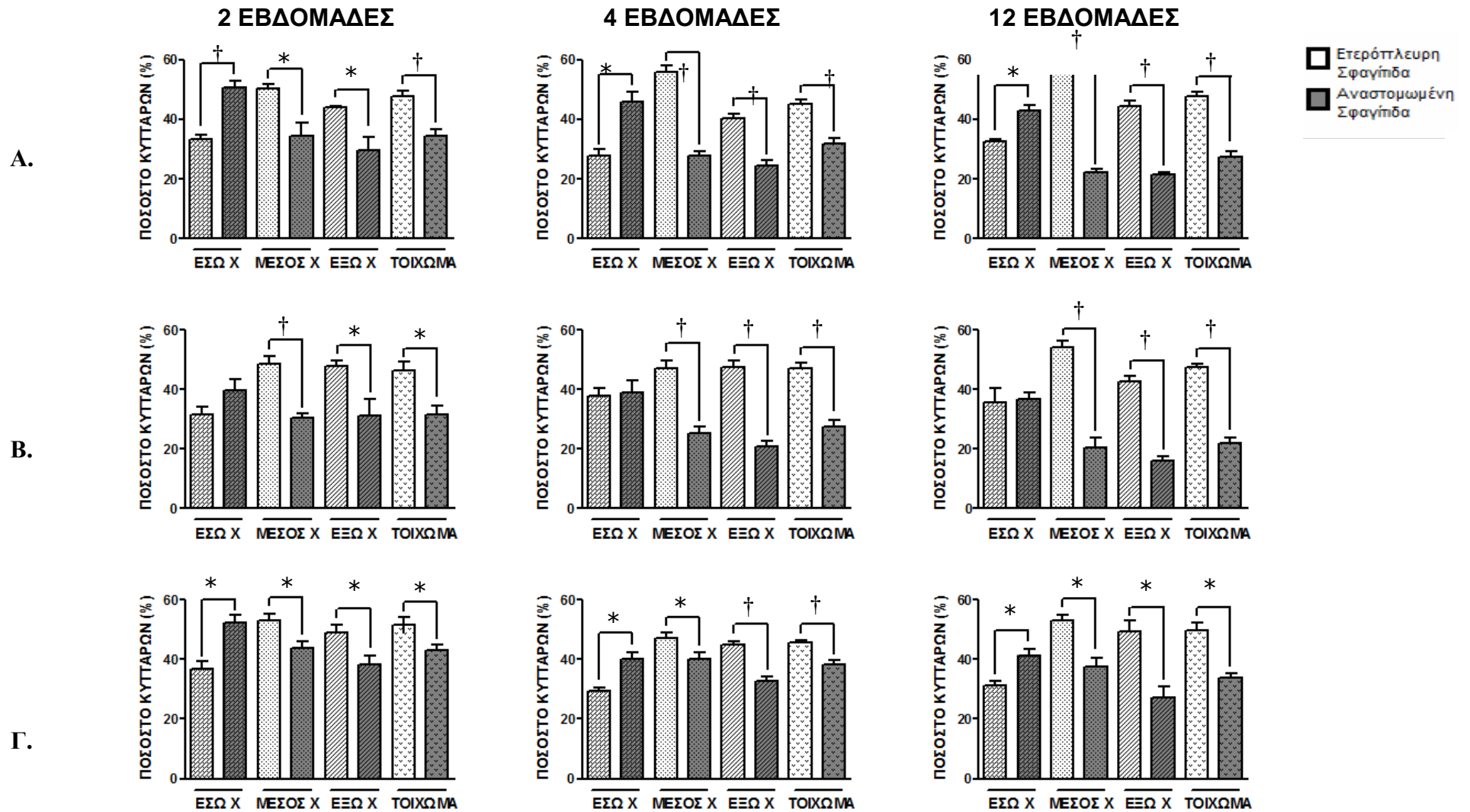
Σχήμα 8.2/20: Αντιπροσωπευτικές εικόνες χρώσης *micro-Sirius red* για την ανάδειξη του κολλαγόνου στην άπω περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (Α), στην ετερόπλευρη σφαγίτιδα και (Β-Δ) στην αναστομωμένη σφαγίτιδα σε (Β) 2, (Γ) 4 και (Δ) 12 εβδομάδες από την αρτηριοφλεβική επικοινωνία (πραγματική μεγέθυνση 40x).

8.2.4. ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΟ ΠΟΣΟΣΤΟ ΛΕΙΩΝ ΜΥΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ ΕΣΩ, ΜΕΣΟΥ ΚΑΙ ΕΞΩ ΧΙΤΩΝΑ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

Τα αποτελέσματα του εκατοστιαίου ποσοστού VSMCs παρατίθενται στον Πίνακα 8.2/5. Σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε στην αναστομωμένη έναντι της ετερόπλευρης σφαγίτιδας στον έσω χιτώνα στην εγγύς και άπω περιοχή στις 2, 4 και 12 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε μείωση στην αναστομωμένη σφαγίτιδα στο μέσο και έξω χιτώνα και το συνολικό τοίχωμα στις 3 τοπογραφικές περιοχές και στα 3 χρονικά σημεία (Σχήμα 8.2/21). Αναφορικά με τις τοπογραφικές διαφορές, στο κέντρο παρατηρήθηκε μείωση του ποσοστού στο μέσο και έξω χιτώνα από τις 2 στις 4 και τις 12 εβδομάδες. Στην άπω περιοχή σημειώθηκε μείωση στο μέσο χιτώνα και το συνολικό τοίχωμα (Σχήμα 8.2/22). Στις 2 εβδομάδες παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού VSMCs στον έσω και μέσο χιτώνα, και όλο το τοίχωμα από το κέντρο στην άπω και την εγγύς περιοχή. Στις 4 εβδομάδες, βρέθηκε αύξηση στο μέσο και έξω χιτώνα, και σε όλο το τοίχωμα ενώ στις 12 βδομάδες στο μέσο χιτώνα και το τοίχωμα (Σχήμα 8.2/23).

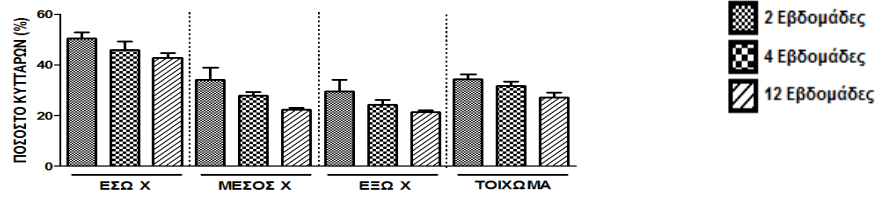
		Ετερόπλευρη σφαγίτιδα		Αναστομωμένη σφαγίτιδα	
Εγγύς περιοχή	2 εβδομάδες	ΕσΧ	33,415 ± 1,327	50,520 ± 2,284	†,•
		ΜΧ	50,417 ± 1,200	34,202 ± 4,718	* ,•
		ΕξΧ	43,845 ± 0,709	21,417 ± 0,711	*
		ΣΤ	45,904 ± 0,415	34,335 ± 2,071	†,•
	4 εβδομάδες	ΕσΧ	32,593 ± 1,509	45,902 ± 3,292	*
		ΜΧ	55,867 ± 2,077	27,858 ± 1,483	†,•
		ΕξΧ	40,470 ± 1,410	24,219 ± 2,102	†,•
		ΣΤ	44,953 ± 1,502	31,780 ± 1,768	†,•
	12 εβδομάδες	ΕσΧ	32,401 ± 0,797	42,855 ± 1,920	*
		ΜΧ	56,648 ± 1,152	22,352 ± 0,764	†,•
		ΕξΧ	44,448 ± 1,866	29,694 ± 4,434	†,•
		ΣΤ	47,625 ± 1,544	27,288 ± 1,874	†,•
Κεντρική περιοχή	2 βδομάδες	ΕσΧ	31,455 ± 2,740	39,622 ± 3,804	
		ΜΧ	48,640 ± 2,627	30,456 ± 1,481	†, ‡
		ΕξΧ	47,784 ± 2,016	31,027 ± 5,643	* , ‡
		ΣΤ	46,420 ± 2,940	31,467 ± 3,032	*
	4 εβδομάδες	ΕσΧ	37,679 ± 2,678	38,885 ± 4,192	
		ΜΧ	47,120 ± 2,459	25,193 ± 2,132	†
		ΕξΧ	47,323 ± 2,428	20,726 ± 1,939	†
		ΣΤ	47,144 ± 1,898	27,568 ± 1,964	†
	12 εβδομάδες	ΕσΧ	35,762 ± 4,499	36,754 ± 2,329	
		ΜΧ	54,107 ± 2,037	20,482 ± 3,481	†
		ΕξΧ	42,711 ± 1,774	16,178 ± 1,178	†
		ΣΤ	47,423 ± 1,114	21,843 ± 1,919	†
Άπω περιοχή	2 εβδομάδες	ΕσΧ	36,630 ± 2,667	52,345 ± 2,568	*
		ΜΧ	52,914 ± 2,489	43,706 ± 2,317	* , ‡
		ΕξΧ	49,031 ± 2,714	38,186 ± 3,175	*
		ΣΤ	51,655 ± 2,392	32,178 ± 1,730	* , ‡
	4 εβδομάδες	ΕσΧ	29,260 ± 1,187	39,951 ± 2,518	*
		ΜΧ	47,202 ± 1,697	42,786 ± 2,647	*
		ΕξΧ	44,930 ± 1,209	32,808 ± 1,394	†
		ΣΤ	45,778 ± 0,767	38,367 ± 1,195	*
	12 εβδομάδες	ΕσΧ	31,313 ± 1,260	41,396 ± 2,160	*
		ΜΧ	52,948 ± 2,077	37,594 ± 3,009	*
		ΕξΧ	49,157 ± 3,707	27,138 ± 3,702	*
		ΣΤ	49,666 ± 2,539	33,885 ± 1,417	*

Πίνακας 8.2/5: Το εκατοστιαίο ποσοστό VSMCs (%) στον έσω, μέσο και έξω χιτώνα, και στο συνολικό τοίχωμα στις 2, 4 και 12 εβδομάδες στην αναστομωμένη και ετερόπλευρη σφαγίτιδα στην εγγύς περιοχή, στο κέντρο και στην άπω περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας. Οι τιμές που παρατίθενται είναι ο μέσος όρος των τιμών ± SE. ΕσΧ: Έσω Χιτώνας, ΜΧ: Μέσος Χιτώνας, ΕξΧ: Έξω Χιτώνας, ΣΤ: Συνολικό Τοίχωμα της Σφαγίτιδας. * = $p < 0,05$ και † = $p < 0,001$ ως προς την ετερόπλευρη σφαγίτιδα (student's test). ‡ = $p < 0,05$ ως προς τη χρονική περίοδο και • = $p < 0,05$ ως προς την τοπογραφική θέση στην αρτηριοφλεβική επικοινωνία (ANOVA).

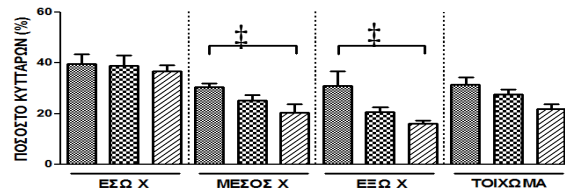


Σχήμα 8.2/21: Το εκατοστιαίο ποσοστό VSMCs του έσω, μέσου και έξω χιτώνα, και του συνολικού τοιχώματος στις 2, 4 και 12 εβδομάδες στη σφαγίτιδα της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (ΑΦΕ) και στην ετερόπλευρη σφαγίτιδα. (Α) Εγγύς περιοχή της ΑΦΕ, (Β) Κεντρικά της ΑΦΕ και (Γ) Απω περιοχή της ΑΦΕ. * = $p < 0,05$ και † = $p < 0,001$ ως προς την ετερόπλευρη σφαγίτιδα.

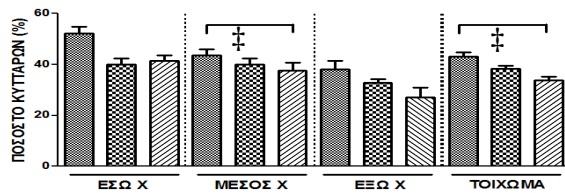
A. ΕΓΓΥΣ ΠΕΡΙΟΧΗ



B. ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

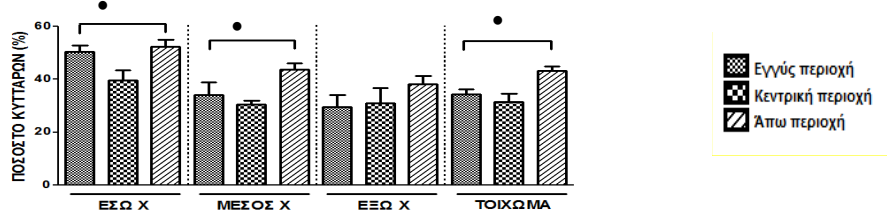


Γ. ΑΠΩ ΠΕΡΙΟΧΗ

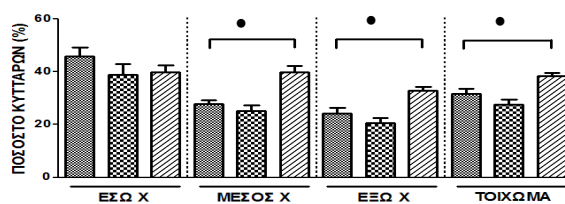


Σχήμα 8.2/22: Το εκατοστιαίο ποσοστό VSMCs στις 2, 4 και 12 εβδομάδες στη σφαγίτιδα της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (ΑΦΕ) (Α) στην εγγύς, (Β) κεντρική και (Γ) άπω περιοχή της ΑΦΕ. ‡ = $p < 0,05$ ως προς τη χρονική περίοδο (ANOVA).

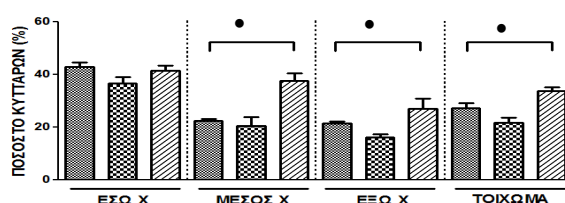
A. 2 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ



B. 4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ



Γ. 12 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ



Σχήμα 8.2/23: Το εκατοστιαίο ποσοστό VSMCs στους 3 χιτώνες και στο συνολικό τοίχωμα στην εγγύς, κεντρική και άπω περιοχή της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας (ΑΦΕ) στις (Α) 2, (Β) 4 και (Γ) 12 εβδομάδες από την ΑΦΕ. • = $p < 0,05$ ως προς την τοπογραφική θέση (ANOVA).

8.3. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗΣ ΕΛΑΣΤΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ fqePfr ΣΤΗΝ ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ

Στην παρούσα παράγραφο μελετάται η μηχανική συμπεριφορά του τοιχώματος της καρωτίδας. Για να καταστεί αυτό δυνατό χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα, τα οποία ελήφθησαν από πείραμα, η διαδικασία του οποίου περιγράφηκε στην ενότητα 7, στην υποενότητα 7.6.. Αφού ολοκληρώθηκε το πείραμα και καταγράφηκαν τα απαραίτητα δεδομένα έγινε χρήση του προγράμματος Origin 7.5. για την επεξεργασία τους. Με τη βοήθεια του υπολογιστή, τα πειραματικά δεδομένα πήραν μια επεξεργάσιμη μορφή, δημιουργώντας έτσι μια νέα σειρά δεδομένων. Επιχειρήθηκε η εφαρμογή της συνάρτησης ελαστικής ενέργειας fqePfr σε αυτά τα νέα δεδομένα, με στόχο την εύρεση των σταθερών της συνάρτησης, ώστε αυτή να είναι ικανή να εξηγήσει και να προσομοιάσει τη συμπεριφορά του τοιχώματος της καρωτίδας στην περίπτωση διόγκωσης και επιμήκυνσης (inflation-extension).

Ο τύπος της συνάρτησης fqePfr, που εφαρμόζεται είναι ο ακόλουθος:

$$\Psi = (b_1 E_r^2 + b_2 E_z^2 + b_3 E_r E_z) + K[\exp(c_{11} E_r^2 + c_{22} E_z^2 + c_{12} E_r E_z)] \quad (8.3.1)$$

Όπου b_1 , b_2 , b_3 , K , c_{11} , c_{22} , c_{12} είναι οι προς προσδιορισμό παράμετροι.

Ο λόγος που χρησιμοποιήθηκε η συγκεκριμένη συνάρτηση οφείλεται, ως επί το πλείστον, στην παρατήρηση της μορφής των καμπυλών που προέκυψαν από τα πειραματικά δεδομένα και οι οποίες παρουσίαζαν ένα γραμμικό και ένα εκθετικό τμήμα. Βάσει αυτού, κρίθηκε αποτελεσματικότερη η χρήση εξίσωσης, η οποία θα περιελάμβανε τον γραμμικό και τον εκθετικό τύπο συνάρτησης στοχεύοντας σε πιο ακριβή και ποιοτικά συμπεράσματα.

Τροφοδοτώντας το με τα κατάλληλα μορφομετρικά στοιχεία (γωνία ανοίγματος, εσωτερική και εξωτερική ακτίνα σε κατάσταση χωρίς φόρτιση), το πρόγραμμα υπολόγισε τις παραμέτρους b_1 , b_2 , b_3 , K , c_{11} , c_{22} και c_{12} . Οι σταθερές b_1 , b_2 και b_3 αναφέρονται στην ελαστινή, η οποία βρίσκεται στον εγκάρσιο (b_1) και το διαμήκη (b_2) άξονα καθώς και στην αλληλεπίδραση των δυο αξόνων (b_3). Ακολούθως, οι συντελεστές K , c_{11} , c_{22} και c_{12} αναφέρονται στη συμπεριφορά του κολλαγόνου. Η σταθερά c_{11} αφορά στο κολλαγόνο του εγκάρσιου άξονα, η c_{22} στο κολλαγόνο του διαμήκου άξονα και η c_{12} στην αλληλεπίδραση των δυο αξόνων, διαμήκου και εγκάρσιου. Η σταθερά K αποτελεί παράγοντα κλίμακας (scaling factor), εξαρτώμενη από τις τιμές των c_{11} , c_{22} και c_{12} αυξανόμενων των οποίων, η K μειώνεται ανάλογα.

Είναι αξιόλογο να παρουσιαστούν οι τιμές των σταθερών αυτών και να συσχετισθούν με τις γραφικές παραστάσεις που προέκυψαν. Σημειώνεται ότι λόγω δυσκολιών της χειρουργικής επέμβασης που συνίστανται κυρίως στην απόφραξη των αγγείων και κατ' επέκταση στην απόρριψη τους, εξαιρέθηκαν και μελετήθηκαν 9 ετερόπλευρες και 5 αναστομωμένες καρωτίδες, αντίστοιχες 5 ετερόπλευρων. Σαν

συνέπεια, δύνανται να γίνουν κάποιες παρατηρήσεις όσο αφορά στις διαφορές των τιμών μεταξύ υγιών και παθολογικών δειγμάτων.

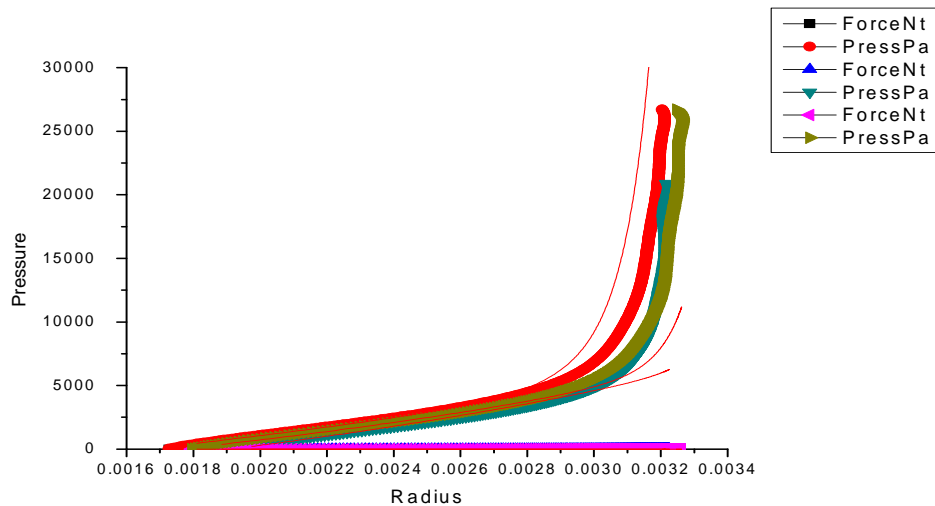
Γενικά, κατά τη φάση του πειράματος τα δείγματα υποβλήθηκαν σε λόγους προέντασης, λόγω των οποίων ελήφθησαν διαφορετικές τιμές πίεσης και δύναμης. Έτσι για το κάθε δείγμα παρατίθενται γραφήματα πίεσης-ακτίνας και δύναμης-ακτίνας για όσους λόγους προέντασης ελήφθησαν δεδομένα. Πρέπει να σημειωθεί ότι με τον όρο λόγο προέντασης εννοούμε το λόγο του αθροίσματος του μήκους του ιστού στο σώμα(in vivo length) συν το ποσοστό προέκτασης του, προς το μήκος που έχει ο ιστός όταν βρίσκεται έξω από το σώμα(in vitro length).

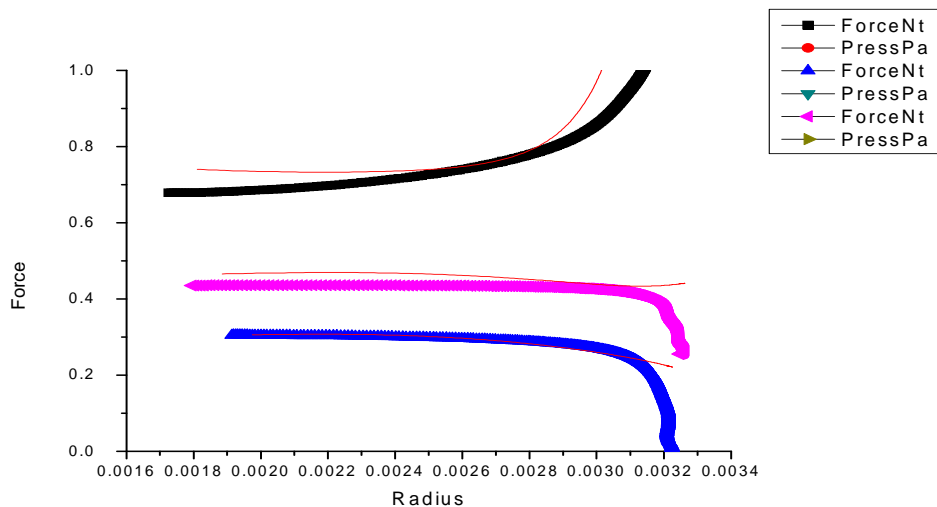
Υπενθυμίζεται ότι οι καμπύλες των γραφημάτων, οι οποίες είναι παραπλήσιας μορφής στο σύνολο τους, απαρτίζονται από μια παραβολική και μια εκθετική περιοχή. Όσο μεγαλύτερο είναι το γραμμικό τμήμα, τόσο μεγαλύτερες τιμές αναμένεται να ληφθούν για τις παραμέτρους b_1 , b_2 , b_3 και όσο πιο απότομη είναι η τελική περιοχή τόσο μεγαλύτερες τιμές θα πρέπει να πάρουν οι c_{11} , c_{22} και c_{12} . Το αντίθετο αναμένεται για την παράμετρο K .

Τα τέσσερα πρώτα δείγματα που παρατίθενται αφορούν σε ζώα, που ανήκουν στην ομάδα ελέγχου.

ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ – ΙΣΤΟΣ 17

Ο παρόν ιστός υποβλήθηκε σε 3 λόγους προέντασης. Παρατηρείται ότι η συσχέτιση πειραματικών δεδομένων και συνάρτησης ελαστικής ενέργειας είναι ικανοποιητική για την περιγραφή της συμπεριφοράς αυτού του ιστού.

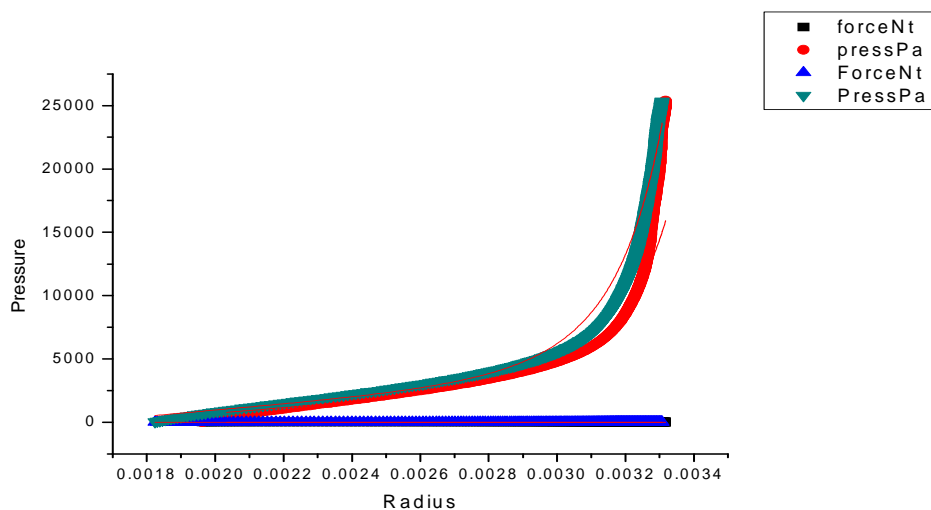


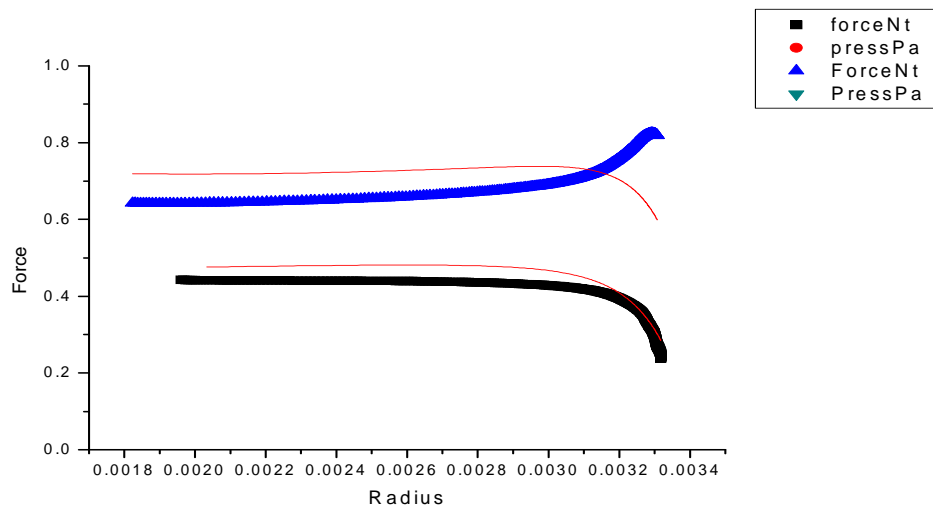


Σχήμα 8.3/1: Γραφήματα πίεσης-ακτίνας και δύναμης ακτίνας που αντικατοπτρίζουν τη συσχέτιση πειραματικών δεδομένων και συνάρτησης $f_{\theta PFr}$ για τον ιστό 17.

ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ – ΙΣΤΟΣ 19

Ο συγκεκριμένος ιστός, όπως φαίνεται, υπεβλήθη σε 2 λόγους προέντασης και η συνάρτηση $f_{\theta PFr}$ περιγράφει ικανοποιητικά τη συμπεριφορά του και στις δυο περιπτώσεις.

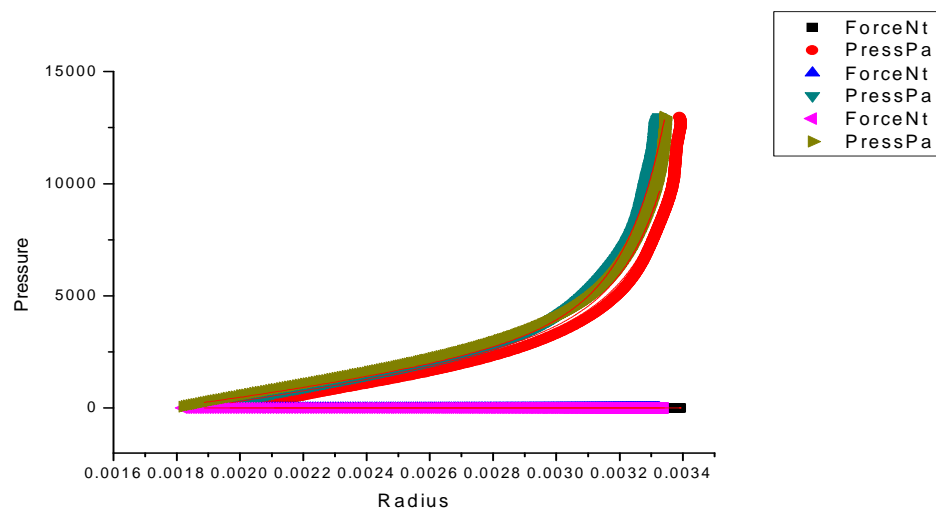


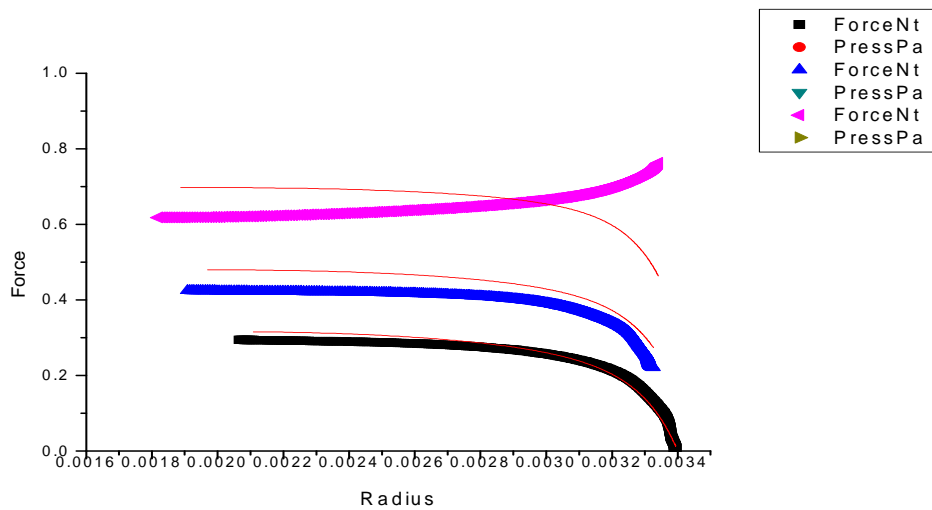


Σχήμα 8.3/2: Γραφήματα πίεσης-ακτίνας και δύναμης ακτίνας που αντικατοπτρίζουν τη συσχέτιση πειραματικών δεδομένων και συνάρτησης $f_{\theta}PFr$ για τον ιστό 19.

ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ – ΙΣΤΟΣ 21

Όμοια με τα παραπάνω δείγματα, η συνάρτηση περιγράφει ικανοποιητικά τη συμπεριφορά του ιστού, ο οποίος έχει υποβληθεί σε τρεις λόγους προέντασης.

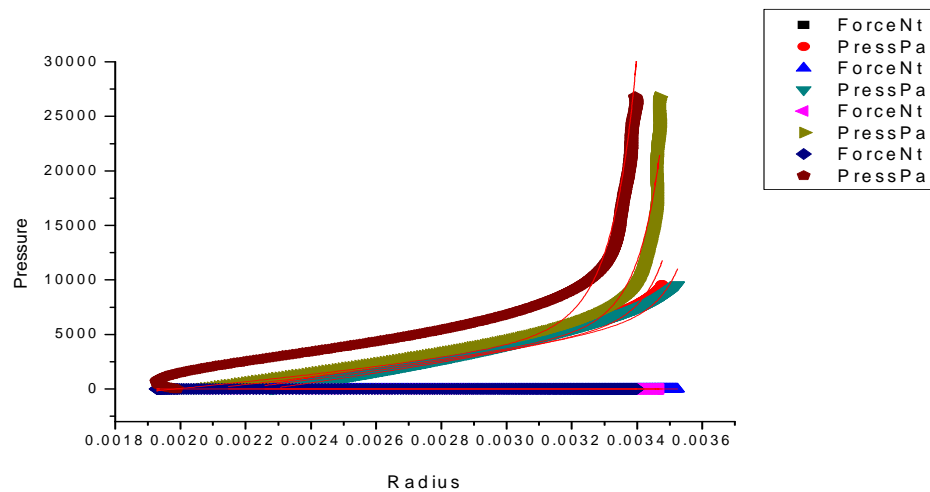


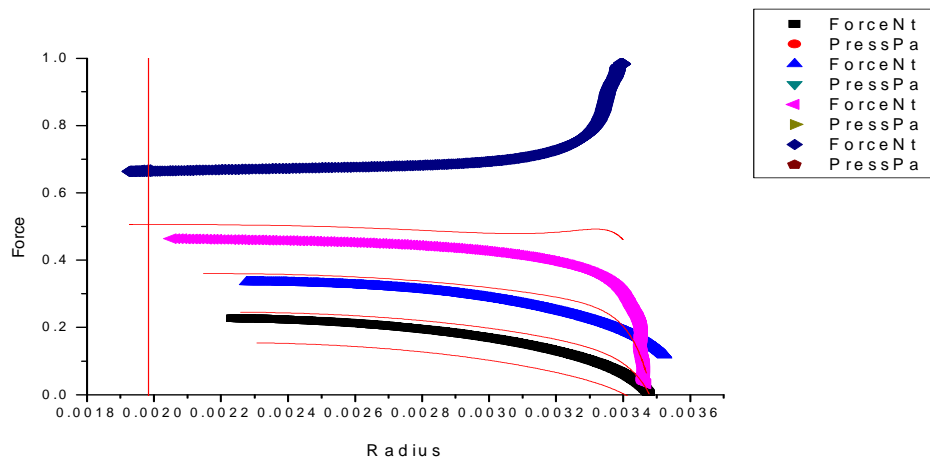


Σχήμα 8.3/3: Γραφήματα πίεσης-ακτίνας και δύναμης ακτίνας που αντικατοπτρίζουν τη συσχέτιση πειραματικών δεδομένων και συνάρτησης $f_{\mu}PFr$ για τον ιστό 21.

ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ – ΙΣΤΟΣ 22

Το συγκεκριμένο δείγμα υπεβλήθει σε τέσσερις λόγους προέντασης. Και εδώ υπάρχει ικανοποιητική συσχέτιση μεταξύ πειραματικών δεδομένων και συνάρτησης.





Σχήμα 8.3/4: Γραφήματα πίεσης-ακτίνας και δύναμης ακτίνας που αντικατοπτρίζουν τη συσχέτιση πειραματικών δεδομένων και συνάρτησης $f_{\theta}PFr$ για τον ιστό 22.

Στον πίνακα της επόμενης σελίδας(Πίνακας 8.3/1) παρουσιάζονται συγκεντρωμένες οι τιμές των παραμέτρων της συνάρτησης, ο μέσος όρος και το σφάλμα για κάθε παράμετρο καθώς και η ποιότητα προσομοίωσης(Chi-sqr), όπως προέκυψαν από το υπολογιστικό πρόγραμμα. Μετά από παρατήρηση του Πίνακα επισημαίνονται τα εξής:

- Οι τιμές των αντίστοιχων παραμέτρων για τα διάφορα δείγματα είναι της ίδιας τάξης μεγέθους .
- Για τις τιμές των σταθερών της ελαστικής ισχύει $b_2 > b_1 > b_3$, δηλαδή υπάρχει περισσότερη ελαστική στο διαμήκη άξονα σε σχέση με τον εγκάρσιο.
- Για τις τιμές των σταθερών του κολλαγόνου ισχύει ότι $c_{11} > c_{22}$, γεγονός που μαρτυρά την ύπαρξη περισσότερου κολλαγόνου στον εγκάρσιο άξονα.
- Μεγαλύτερες τιμές των σταθερών b_1, b_2, b_3 παραπέμπουν σε μεγαλύτερο μήκος του γραμμικού τμήματος της καμπύλης.
- Μεγαλύτερες τιμές της σταθεράς K παραπέμπουν σε ομαλότερη κλίση του εκθετικού τμήματος της καμπύλης.
- Για λόγους θερμοδυναμικής θα πρέπει σε κάθε δείγμα να ισχύει ο περιορισμός $c_{11} > c_{22} > c_{12}$, κάτι το οποίο επαληθεύεται και από το πρόγραμμα.
- Η τελευταία γραμμή του πίνακα δείχνει πόσο καλή είναι η ποιότητα της προσομοίωσης της συνάρτησης στα πειραματικά δεδομένα. Και στις 4 περιπτώσεις αποδεικνύεται ότι η προσομοίωση είναι επιτυχής.

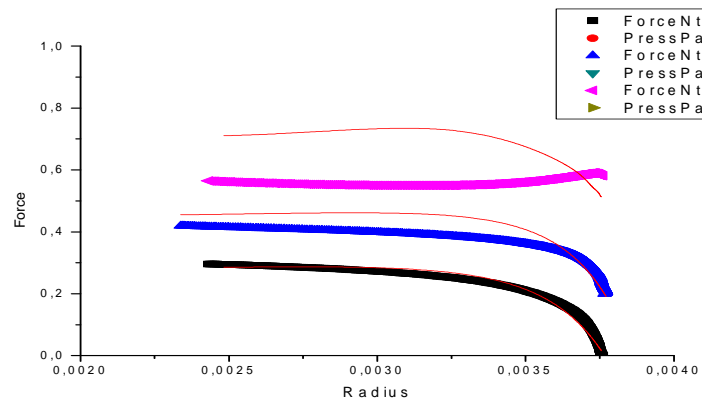
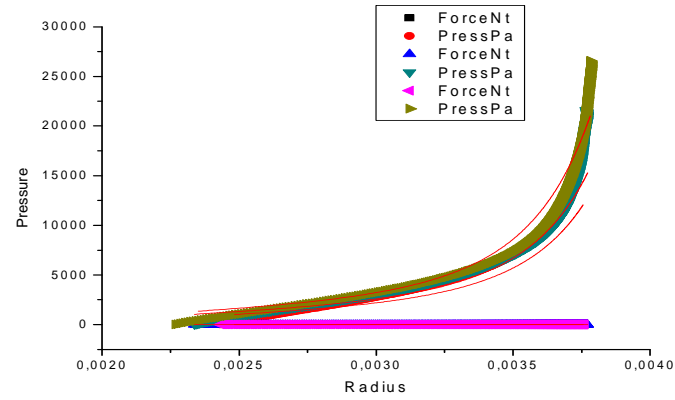
ΧΟΙΡΟΣ	17	19	21	22		
ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ					ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ	ΣΦΑΛΜΑ
b_1	16007,10704	5949,09478	9870,28672	11804,59772	10907,77157	2091,09959
b_2	20362,22028	26055,95445	27040,85421	10412,52355	20967,88812	3813,92067
b_3	8535,35539	7716,98507	4122,23775	3841,46473	6054,01073	1209,32700
K	0,72091	497,16131	266,30682	3,69731	191,97159	119,26529
c_{11}	6,02617	3,16197	2,71290	6,55288	4,61348	0,97793
c_{22}	4,60618	1,39273	0,66540	2,39535	2,26492	0,85721
c_{12}	0,01000	0,01000	0,01000	0,01000	0,01000	0,00000
Chi-sqr	0,01050	0,02258	0,02337	0,18839	0,06121	0,0425

Πίνακας 8.3/1: Αριθμητικές τιμές παραμέτρων $b_1, b_2, b_3, K, c_{11}, c_{22}, c_{12}$ για τα υγιή δείγματα 17 έως 22.

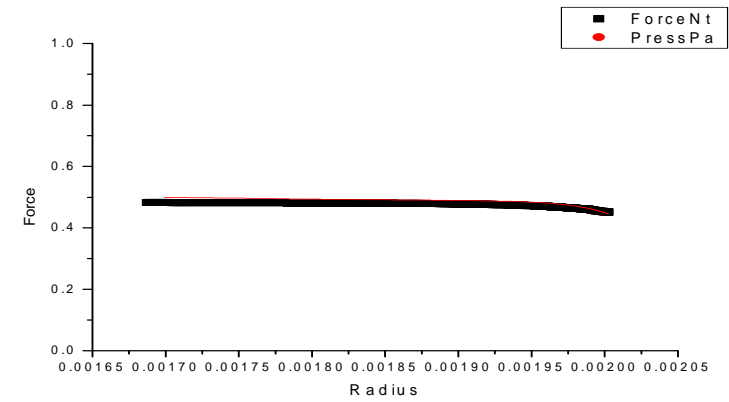
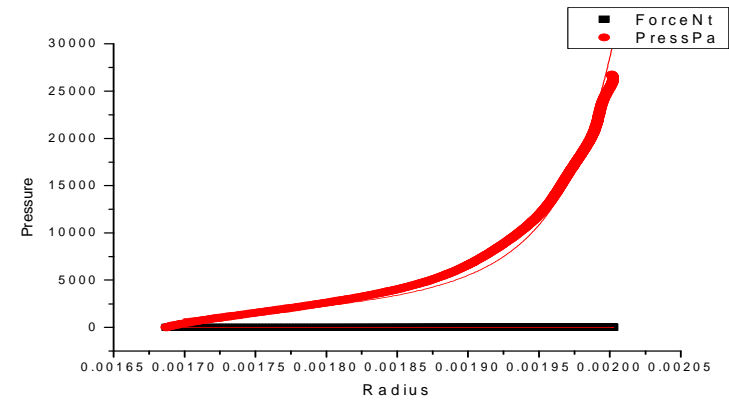
Οι ακόλουθες πέντε ετερόπλευρες καρωτίδες εμφανίζονται κατ' αντιπαράβολή με τις αντίστοιχες αναστομωμένες προκειμένου να γίνουν οι απαραίτητες συγκρίσεις

ΙΣΤΟΣ 24

ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ



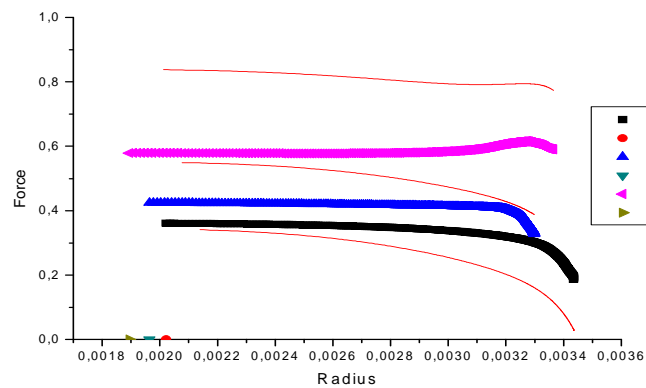
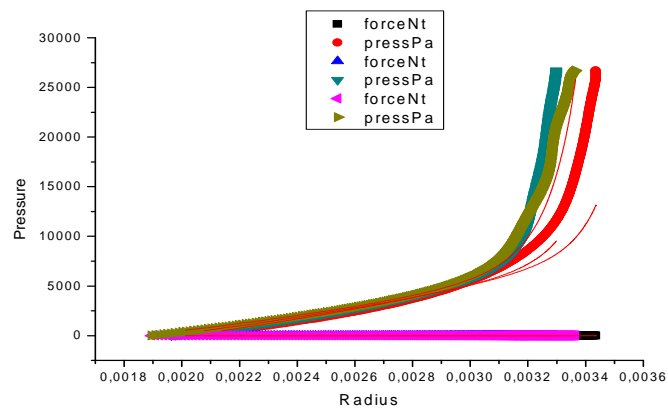
ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ



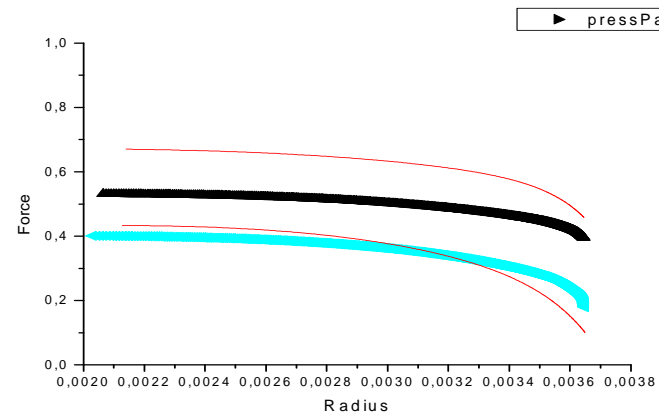
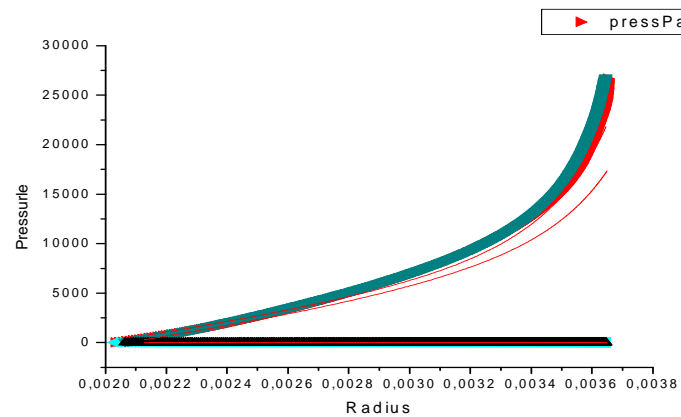
Σχήμα 8.3/5: Γραφήματα πίεσης-ακτίνας, δύναμης ακτίνας και προσομοίωση της συνάρτησης $f_{\theta}PFr$ στην ετερόπλευρη και αναστομωμένη καρωτίδα του δείγματος 24.

ΙΣΤΟΣ 25

ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ



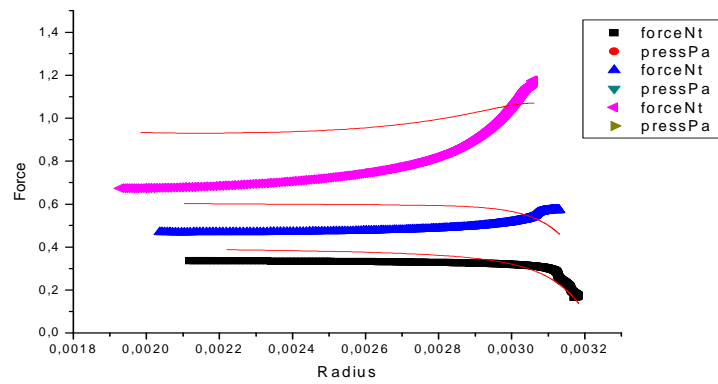
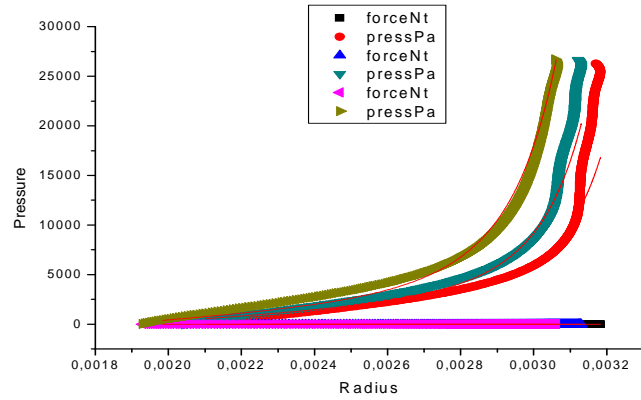
ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ



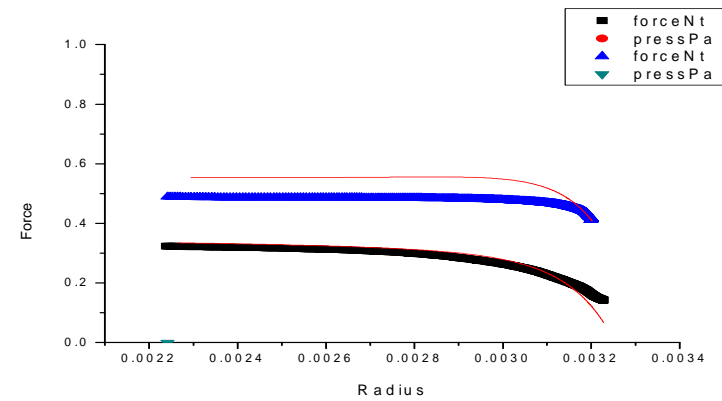
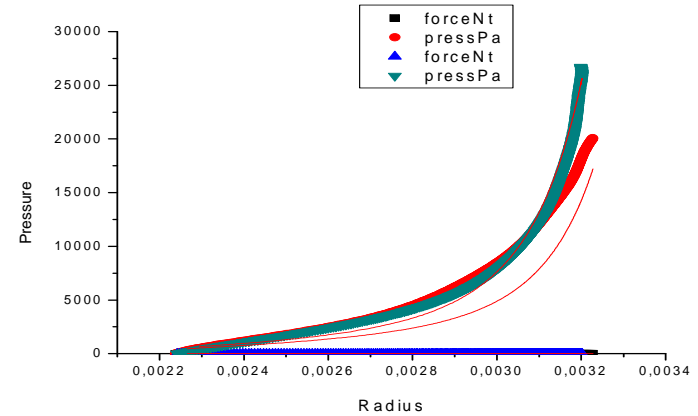
Σχήμα 8.3/6: Γραφήματα πίεσης-ακτίνας, δύναμης ακτίνας και προσομοίωση της συνάρτησης $f_{\theta}PFr$ στην ετερόπλευρη και αναστομωμένη καρωτίδα του δείγματος 25.

ΙΣΤΟΣ 26

ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ



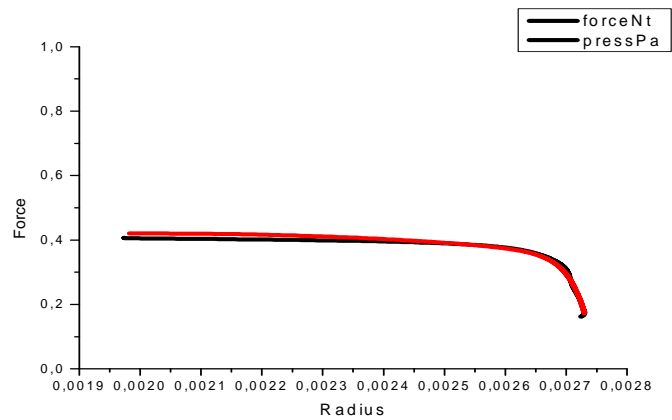
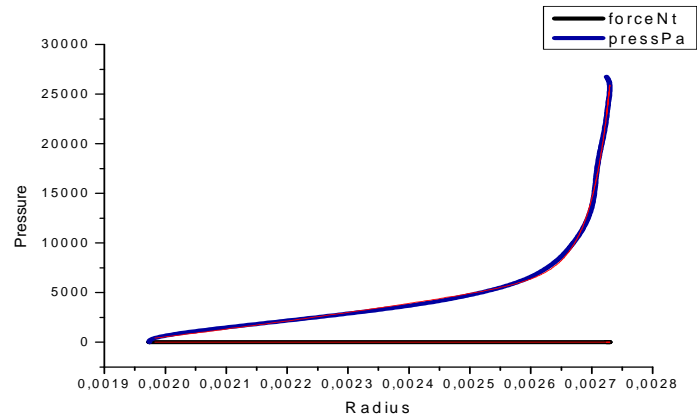
ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ



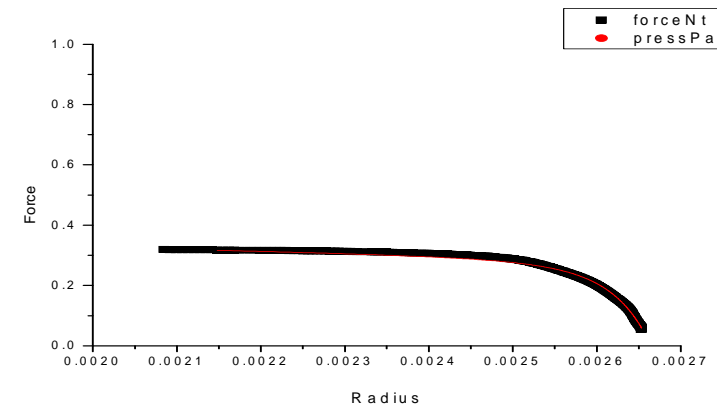
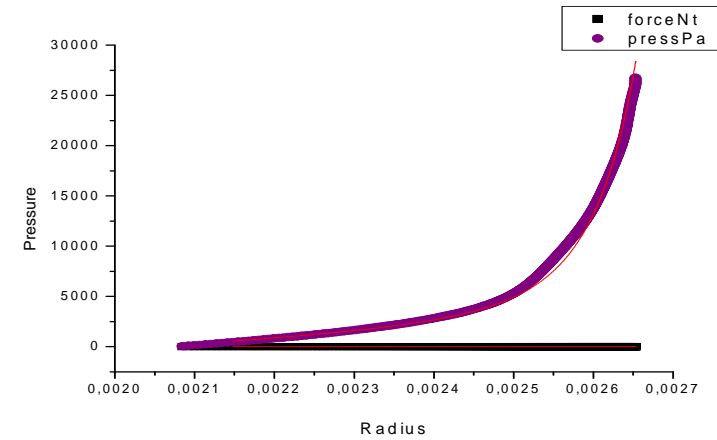
Σχήμα 8.3/7: Γραφήματα πίεσης-ακτίνας, δύναμης ακτίνας και προσομοίωση της συνάρτησης f_{qePFr} στην ετερόπλευρη και αναστομωμένη καρωτίδα του δείγματος 26.

ΙΣΤΟΣ 29

ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ



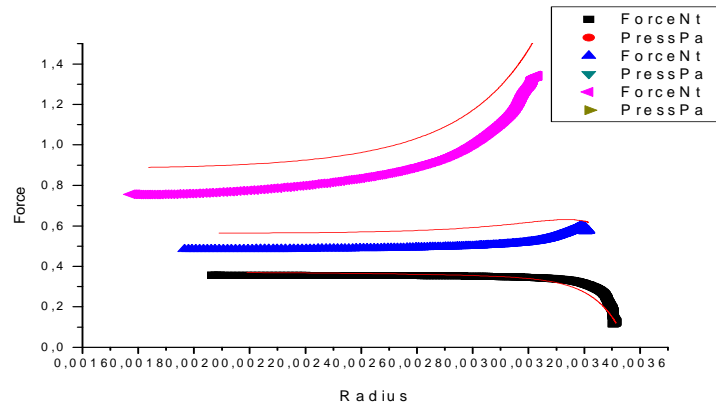
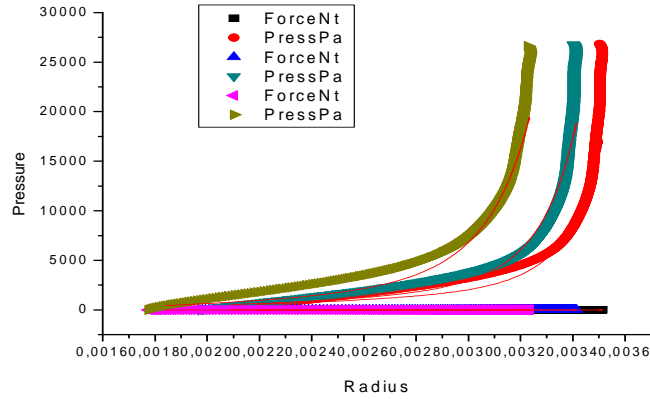
ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ



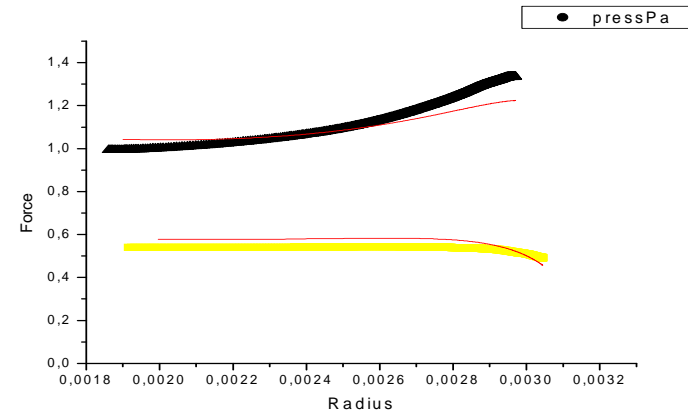
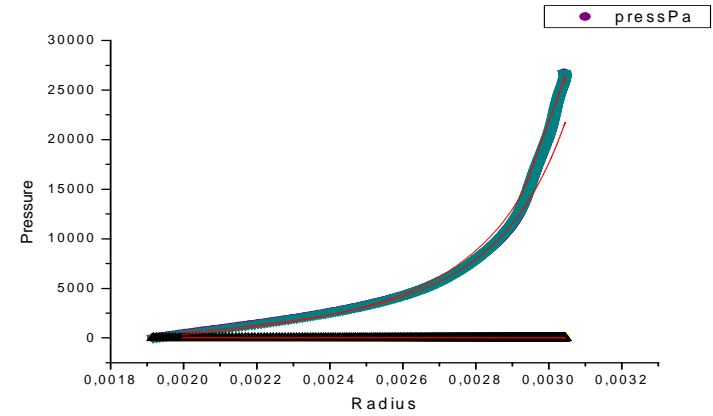
Σχήμα 8.3/8: Γραφήματα πίεσης-ακτίνας, δύναμης ακτίνας και προσομοίωση της συνάρτησης f_{qePFr} στην ετερόπλευρη και αναστομωμένη καρωτίδα του δείγματος 29.

ΙΣΤΟΣ 30

ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ



ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ



Σχήμα 8.3/9: Γραφήματα πίεσης-ακτίνας, δύναμης ακτίνας και προσομοίωση της συνάρτησης f_{gePFr} στην ετερόπλευρη και αναστομωμένη καρωτίδα του δείγματος 30.

Στον ακόλουθο πίνακα δίνονται συγκεντρωμένες οι τιμές των παραμέτρων της συνάρτησης, ο μέσος όρος και το σφάλμα για κάθε παράμετρο καθώς και η ποιότητα προσομοίωσης(Chi-sqr), όπως προέκυψαν από το υπολογιστικό πρόγραμμα για τις ετερόπλευρες και αναστομωμένες καρωτίδες:

ΧΟΙΡΟΣ	24	25	26	29	30		
ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ						ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ	ΣΦΑΛΜΑ
b_1	1281,41025	14843,58471	4173,36634	23837,95803	1177,40500	9062,74487	4462,95199
b_2	18231,54505	43903,46147	15267,11136	31541,37815	19036,78971	25596,05715	5359,36117
b_3	5877,95616	5389,18444	1549,48475	10783,86990	446,12464	4809,32398	1828,07921
K	2845,56214	21,43986	408,87429	0,45584	139,85995	683,23842	545,45161
c_{11}	1,11355	2,98080	1,72263	22,20746	0,44005	5,69290	4,14977
c_{22}	0,76114	3,72201	1,11441	6,07872	1,29239	2,59373	1,01633
c_{12}	0,01000	0,01000	0,01000	0,01000	0,01000	0,01000	0,00000
Chi-sqr	0,03115	0,12894	0,02891	0,00116	0,03380	0,04479	0,02184
ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΗ ΚΑΡΩΤΙΔΑ						ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ	ΣΦΑΛΜΑ
b_1	17030,17801	19597,93052	2928,68270	12581,47977	0,00000	10427,65420	3855,49477
b_2	28662,56735	15808,12115	30120,59729	21444,04103	19724,84947	23152,03526	2715,90447
b_3	0,00000	8221,43621	0,00000	0,00000	1719,70071	1988,22738	1593,48899
K	18,58293	1015,40171	479,02680	51,42921	3874,14653	1087,71744	719,61319
c_{11}	12,79769	1,16855	1,63305	12,26354	1,01526	5,77562	2,76088
c_{22}	3,14590	1,01245	2,34229	3,37557	1,12548	2,20034	0,49304
c_{12}	0,01000	0,01000	0,01000	0,01000	0,01000	0,01000	0,00000
Chi-sqr	0,02101	0,05127	0,05630	0,00526	0,00765	0,02830	0,01078

Πίνακας 8.3/2: Αριθμητικές τιμές παραμέτρων b_1 , b_2 , b_3 , K, c_{11} , c_{22} , c_{12} για τις ετερόπλευρες και αναστομωμένες καρωτίδες 24 έως 30.

Από τα γραφήματα και τον πίνακα, που προηγήθηκαν, εξάγονται τα παρακάτω συμπεράσματα:

- Συγκρίνοντας τις παραμέτρους ελαστικής ετερόπλευρης και αναστομωμένης καρωτίδας παρατηρούμε ότι η ελαστική μειώνεται στην δεύτερη περίπτωση.
- Αντίθετα, κατόπιν σύγκρισης των παραμέτρων κολλαγόνου είναι εμφανές ότι υπάρχει αύξηση του κολλαγόνου στην αναστομωμένη καρωτίδα.
- Η ποιότητα προσομοίωσης σε όλες τις περιπτώσεις είναι ικανοποιητική.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ολοκληρώνοντας την παρούσα εργασία, είναι σημαντικό να τονισθεί ότι η μελέτη της μηχανικής συμπεριφοράς των τοιχωμάτων των αγγείων(καρωτίδας και σφαγίτιδας) βρίσκεται ακόμη σε πρώιμο πειραματικό στάδιο παρά την αναγκαιότητα γνώσης αυτής, για την διεκόνιση και αποτελεσματική πραγμάτωση των διαφόρων επεμβάσεων. Κρίνεται, επομένως, σκόπιμη η πραγματοποίηση περαιτέρω πειραμάτων και αναλύσεων προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα και να καταστεί δυνατή η εύρεση καταστατικών νόμων που να περιγράφουν με ακρίβεια την απόκριση των τοιχωμάτων των αγγείων τόσο στη φυσιολογική όσο και σε παθολογικές καταστάσεις.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marx SO, M., A.R., Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation*, 2001. 104: p. 852-5.
2. Benetos, A., et al., Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*, 1997. 30(6): p. 1410-5.
3. Benetos, A., et al., *Large artery stiffness in hypertension*. *J Hypertens Suppl*, 1997. 15(2): p. S89-97.
4. Ioannou, C.V., et al., Hemodynamics induced after acute reduction of proximal thoracic aorta compliance. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003. 26(2): p. 195-204.
5. Gasser, T.C., C.A. Schulze-Bauer, and G.A. Holzapfel, *A three-dimensional finite element model for arterial clamping*. *J Biomech Eng*, 2002. 124(4): p. 355-63.
6. Prendergast, P.J., et al., Analysis of prolapse in cardiovascular stents: a constitutive equation for vascular tissue and finite-element modelling. *J Biomech Eng*, 2003. 125(5): p. 692-9.
7. Fung, Y.C., *Biomechanics: motion, flow, stress, growth*. *Biomechanics*, 1990.
8. Stewart, S.F. and D.J. Lyman, Effects of a vascular graft/natural artery compliance mismatch on pulsatile flow. *J Biomech*, 1992. 25(3): p. 297-310.
9. Weston, M.W., K. Rhee, and J.M. Tarbell, Compliance and diameter mismatch affect the wall shear rate distribution near an end-to-end anastomosis. *J Biomech*, 1996. 29(2): p. 187-98.
10. Greenwald, S.E. and C.L. Berry, Improving vascular grafts: the importance of mechanical and haemodynamic properties. *J Pathol*, 2000. 190(3): p. 292-9.
11. Sonoda, H., et al., Small-diameter compliant arterial graft prosthesis: Design concept of coaxial double tubular graft and its fabrication. *J Biomed Mater Res*, 2001. 55(3): p. 266-76.
12. Kolff, W.J., et al., *The artificial kidney: a dialyser with a great area*. 1944. *J Am Soc Nephrol*, 1997. 8(12): p. 1959-65.
13. Kherlakian, G.M., et al., Comparison of autogenous fistula versus expanded polytetrafluoroethylene graft fistula for angioaccess in hemodialysis. *Am J Surg*, 1986. 152(2): p. 238-43.
14. Quinton, W., D. Dillard, and B.H. Scribner, *Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis*. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1960. 6: p. 104-13.
15. Brescia, M.J., et al., Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med*, 1966. 275(20): p. 1089-92.
16. Schwab, S.J., et al., Prevention of hemodialysis fistula thrombosis. Early detection of venous stenoses. *Kidney Int*, 1989. 36(4): p. 707-11.
17. Stanley, J.C., Barnes, R.W., Ernst, C.B., Hertzner, N.R., Mannick, J.A., Moore, W.S., *Vascular surgery in the United States: Workforce issues*. Report of the

Society for Vascular Surgery and the International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter, Committee on Workforce Issues. *J Vasc Surg* 1996. 23: p. 172-181.

18. Kovalik, E.C., Schwab, S.J. , *Can Venous Stenosis Be Prevented?* *Seminars in Dialysis*, 1999. 12(3): p. 144-145.

19. Kumpe, D.A. and M.A. Cohen, *Angioplasty/thrombolytic treatment of failing and failed hemodialysis access sites: comparison with surgical treatment.* *Prog Cardiovasc Dis*, 1992. 34(4): p. 263-78.

20. Mandel, S.R., et al., *Vascular access in a University transplant and dialysis program. Results, costs, and manpower implications.* *Arch Surg*, 1977. 112(11): p. 1375-80.

21. Beathard, G.A., *The treatment of vascular access graft dysfunction: a nephrologist's view and experience.* *Adv Ren Replace Ther*, 1994. 1(2): p. 131-47.

22. Windus, D.W., *Permanent vascular access: a nephrologist's view.* *Am J Kidney Dis*, 1993. 21(5): p. 457-71.

23. Feldman, H.I., S. Kobrin, and A. Wasserstein, *Hemodialysis vascular access morbidity.* *J Am Soc Nephrol*, 1996. 7(4): p. 523-35.

24. Fan, P.Y. and S.J. Schwab, *Vascular access: concepts for the 1990s.* *J Am Soc Nephrol*, 1992. 3(1): p. 1-11.

25. Feldman, H.I., et al., *Hemodialysis vascular access morbidity in the United States.* *Kidney Int*, 1993. 43(5): p. 1091-6.

26. UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM: 2000 USRDS Annual Report. Minneapolis, United States Renal Data System. 2000.

27. UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM: Annual Report. United States Renal Data System, Ann Arbor 1999.

28. UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM: 1997 USRDS Annual Report. Ann Arbor, University of Michigan. 1997.

29. Schwab, A.J., Harrington, J.T., Singh, A., *Vascular access for hemodialysis.* *Kidney Int*, 1999. 55: p. 2078-2090.

30. Pisoni, R.L., et al., *Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS.* *Kidney Int*, 2002. 61(1): p. 305-16.

31. Dixon, B.S., L. Novak, and J. Fangman, *Hemodialysis vascular access survival: upper-arm native arteriovenous fistula.* *Am J Kidney Dis*, 2002. 39(1): p. 92-101.

32. Hofstra, L., et al., *Anastomotic intimal hyperplasia in prosthetic arteriovenous fistulas for hemodialysis is associated with initial high flow velocity and not with mismatch in elastic properties.* *J Am Soc Nephrol*, 1995. 6(6): p. 1625-33.

33. Beathard, G.A., The treatment of vascular access dysfunction: A nephrologists view and experience. *Adv Ren Replace Ther*, 1994. 1: p. 131-147.
34. Roy-Chaudhury, P., et al., Hemodialysis vascular access dysfunction from basic biology to clinical intervention. *Adv Ren Replace Ther*, 2002. 9(2): p. 74-84.
35. Blankestijn, P.J., P.J. Bosman, and F.T. Boereboom, *Haemodialysis access without thrombosis: is it possible?* *Nephrol Dial Transplant*, 1996. 11(12): p. 2394-7.
36. Himmelfarb, J. and T. Saad, *Hemodialysis vascular access: emerging concepts*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1996. 5(6): p. 485-91.
37. Junqueira, L.C., Carneiro, J., *Basic Histology Text and Atlas*. 2005(11th edition: MC Graw-Hill).
38. Pugsley, M.K. and R. Tabrizchi, *The vascular system. An overview of structure and function*. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2000. 44(2): p. 333-40.
39. Ross, M.H., Pawlina, W., *Histology: A text and Atlas with Corrected Cell and Molecular Biology*, 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
40. Clark, J.M. and S. Glagov, Structural integration of the arterial wall. I. Relationships and attachments of medial smooth muscle cells in normally distended and hyperdistended aortas. *Lab Invest*, 1979. 40(5): p. 587-602.
41. Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th edition*. Elsevier Saunders, 2005.
42. Alan, S., Κίττας, X., *Ιστολογία του Ανθρώπου*. 1999.
43. Guyton, M.D., *Textbook of Medical Physiology* 1991.
44. Frank, O., *Die Grundformen des arteriellen Pulses*. *Z Biol*, 1899. 37: p. 483-526.
45. www.coryi.org.
46. Ferrans, V.J., Vascular structure. In Patel DJ et al. (ed), *Hemodynamics and its Role in Disease Processes* University Park Press, Baltimore, 1980: p. 105-154.
47. Silkworth, J.B., B. McLean, and W.E. Stehens, *The effect of hypercholesterolemia on aortic endothelium studied en face*. *Atherosclerosis*, 1975. 22(3): p. 335-48.
48. Small, J.V. and M. Gimona, *The cytoskeleton of the vertebrate smooth muscle cell*. *Acta Physiol Scand*, 1998. 164(4): p. 341-8.
49. Dingemans, K.P., et al., Extracellular matrix of the human aortic media: an ultrastructural histochemical and immunohistochemical study of the adult aortic media. *Anat Rec*, 2000. 258(1): p. 1-14.
50. Ignarro, L.J., *Nitric oxide-mediated vasorelaxation*. *Thromb Haemost*, 1993. 70(1): p. 148-51.

51. Schubert, R. and M.J. Mulvany, *The myogenic response: established facts and attractive hypotheses*. Clin Sci (Lond), 1999. 96(4): p. 313-26.
52. Silver, F.H., Relationship between hierarchical structure and mechanical properties of the arteries. In Boudoulas H, Toutouzas PK, Wooley CF (eds), *Functional Abnormalities of the Aorta*, Futura Publishing Company Inc., New York. 1996: p. 113-149.
53. Libby, P. and R.T. Lee, *Matrix matters*. Circulation, 2000. 102(16): p. 1874-6.
54. Liu, J., et al., *Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. 24(8): p. 1359-66.
55. Oliva, E., et al., Cellular benign mesenchymal tumors of the uterus. A comparative morphologic and immunohistochemical analysis of 33 highly cellular leiomyomas and six endometrial stromal nodules, two frequently confused tumors. Am J Surg Pathol, 1995. 19(7): p. 757-68.
56. Libby, P., *Changing concepts of atherogenesis*. J Intern Med, 2000. 247(3): p. 349-58.
57. Ohtani, H., Stromal reaction in cancer tissue: pathophysiologic significance of the expression of matrix-degrading enzymes in relation to matrix turnover and immune/inflammatory reactions. Pathol Int, 1998. 48(1): p. 1-9.
58. Fanning, J.C., Yates, N.G., Cleary, E.G. , Elastin-associated microfibrils in aorta: Species differences in large animals. Micron 1981. 12. : p. 339.
59. Ross, R., *The elastic fiber: a review*. J Histochem Cytochem 1973. 21: p. 199-208.
60. Goncalves, I., et al., Changes related to age and cerebrovascular symptoms in the extracellular matrix of human carotid plaques. Stroke, 2003. 34(3): p. 616-22.
61. Robert, L., *Cell-elastin interaction and signaling*. Pathol Biol (Paris), 2005. 53(7): p. 399-404.
62. Andrady, A.L., Mark, J.E. , Thermoelasticity of swollen elastin networks at constant composition. Biopolymers 1980. 19: p. 849.
63. Hove, C.J., Flory, P.J. , *The elastic properties of elastin*. . J Am Chem Soc 1958. 80: p. 6253.
64. Dorrington, K.L., McCrum, N.G. , *Elastin as a rubber*. Biopolymers 1977. 16: p. 1201-1222.
65. Dunn, M.G., Silver, F.H. , Viscoelastic behaviour of human connective tissue: Relative contribution of viscous and elastic components.. Connect Tissue Res 1983. 12: p. 59-70.

66. Rodbard, S., Biophysical factors in vascular structure and caliber. In Schettler G and Weizel A (eds), *Atherosclerosis III, Proceedings of the Third International Symposium*, Springer-Verlag, New-York, Heidelberg, Berlin. 1974: p. 46-65.
67. Silver, F.H., D.L. Christiansen, and C.M. Buntin, *Mechanical properties of the aorta: a review*. Crit Rev Biomed Eng, 1989. 17(4): p. 323-58.
68. Kato, Y.P., et al., Mechanical properties of collagen fibres: a comparison of reconstituted and rat tail tendon fibres. Biomaterials, 1989. 10(1): p. 38-42.
69. Nestler, F.H., et al., Flexibility of collagen determined from dilute solution viscoelastic measurements. Biopolymers, 1983. 22(7): p. 1747-58.
70. Porter, K.E., et al., The development of an in vitro flow model of human saphenous vein graft intimal hyperplasia. Cardiovasc Res, 1996. 31(4): p. 607-14.
71. Kornet, L., et al., In the femoral artery bifurcation, differences in mean wall shear stress within subjects are associated with different intima-media thicknesses. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. 19(12): p. 2933-9.
72. Taylor, R.S., et al., Improved technique for polytetrafluoroethylene bypass grafting: long-term results using anastomotic vein patches. Br J Surg, 1992. 79(4): p. 348-54.
73. Tyrrell, M.R., et al., Experimental evidence to support the use of interposition vein collars/patches in distal PTFE anastomoses. Eur J Vasc Surg, 1990. 4(1): p. 95-101.
74. Tyrrell, M.R., et al., *PTFE, collars, and patches*. J Invest Surg, 1992. 5(1): p. 25-34.
75. Moore, J.A., et al., Accuracy of computational hemodynamics in complex arterial geometries reconstructed from magnetic resonance imaging. Ann Biomed Eng, 1999. 27(1): p. 32-41.
76. Moore, J.A., et al., A numerical study of blood flow patterns in anatomically realistic and simplified end-to-side anastomoses. J Biomech Eng, 1999. 121(3): p. 265-72.
77. Abbott, W.M., Prosthetic above-knee femoral-popliteal bypass: indications and choice of graft. Semin Vasc Surg, 1997. 10(1): p. 3-7.
78. Stonebridge, P.A., R.J. Prescott, and C.V. Ruckley, Randomized trial comparing infrainguinal polytetrafluoroethylene bypass grafting with and without vein interposition cuff at the distal anastomosis. The Joint Vascular Research Group. J Vasc Surg, 1997. 26(4): p. 543-50.
79. Dobrin, P.B., et al., *Mechanical and histologic changes in canine vein grafts*. J Surg Res, 1988. 44(3): p. 259-65.
80. LoGerfo, F.W., et al., Downstream anastomotic hyperplasia. A mechanism of failure in Dacron arterial grafts. Ann Surg, 1983. 197(4): p. 479-83.

81. Bassiouny, H.S., et al., *Anastomotic intimal hyperplasia: mechanical injury or flow induced*. J Vasc Surg, 1992. 15(4): p. 708-16; discussion 716-7.
82. Sottiurai, V.S., Distal Anastomotic Intimal Hyperplasia: Histocytomorphology, Pathophysiology, Etiology, and Prevention. Int J Angiol, 1999. 8(1): p. 1-10.
83. Keynton, R.S., et al., Intimal hyperplasia and wall shear in arterial bypass graft distal anastomoses: an in vivo model study. J Biomech Eng, 2001. 123(5): p. 464-73.
84. Rittgers, S.E., et al., Velocity distribution and intimal proliferation in autologous vein grafts in dogs. Circ Res, 1978. 42(6): p. 792-801.
85. Mattsson, E.J., et al., *Increased blood flow induces regression of intimal hyperplasia*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997. 17(10): p. 2245-9.
86. Schachner, T., G. Laufer, and J. Bonatti, *In vivo (animal) models of vein graft disease*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. 30(3): p. 451-63.
87. Van Tricht, I., et al., Hemodynamics and complications encountered with arteriovenous fistulas and grafts as vascular access for hemodialysis: a review. Ann Biomed Eng, 2005. 33(9): p. 1142-57.
88. Ανδρικόπουλος, Β., Αγγειακές προσπελάσεις για χρόνια αιμοκάθαρση. 2005. Εκδόσεις Βήτα.
89. Dougherty, M.J., et al., Endovascular versus surgical treatment for thrombosed hemodialysis grafts: A prospective, randomized study. J Vasc Surg, 1999. 30(6): p. 1016-23.
90. Stary, H.C., The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. Eur Heart J, 1990. 11 Suppl E: p. 3-19.
91. Kelly, B.S., et al., Aggressive venous neointimal hyperplasia in a pig model of arteriovenous graft stenosis. Kidney Int, 2002. 62(6): p. 2272-80.
92. Roy-Chaudhury, P., V.P. Sukhatme, and A.K. Cheung, *Hemodialysis vascular access dysfunction: a cellular and molecular viewpoint*. J Am Soc Nephrol, 2006. 17(4): p. 1112-27.
93. Asif, A., et al., Inflow stenosis in arteriovenous fistulas and grafts: a multicenter, prospective study. Kidney Int, 2005. 67(5): p. 1986-92.
94. Kanterman, R.Y., et al., Dialysis access grafts: anatomic location of venous stenosis and results of angioplasty. Radiology, 1995. 195(1): p. 135-9.
95. Slomp, J., et al., Formation of intimal cushions in the ductus arteriosus as a model for vascular intimal thickening. An immunohistochemical study of changes in extracellular matrix components. Atherosclerosis, 1992. 93(1-2): p. 25-39.

96. Orekhov, A.N., et al., Cellular composition of atherosclerotic and uninvolved human aortic subendothelial intima. Light-microscopic study of dissociated aortic cells. *Am J Pathol*, 1984. 115(1): p. 17-24.
97. Weiser, M.C., et al., Static tension is associated with increased smooth muscle cell DNA synthesis in rat pulmonary arteries. *Am J Physiol*, 1995. 268(3 Pt 2): p. H1133-8.
98. Ip, J.H., et al., Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol*, 1990. 15(7): p. 1667-87.
99. Salomon, R.N., et al., Human coronary transplantation-associated arteriosclerosis. Evidence for a chronic immune reaction to activated graft endothelial cells. *Am J Pathol*, 1991. 138(4): p. 791-8.
100. Angelini, G.D. and A.C. Newby, *The future of saphenous vein as a coronary artery bypass conduit*. *Eur Heart J*, 1989. 10(3): p. 273-80.
101. Dilley, R.J., J.K. McGeachie, and F.J. Prendergast, A review of the histologic changes in vein-to-artery grafts, with particular reference to intimal hyperplasia. *Arch Surg*, 1988. 123(6): p. 691-6.
102. Davies MJ, W., N., *Atherosclerosis in Ischaemic Heart Disease. The Mechanism*. Science Press, 1990.
103. Li, L., et al., Neointimal hyperplasia associated with synthetic hemodialysis grafts. *Kidney Int*, 2008. 74(10): p. 1247-61.
104. Schwartz, S.M., G.R. Campbell, and J.H. Campbell, *Replication of smooth muscle cells in vascular disease*. *Circ Res*, 1986. 58(4): p. 427-44.
105. O'Brien, E.R., et al., Proliferation in primary and restenotic coronary atherectomy tissue. Implications for antiproliferative therapy. *Circ Res*, 1993. 73(2): p. 223-31.
106. Geng, Y.J. and P. Libby, Evidence for apoptosis in advanced human atheroma. Colocalization with interleukin-1 beta-converting enzyme. *Am J Pathol*, 1995. 147(2): p. 251-66.
107. Bjorkerud, S. and B. Bjorkerud, Apoptosis is abundant in human atherosclerotic lesions, especially in inflammatory cells (macrophages and T cells), and may contribute to the accumulation of gruel and plaque instability. *Am J Pathol*, 1996. 149(2): p. 367-80.
108. Clowes, A.W., M.A. Reidy, and M.M. Clowes, Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. I. Smooth muscle growth in the absence of endothelium. *Lab Invest*, 1983. 49(3): p. 327-33.

- 109.Campbell, G.R. and J.H. Campbell, Smooth muscle phenotypic changes in arterial wall homeostasis: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Exp Mol Pathol*, 1985. 42(2): p. 139-62.
- 110.Chamley-Campbell, J.H. and G.R. Campbell, *What controls smooth muscle phenotype?* *Atherosclerosis*, 1981. 40(3-4): p. 347-57.
- 111.Thyberg, J., Phenotypic modulation of smooth muscle cells during formation of neointimal thickenings following vascular injury. *Histol Histopathol*, 1998. 13(3): p. 871-91.
- 112.Ang, A.H., et al., Collagen synthesis by cultured rabbit aortic smooth-muscle cells. Alteration with phenotype. *Biochem J*, 1990. 265(2): p. 461-9.
- 113.Thyberg, J., Differentiated properties and proliferation of arterial smooth muscle cells in culture. *Int Rev Cytol*, 1996. 169: p. 183-265.
- 114.Koyama, H., et al., Fibrillar collagen inhibits arterial smooth muscle proliferation through regulation of Cdk2 inhibitors. *Cell*, 1996. 87(6): p. 1069-78.
- 115.Rutherford, *Vascular Surgery, 6th ed.Elsevier Inc.* 2005. Chapter 11: p. 149.
- 116.Greenwald, S.E., et al., Experimental investigation of the distribution of residual strains in the artery wall. *J Biomech Eng*, 1997. 119(4): p. 438-44.
- 117.Frobert, O., et al., Relation between zero-stress state and branching order of porcine left coronary arterial tree. *Am J Physiol*, 1998. 275(6 Pt 2): p. H2283-90.
- 118.Fung , Y.C., What are the residual stresses doing in our blood vessels? *Ann Biomed* 1991. 19: p. 237-49.
- 119.Han, H.C. and Y.C. Fung, *Direct measurement of transverse residual strains in aorta.* *Am J Physiol*, 1996. 270(2 Pt 2): p. H750-9.
- 120.Burton, A.C., Relation of structure to function of the tissues of the wall of blood vessels. *Physiol Rev*, 1954. 34(4): p. 619-42.
- 121.Rachev, A. and S.E. Greenwald, *Residual strains in conduit arteries.* *J Biomech*, 2003. 36(5): p. 661-70.
- 122.Takamizawa, K. and K. Hayashi, Strain energy density function and uniform strain hypothesis for arterial mechanics. *J Biomech*, 1987. 20(1): p. 7-17.
- 123.Chuong, C.J. and Y.C. Fung, *Three-dimensional stress distribution in arteries.* *J Biomech Eng*, 1983. 105(3): p. 268-74.
- 124.Marquardt, D.W., *An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters.* *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics*, 1963. 11: p. 431-441.
- 125.Yang, W., et al., Directional, regional, and layer variations of mechanical properties of esophageal tissue and its interpretation using a structure-based constitutive model. *J Biomech Eng*, 2006. 128(3): p. 409-18.

126. Yang, W., et al., 3D Mechanical properties of the layered esophagus: experiment and constitutive model. *J Biomech Eng*, 2006. 128(6): p. 899-908.
127. Humphrey, J.D., *Cardiovascular Solid Mechanics*. Springer Verlag, 2002.
128. Heinbockel, J.H., *Introduction to Tensor Calculus and Continuum Mechanics*. Trafford Publishing, December 2001.
129. Hayashi, K., Stergiopoulos, J.-J. Meister, S. Greenwald, *Techniques in the Determination of the Mechanical properties and Constitutive Laws of Arterial Walls*. Biomechanical Systems : Techniques and Applications, 2001. 2: p. 6-61.
130. Holzapfel, G.A., Gasser T.C., A New Constitutive Framework for Arterial Wall Mechanics and a Comparative Study of Material Models *Journal of Elasticity* 2000. 61: p. 1-48.
131. Humphrey, J.D., *Cardiovascular Solid Mechanics* Springer, 2002.
132. Canham, P.B., et al., Effect of pressure on circumferential order of adventitial collagen in human brain arteries. *Can J Physiol Pharmacol*, 1992. 70(2): p. 296-305.
133. Cusack, S. and A. Miller, Determination of the elastic constants of collagen by Brillouin light scattering. *J Mol Biol*, 1979. 135(1): p. 39-51.
134. Harley, R., et al., *Phonons and the elastic moduli of collagen and muscle*. *Nature*, 1977. 267(5608): p. 285-7.
135. Fridez, P., et al., Geometrical, functional, and histomorphometric adaptation of rat carotid artery in induced hypertension. *J Biomech*, 2003. 36(5): p. 671-80.
136. Fridez, P., et al., Short-Term biomechanical adaptation of the rat carotid to acute hypertension: contribution of smooth muscle. *Ann Biomed Eng*, 2001. 29(1): p. 26-34.
137. Brownlee, R.D. and B.L. Langille, *Arterial adaptations to altered blood flow*. *Can J Physiol Pharmacol*, 1991. 69(7): p. 978-83.
138. Girerd, X., et al., Remodeling of the radial artery in response to a chronic increase in shear stress. *Hypertension*, 1996. 27(3 Pt 2): p. 799-803.
139. Kamiya, A. and T. Togawa, Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *Am J Physiol*, 1980. 239(1): p. H14-21.
140. Kubis, N., et al., Adaptive common carotid arteries remodeling after unilateral internal carotid artery occlusion in adult patients. *Cardiovasc Res*, 2001. 50(3): p. 597-602.
141. Matsumoto, T. and K. Hayashi, *Mechanical and dimensional adaptation of rat aorta to hypertension*. *J Biomech Eng*, 1994. 116(3): p. 278-83.
142. Matsumoto, T. and K. Hayashi, Stress and strain distribution in hypertensive and normotensive rat aorta considering residual strain. *J Biomech Eng*, 1996. 118(1): p. 62-73.

- 143.Rachev, A., *A model of arterial adaptation to alterations in blood flow*. Journal of Elasticity, 2000. 61: p. 83-111.
- 144.Rachev, A., N. Stergiopoulos, and J.J. Meister, *A model for geometric and mechanical adaptation of arteries to sustained hypertension*. J Biomech Eng, 1998. 120(1): p. 9-17.
- 145.Zanchi, A., et al., Time course changes of the mechanical properties of the carotid artery in renal hypertensive rats. Hypertension, 1997. 29(5): p. 1199-203.
- 146.Feldman, S.A. and S. Glagov, Transmedial collagen and elastin gradients in human aortas: reversal with age. Atherosclerosis, 1971. 13(3): p. 385-94.
- 147.Gillessen, T., et al., Age-related changes in the elastic properties of the aortic tree in normotensive patients: investigation by intravascular ultrasound. Eur J Med Res, 1995. 1(3): p. 144-8.
- 148.Groenink, M., et al., The influence of aging and aortic stiffness on permanent dilation and breaking stress of the thoracic descending aorta. Cardiovasc Res, 1999. 43(2): p. 471-80.
- 149.Langewouters, G.J., K.H. Wesseling, and W.J. Goedhard, The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. J Biomech, 1984. 17(6): p. 425-35.
- 150.Reneman, R.S., et al., *Age-related changes in carotid artery wall properties in men*. Ultrasound Med Biol, 1986. 12(6): p. 465-71.
- 151.Saini, A., C. Berry, and S. Greenwald, *Effect of age and sex on residual stress in the aorta*. J Vasc Res, 1995. 32(6): p. 398-405.
- 152.Fridez, P., et al., Model of geometrical and smooth muscle tone adaptation of carotid artery subject to step change in pressure. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001. 280(6): p. H2752-60.
- 153.Jackson, P.A. and B.R. Duling, *Myogenic response and wall mechanics of arterioles*. Am J Physiol, 1989. 257(4 Pt 2): p. H1147-55.
- 154.Hayashi, K., Matsumoto T., Biomechanical Response of Aortic Wall to Hypertension in the Rat p. 231-239.
- 155.Matsumoto, T., M. Tsuchida, and M. Sato, Change in intramural strain distribution in rat aorta due to smooth muscle contraction and relaxation. Am J Physiol, 1996. 271(4 Pt 2): p. H1711-6.
- 156.Lacolley, P., et al., Aortic distensibility and structural changes in sinoaortic-denervated rats. Hypertension, 1995. 26(2): p. 337-40.
- 157.Laurent, S., et al., Arterial stiffening: opposing effects of age- and hypertension-associated structural changes. Can J Physiol Pharmacol, 1996. 74(7): p. 842-9.

- 158.Osol, G., *Mechanotransduction by vascular smooth muscle*. J Vasc Res, 1995. 32(5): p. 275-92.
- 159.Dunn, W.R., S.J. Wallis, and S.M. Gardiner, Remodelling and enhanced myogenic tone in cerebral resistance arteries isolated from genetically hypertensive Brattleboro rats. J Vasc Res, 1998. 35(1): p. 18-26.
- 160.Falcone, J.C. and G.A. Meininger, Endothelin mediates a component of the enhanced myogenic responsiveness of arterioles from hypertensive rats. Microcirculation, 1999. 6(4): p. 305-13.
- 161.Garcia, S.R., et al., Myogenic tone in coronary arteries from spontaneously hypertensive rats. J Vasc Res, 1997. 34(2): p. 109-16.
- 162.Taber, L.A., A model for aortic growth based on fluid shear and fiber stresses. J Biomech Eng, 1998. 120(3): p. 348-54.
- 163.Davies, P.F., *Flow-mediated endothelial mechanotransduction*. Physiol Rev, 1995. 75(3): p. 519-60.
- 164.Ben Driss, A., et al., Hemodynamic stresses induce endothelial dysfunction and remodeling of pulmonary artery in experimental compensated heart failure. Circulation, 2000. 101(23): p. 2764-70.
- 165.Langille, B.L. and F. O'Donnell, Reductions in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent. Science, 1986. 231(4736): p. 405-7.
- 166.Chuong, C.J. and Y.C. Fung, *On residual stresses in arteries*. J Biomech Eng, 1986. 108(2): p. 189-92.
- 167.Liu, S.Q.Y.C.F., Relation between hypertension, hypertrophy, and opening angle of zero-stress state of arteries following aortic constriction J Biomech Eng, 1989. 111: p. 325-35.
- 168.Roach, M.R. and A.C. Burton, *The reason for the shape of the distensibility curves of arteries*. Can J Biochem Physiol, 1957. 35(8): p. 681-90.
- 169.Carlier, S.G., et al., Augmentation of wall shear stress inhibits neointimal hyperplasia after stent implantation: inhibition through reduction of inflammation? Circulation, 2003. 107(21): p. 2741-6.
- 170.Bayer, I.M., S.L. Adamson, and B.L. Langille, *Atrophic remodeling of the artery-cuffed artery*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. 19(6): p. 1499-505.
- 171.Matsumoto, T., et al., Mechanical and dimensional adaptation of rabbit carotid artery cultured in vitro. Med Biol Eng Comput, 1999. 37(2): p. 252-6.
- 172.Chesler, N.C., D.N. Ku, and Z.S. Galis, *Transmural pressure induces matrix-degrading activity in porcine arteries ex vivo*. Am J Physiol, 1999. 277(5 Pt 2): p. H2002-9.

173. Bardy, N., et al., Differential effects of pressure and flow on DNA and protein synthesis and on fibronectin expression by arteries in a novel organ culture system. *Circ Res*, 1995. 77(4): p. 684-94.
174. Bardy, N., et al., Pressure and angiotensin II synergistically induce aortic fibronectin expression in organ culture model of rabbit aorta. Evidence for a pressure-induced tissue renin-angiotensin system. *Circ Res*, 1996. 79(1): p. 70-8.
175. Levesque, M.J. and R.M. Nerem, The elongation and orientation of cultured endothelial cells in response to shear stress. *J Biomech Eng*, 1985. 107(4): p. 341-7.
176. Moore, J.E., Jr., et al., A device for subjecting vascular endothelial cells to both fluid shear stress and circumferential cyclic stretch. *Ann Biomed Eng*, 1994. 22(4): p. 416-22.
177. Meister, J.J., et al., Non-invasive method for the assessment of non-linear elastic properties and stress of forearm arteries in vivo. *J Hypertens Suppl*, 1992. 10(6): p. S23-6.
178. Bank, A.J. and D.R. Kaiser, Smooth muscle relaxation: effects on arterial compliance, distensibility, elastic modulus, and pulse wave velocity. *Hypertension*, 1998. 32(2): p. 356-9.
179. Cox, R.H., Three-dimensional mechanics of arterial segments in vitro: methods. *J Appl Physiol*, 1974. 36(3): p. 381-4.
180. Schulze-Bauer, C.A., P. Regitnig, and G.A. Holzapfel, *Mechanics of the human femoral adventitia including the high-pressure response*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002. 282(6): p. H2427-40.
181. Takamizawa, K., K. Hayashi, and T. Matsuda, Isometric biaxial tension of smooth muscle in isolated cylindrical segments of rabbit arteries. *Am J Physiol*, 1992. 263(1 Pt 2): p. H30-4.