



Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Σχολή Μηχανολόγων Μηχανικών

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΡΕΥΣΤΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**

Διπλωματική εργασία της *ΑΝΤΩΝΙΑΣ ΘΕΟΦΑΝΗ* με τίτλο:

«ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ
ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ
– ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΔΟΜΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ»

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: κ. ΣΩΚΡΑΤΗΣ ΤΣΑΓΓΑΡΗΣ

ΑΘΗΝΑ, Οκτώβριος 2011

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με το Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (Ι.Ιβ.Ε.Α.Α.). Η παρούσα διπλωματική εργασία συνεισφέρει στην εξέλιξη της διδακτορικής διατριβής με θέμα «Μηχανικές ιδιότητες του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων σε διαταραγμένες αιμοδυναμικές συνθήκες» της υποψήφιας διδάκτορος κ. Σ. Σασσάνη.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής μου εργασίας κ. Σ. Τσαγγάρη για τη συνολική καθοδήγησή του. Επίσης, τον ερευνητή Δ΄ του Ι.Ιβ.Ε.Α.Α. κ. Δ. Σοκόλη για την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφερε και την προθυμία του να με κατευθύνει σε πηγές αναζήτησης για την εμπάθυνση των γνώσεών μου όσον αφορά στην εμβιομηχανική του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων. Τέλος, ευχαριστώ την υποψήφια διδάκτορα κ. Σ. Σασσάνη για τον άπλετο και πολύτιμο χρόνο που μου διέθεσε για την επίλυση των αποριών μου σε όλα τα στάδια της εργασίας.

Περιεχόμενα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT.....	6
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
2. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	9
2.1. ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ.....	9
2.2. ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ	11
2.3. ΤΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΤΟΙΧΩΜΑ	14
2.4. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΟΜΗ ΑΙΜΟΦΟΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ	15
2.4.1. ΕΣΩ ΧΙΤΩΝΑΣ.....	16
2.4.2. ΜΕΣΟΣ ΧΙΤΩΝΑΣ.....	17
2.4.3. ΕΞΩ ΧΙΤΩΝΑΣ.....	17
2.5. ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΑΙΜΟΦΟΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ.....	18
2.5.1. ΦΛΕΒΕΣ – ΜΕΓΑΛΕΣ ΦΛΕΒΕΣ.....	20
2.5.2. ΜΕΤΑΤΡΙΧΟΕΙΔΗ ΦΛΕΒΙΔΙΑ ΚΑΙ ΤΡΙΧΟΕΙΔΗ.....	21
2.6. ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ.....	22
2.6.1. ΕΛΑΣΤΙΚΕΣ ΙΝΕΣ.....	22
2.6.2. ΚΟΛΛΑΓΟΝΕΣ ΙΝΕΣ.....	24
2.7. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ – ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΙΝΟΜΥΙΚΗΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑΣ	24
3. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	29
3.1. ΘΕΩΡΙΑ ΜΗ ΓΡΑΜΜΙΚΗΣ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΜΑΛΑΚΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ ΚΥΛΙΝΔΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΟΜΗΣ.....	29
3.1.1. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΟΥ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΜΕΣΟΥ	29
3.1.2. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΟΥ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΜΕΣΟΥ ΓΙΑ ΚΥΛΙΝΔΡΙΚΟ ΙΣΤΟ.....	29
3.1.3. ΠΑΡΑΜΕΝΟΥΣΕΣ ΤΑΣΕΙΣ.....	30
3.1.4. ΚΙΝΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	32
3.1.5. ΔΥΝΑΜΕΙΣ – ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ – ΟΡΙΑΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ.....	34
3.1.6. ΣΧΕΣΗ ΤΑΣΗΣ – ΤΡΟΠΗΣ.....	36
3.2. ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗΣ ΕΛΑΣΤΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΠΑΡΑΜΟΡΦΩΣΗΣ (ΣΕΕ).....	37
3.2.1. ΔΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΑΡΤΗΣΕΩΝ ΕΛΑΣΤΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ (ΣΕΕ)	39
3.3. ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ.....	41

3.3.1. ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ ΛΟΓΩ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΣΤΗΝ ΠΙΕΣΗ.....	42
3.3.2. ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ ΛΟΓΩ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΣΤΗ ΡΟΗ.....	43
3.3.3. ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΝΟΥΣΩΝ ΤΑΣΕΩΝ.....	44
3.3.4. ΤΟΠΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ.....	45
4. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ.....	45
4.1. ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ – ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ – ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ.....	45
4.2. ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	46
4.3. ΕΥΘΑΝΑΣΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΙΣΤΩΝ.....	47
4.4. ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ.....	47
4.5. ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ.....	48
5. ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΕΣ ΣΧΕΣΕΙΣ – ΧΡΗΣΗ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΩΝ ΕΡΓΑΛΕΙΩΝ.....	49
5.1. ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	49
5.2. ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ.....	51
5.3. ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	51
5.4. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΣΤΟ ORIGIN.....	52
5.5. ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ CURVE FITTING TOOL ΣΤΟ ORIGIN.....	52
5.6. ΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΕΣ ΣΧΕΣΕΙΣ ΒΑΣΙΣΜΕΝΕΣ ΣΤΗ ΜΙΚΡΟΔΟΜΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ – ΜΙΚΡΟΔΟΜΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ.....	53
5.7. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ.....	55
6. ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ.....	55
6.1. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΥΓΙΗ ΦΛΕΒΑ.....	57
6.1.1. ΔΕΙΓΜΑ “30” – ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΣΦΑΓΙΤΙΔΑ ΦΛΕΒΑ (ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ).....	57
6.2. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΗ ΦΛΕΒΑ.....	62
6.2.1. ΔΕΙΓΜΑ “19” – ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΗ ΣΦΑΓΙΤΙΔΑ ΦΛΕΒΑ (ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ).....	62
7. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	67
7.1. ΝΕΟ-ΗΟΟΚΕΑΝ ELASTIN + 2 FIBER FAMILIES (ΥΓΙΗ).....	67
7.2. QUADRATIC ELASTIN + 2 FIBER FAMILIES (ΥΓΙΗ).....	68
7.3. ΝΕΟ-ΗΟΟΚΕΑΝ ELASTIN + 4 FIBER FAMILIES (ΥΓΙΗ).....	69
7.4. QUADRATIC ELASTIN + 4 FIBER FAMILIES (ΥΓΙΗ).....	70
7.5. ΝΕΟ-ΗΟΟΚΕΑΝ ELASTIN + 2 FIBER FAMILIES (ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΑ).....	71
7.6. QUADRATIC ELASTIN + 2 FIBER FAMILIES (ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΑ).....	72
7.7. ΝΕΟ-ΗΟΟΚΕΑΝ ELASTIN + 4 FIBER FAMILIES (ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΑ).....	73

7.8. QUADRATIC ELASTIN + 4 FIBER FAMILIES (ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΑ).....	74
8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΤΩΝ ΣΕΕ.....	75
8.1. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ 4 ΜΟΝΤΕΛΩΝ.....	75
9. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	76
9.1. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΥΓΙΩΝ – ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΜΕ ΠΟΣΟΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΤΗΣ ΕΛΑΣΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ.....	76
10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	78
11. ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ.....	78
ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	79
ΓΛΩΣΣΑΡΙ.....	80
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	82

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε προηγούμενες μελέτες έχει εξεταστεί ο ρόλος των αιμοδυναμικών παραμέτρων στην ανάπτυξη υπερπλασίας του έσω χιτώνα στις αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες για αιμοδιάλυση. Παρ' όλα αυτά, λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τους εμβιομηχανικούς παράγοντες που επηρεάζουν το τοίχωμα των αγγείων. Στην παρούσα διπλωματική εργασία μελετήθηκε η εμβιομηχανική αναδιάταξη του φλεβικού τοιχώματος στην αρτηριοφλεβική αναστόμωση με προσομοίωση μικροδομικών μοντέλων σε πειραματικά δεδομένα διόγκωσης/επιμήκυνσης δειγμάτων φλεβικού ιστού χοίρων, τα οποία ελήφθησαν στο Εργαστήριο Εμβιομηχανικής του Κέντρου Πειραματικής Χειρουργικής του Ι.ΙΒ.Ε.Α.Α. Έγιναν υπολογιστικές αναλύσεις σε δείγματα υγιούς και αναστομωμένης σφαγίτιδας φλέβας με σκοπό να διαπιστωθεί ποιά μικροδομική συνάρτηση προσομοιάζει καλύτερα τα πειραματικά δεδομένα, αλλά και να παρατηρηθούν οι διαφορές στα κύρια δομικά συστατικά του φλεβικού τοιχώματος, δηλαδή την ελαστίνη και το κολλαγόνο, μεταξύ των υγιών και αναστομωμένων ιστών. Το μοντέλο Neo-Hookean elastin + 2 fiber families, περιγράφοντας ιστροπία για την ελαστίνη και δύο οικογένειες ινών κολλαγόνου, εμφανίζει πολύ χαμηλή ποιότητα προσομοίωσης. Στο μοντέλο Quadratic elastin + 2 fiber families παρατηρείται βελτίωση της προσομοίωσης λόγω της εισαγωγής ανισοτροπικής ελαστίνης. Το τρίτο μοντέλο, Neo-Hookean elastin + 4 fiber families, ανταποκρίνεται πιστά στα πειραματικά δεδομένα με εισαγωγή των ινών κολλαγόνου περιφερειακού και διαμήκους προσανατολισμού. Το μοντέλο Quadratic elastin + 4 fiber families, που συνδυάζει ανισοτροπία ελαστίνης και τέσσερις οικογένειες ινών κολλαγόνου, περιγράφει τα πειραματικά δεδομένα με τον πληρέστερο τρόπο. Από τις υπολογιστικές αναλύσεις με την τελευταία μικροδομική συνάρτηση παρατηρήθηκε κατακερματισμός της ελαστίνης στα δείγματα αναστομωμένης φλέβας και σημαντική αύξηση της ποσότητας του κολλαγόνου στις τέσσερις κατευθύνσεις. Η προκληθείσα πάχυνση του αναστομωμένου τοιχώματος ήταν επακόλουθο της προσπάθειας αποκατάστασης των ενδοτοιχωματικών τάσεων στα φυσιολογικά ομοιοστατικά επίπεδα. Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την παρούσα εργασία εκτιμάται ότι θα συμβάλλουν στην κατανόηση της συσχέτισης των συναρτήσεων ελαστικής ενέργειας με τη μικροδομή του τοιχώματος των φυσιολογικών και αναστομωμένων φλεβών.

ABSTRACT

In previous studies the role of hemodynamic variables on the development of intimal hyperplasia in arteriovenous fistulas for hemodialysis has been examined. Nevertheless, little evidence is available about the biomechanical factors that affect the vessel wall. In this study, the biomechanical remodeling of jugular vein wall in arteriovenous anastomosis examined by simulating the venous mechanical response with microstructural models. Samples of porcine tissue were subjected to inflation/extension testing and the experimental data were collected. This procedure took place in the Laboratory of Biomechanics, in the Center for Experimental Surgery of Foundation of Biomedical Research in Academy of Athens. Computational analyses were held in segments of control and anastomosis jugular vein in order to be ascertained which microstructural model simulates the experimental data adequately, and the differences of individual components, such as elastin and collagen, of the vein wall between control and anastomosis tissue to be observed. The Neo-Hookean elastin + 2 fiber families model, considering elastin isotropy and two collagen fiber families, indicates low quality of simulation. Improvement of simulation is observed by introducing the elastin anisotropy (Quadratic elastin + 2 fiber families model). The third candidate, with Neo-Hookean elastin + 4 fiber families almost responds to the collected data with the insertion of circumferentially and longitudinally oriented families of collagen fibers. Finally, the Quadratic elastin + 4 fiber families model, which combines elastin anisotropy and four fiber families of collagen, simulates thoroughly the experimental data. By the computational analyses of the final microstructural function, fragmentation of elastin and remarkable increase of collagen quantity in four directions was observed in segments of anastomosis jugular vein. Wall thickening was caused serving to restore intramural stresses to homeostatic levels. The conclusions resulting from the present study may further our understanding in correlation of strain energy functions with the wall microstructure of control and anastomosis veins.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υπάρχουν περίπου 800.000 ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε όλο τον κόσμο, οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση τρεις φορές την εβδομάδα. Περισσότεροι του 50% εκείνων στις ΗΠΑ και κάπως λιγότεροι στην Ευρώπη χρησιμοποιούν συνθετικά αρτηριοφλεβικά μοσχεύματα εκτεταμένου πολυτετραφλουοροαιθυλενίου (*expanded polytetrafluoroethylene, ePTFE*) για αγγειακή προσπέλαση [*Pisoni et al. 2002*]. Η πλειοψηφία αυτών αποτυγχάνουν εντός δεκαοκτώ μηνών μετά την εμφύτευση, λόγω ινομυϊκής υπερπλασίας στην πλευρά της φλεβικής αναστόμωσης [*Kanterman et al. 1995*], οπότε η επέκταση της περιόδου ζωής τους σε φυσιολογικά επίπεδα αποτελεί κλινικό στόχο με σημαντικές κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις.

Η ανάπτυξη ινομυϊκής υπερπλασίας στη φλεβική αναστόμωση των αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών (*arteriovenous fistula, AVF*) χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων και ινοβλαστών, μαζί με σχηματισμό μικροαγγείων και εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας [*Rotmans et al. 2003,2004, Roy-Chaudhury et al. 2006*]. Έχει αποδοθεί σε ανώμαλες τοπικές αιμοδυναμικές συνθήκες, δηλαδή σε τυρβώδη ροή [*Fillinger et al. 1989*], σε περιοχές υψηλής [*Fillinger et al. 1989, 1990b, Hofstra et al. 1995, Manos et al. 2010*] και χαμηλής διατμητικής τάσης τοιχώματος [*Bassiouny et al. 1992*], σε υψηλή κλίση διατμητικής τάσης τοιχώματος [*Longest & Kleinstreuer 2000, Manos et al. 2010*], καθώς και σε ταλαντούμενη διατμητική τάση τοιχώματος [*Shu & Hwang 1991, Haruguchi & Teraoka 2003, Loth et al. 2008*]. Και άλλοι εμβιομηχανικοί παράγοντες, όπως η αναντιστοιχία ενδοτικότητα μεταξύ μοσχεύματος και φλέβας, έχουν επίσης προταθεί [*Bassiouny et al. 1992, Fillinger et al. 1990a*] ως πρωταρχικοί παράγοντες αλλά με περιορισμένη επιτυχία [*Hofstra et al. 1995, Shu & Hwang 1991*]. Σε αντίθεση με το μεγάλο αριθμό βιβλιογραφικών αναφορών σχετικά με τη δυναμική των ρευστών και τις μεταβολές της δομής στις AVFs, δεν έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στις εμβιομηχανικές αλλοιώσεις του τοιχώματος της φλέβας. Αυτές είναι ωστόσο αναμενόμενες, δεδομένου ότι τα αιμοδυναμικά φορτία είναι θεμελιώδεις παράγοντες της ιστομορφολογίας και των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων των αιμοφόρων αγγείων [*Dajnowiec & Langille 2007, Humphrey 2002*].

Ειδικότερα, άφθονα στοιχεία από πειραματικές έρευνες σε πειραματόζωα και κλινικές μελέτες σε ανθρώπους καταδεικνύουν ότι οι επίμονες μεταβολές της αρτηριακής πίεσης συνοδεύονται από αλλαγές στο πάχος του τοιχώματος, με σκοπό την κανονικοποίηση των εσωτερικών καταπονήσεων σε ομοιοστατικά επίπεδα [*Fridez et al. 2003, Girerd et al. 1994, Hayashi & Sugimoto 2007, Matsumoto & Hayashi 1994, 1996a*]. Όσον αφορά στις ελαστικές ιδιότητες, το αρτηριακό τοίχωμα καθίσταται, σύμφωνα με τις υπάρχουσες πληροφορίες, πιο δύσκαμπτο σε χαμηλές και πιο εύκαμπτο σε υψηλές πιέσεις, ενώ η ελαστικότητά του σε *in vivo* πίεση επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από σχετικά μακρά περίοδο [*Hayashi & Sugimoto 2007, Matsumoto & Hayashi 1994*]. Η τιμή της γωνίας ανοίγματος αυξάνεται αρχικά, υποδεικνύοντας ενισχυμένες παραμένουσες

τάσεις, που αντισταθμίζουν την αύξηση των διατοιχωματικών τάσεων [Liu et al. 2004, Matsumoto & Hayashi 1996a] και έπειτα επανέρχεται σε ομοιοστατικά επίπεδα. Η αρτηριακή αναδιαμόρφωση που προκαλείται από μεταβολές της ροής, έχει εξεταστεί σε προηγούμενες μελέτες, οι οποίες έχουν αποφανθεί ότι η υπερφόρτωση συνοδεύεται από διευρυμένη διάμετρο αυλού και το αντίστροφο για μειωμένες ροές, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση των διατημητικών τάσεων στον έσω χιτώνα σε ομοιοστατικά επίπεδα [Kamiya & Togawa 1980, Kassab et al. 2002].

Λιγότερο συνεπείς είναι όμως οι διαθέσιμες πληροφορίες αναφορικά με τη φλεβική αναδιάταξη. Πλήθος μελετών σε ζωικό πρότυπο κυνός έχουν προσδιορίσει τις μορφολογικές αλλαγές στο τοίχωμα της φλέβας υπό συνθήκες αρτηριακής κυκλοφορίας, με την πάχυνση να είναι το κύριο αποτέλεσμα [Dobrin et al. 1988a, 1995, Han et al. 1998, Monos & Csengody 1980, Wesley et al. 1975]. Εντούτοις, οι παρατηρήσεις που αφορούν στην υπερφόρτωση πίεσης δεν έχουν καταλήξει σε σαφή ευρήματα [Hayashi et al. 2003, Milesi et al. 1998, Monos et al. 1989, 2001, Szentivanyi et al. 1998].

Βασικός σκοπός της διπλωματικής εργασίας ήταν η εξέταση της εμβιομηχανικής αναδιαμόρφωσης της απαγωγού φλέβας σε ζωικό μοντέλο με AVF για αιμοδιάλυση. Τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά, δηλαδή η γωνία ανοίγματος, οι διαστάσεις των καταστάσεων μηδενικού φορτίου και μηδενικών τάσεων, καθώς και οι ελαστικές ιδιότητες, όπως η ενδοτικότητα και το μέτρο ελαστικότητας του φλεβικού τοιχώματος, μετρήθηκαν εγγύς της φλεβικής αναστόμωσης με το μόσχευμα ePTFE δύο, τέσσερις και δώδεκα εβδομάδες μετά τη δημιουργία AVF και συσχετίστηκαν με μικροδομικά χαρακτηριστικά του τοιχώματος, ήτοι την ανομοιομορφη ανάπτυξη των χιτώνων του φλεβικού ιστού, την περιεκτικότητά του σε κολλαγόνο και ελαστίνη, κ.ά., καθώς και με τα βασικά αιμοδυναμικά ερεθίσματα, εν προκειμένω με το βήμα αύξησης της πίεσης και της ροής.

Για το σκοπό αυτό, σημαντική ήταν η σωστή επιλογή του μαθηματικού προτύπου που περιγράφει την εμβιομηχανική συμπεριφορά του φλεβικού τοιχώματος. Μέχρι σήμερα έχουν προταθεί πολυάριθμοι καταστατικοί νόμοι (ανασκοπήσεις των μελετών [Holzapfel et al. 2000, 2010, Humphrey 1995, 1999, Vito & Dixon 2003]) που, ως επί το πλείστον, έχουν αναλυθεί με βάση τις συναρτήσεις ελαστικής ενέργειας (ΣΕΕ-strain energy functions), συγκεκριμένα υποθέτοντας ότι ο φλεβικός ιστός είναι υπερελαστικό υλικό. Οι ιστροπικές προσεγγίσεις, βλ. [Delfino et al. 1997], περιορίζονται στο ότι μπορεί στην καλύτερη περίπτωση να προσομοιάζουν τη μη γραμμικότητα του υλικού, αλλά όχι την ανισοτροπία αυτού. Αντιθέτως, οι ανισοτροπικές ΣΕΕ έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στη βιβλιογραφία, με τα πιο σημαντικά παραδείγματα να είναι η εκθετική μορφή που εισήγαγε ο *Fung et al. 1979, 1993* και η λογαριθμική μορφή από τους *Takamizawa & Hayashi 1987, 1988*. Ωστόσο, και οι δύο ΣΕΕ δεν αντικατοπτρίζουν κατάλληλα τη σιγμοειδή μορφή, που εμφανίζουν οι καμπύλες τάσεων-παραμορφώσεων των διαφόρων αγγείων κατά τον εγκάρσιο άξονα. Αυτό το μειονέκτημα επιλύθηκε με τη διφασική ΣΕΕ, η οποία προτάθηκε από τον *Weizsäcker et al. 1995* και περιλαμβάνει μία Neo-Hookean (ισοτροπική) και μία εκθετική φαινομενολογική ΣΕΕ, ή με το μικροδομικό ισοδύναμό της, που προτάθηκε από

τον *Holzapfel et al. 2000*. Οι εν λόγω ΣΕΕ και οι παραλλαγές τους, που θέτουν ιστροπική συνεισφορά για την ελαστική και ανιστροπική για το κολλαγόνο, με δύο [*Baaijens et al. 2010, Driessen et al. 2005, Holzapfel & Ogden 2010, Zulliger et al. 2004*] ή τέσσερις οικογένειες ινών [*Gleason et al. 2008, Hansen et al. 2009, Wicker et al. 2008*], έχουν επιτυχή αποτελέσματα σε αρτηρίες ελαστικού τύπου, αλλά είναι αδιευκρίνιστο πόσο καλά προσομοιάζουν τα μυϊκά αγγεία. Επιπρόσθετα, έχουν συσχετιστεί με την ιστολογική μικροδομή μόνο ποιοτικά, λόγω της σπανιότητας σχετικών ιστολογικών παρατηρήσεων. Εξαιρέσεις αποτελούν οι πρόσφατες μελέτες από τον *Wicker et al. 2008* και τον *Sokolis 2008, 2010*, όπου δόθηκε έμφαση στη συσχέτιση των παραμέτρων των ΣΕΕ με ιστολογικές παραμέτρους, π.χ. το βαθμό κυματισμού των ινών και τον προσανατολισμό τους, στο ίδιο δείγμα.

Έχει εξάλλου διαπιστωθεί ότι μόνο η συνδυασμένη τετραγωνική και εκθετική ΣΕΕ με ανιστροπικούς όρους, που προέρχεται από τη μελέτη των *Tong & Fung 1976* για το δέρμα, περιγράφει την αντίστροφη ανιστροπία σε χαμηλές και υψηλές τάσεις των ελαστικών και μυϊκών αρτηριών των χοίρων, όπως επικυρώνεται από την αντίστροφη ανιστροπία των ινών ελαστικής και κολλαγόνου [*Sokolis 2010*]. Ακολουθώντας το δομικό μοντέλο για το αρτηριακό τοίχωμα του *Sokolis et al. 2006*, προτάθηκε στη μελέτη του *Sokolis et al. 2011* μία τροποποίηση για τις τέσσερις οικογένειες ινών κολλαγόνου, η οποία επικυρώθηκε ιστολογικά. Ο προτεινόμενος καταστατικός νόμος περιλαμβάνει έναν τετραγωνικό όρο για την ελαστική και συσχετίζει τις διαγώνια τοποθετημένες ίνες με το περικυτταρικό κολλαγόνο του μέσου χιτώνα, κάτι που έρχεται σε αντίθεση με προηγούμενες καταστατικές διατυπώσεις [*Wicker et al. 2008*]. Με αυτόν τον καταστατικό νόμο μελετήθηκαν οι σφαγίτιδες φλέβες χοίρων στην παρούσα εργασία και επιχειρήθηκε ευθεία συσχέτιση των παραμέτρων ΣΕΕ, που αφορούσαν στην ανιστροπική ελαστική και τις οικογένειες ινών του κολλαγόνου, με τη μικροδομή του τοιχώματος των φυσιολογικών και αναστομωμένων φλεβών.

2. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

2.1. ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ

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 το αυξημένο πλάτος παλμού της πίεσης είναι ο ουσιαστικότερος δείκτης πρόβλεψης της καρδιαγγειακής θνησιμότητας [*Benetos et al. 1997a*]. Η αύξηση της συστολικής πίεσης έχει συσχετιστεί με αυξημένη δυσκαμψία των μεγάλων αρτηριών, όπως είναι η αορτή και οι καρωτίδες [*Benetos et al. 1997b, Ioannou et al. 2003*]. Επιπλέον, το αγγειακό σύστημα είναι εκτεθειμένο στη ροή του αίματος, καθώς επίσης και σε ορθές και διαμητικές τάσεις. Η καρδιά και τα

αιμοφόρα αγγεία παρουσιάζουν ελαστική συμπεριφορά στις δυνάμεις που τους ασκούνται. Τα όργανα και οι ιστοί είναι ζωντανοί μηχανισμοί, που έχουν την ικανότητα να μεταβάλλουν τις ελαστικές τους ιδιότητες και τη γεωμετρία τους. Η Μηχανική Συνεχούς Μέσου και η Ρευστομηχανική αποτελούν δύο πολύ σημαντικά κομμάτια της Μηχανικής, αφού 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.

Η εμβιομηχανική παρουσιάζει πολλές εφαρμογές στη χειρουργική και στο σχεδιασμό εμφυτευμάτων, και συμβάλλει τα μέγιστα στην κατανόηση της φυσιολογίας των ιστών, δεδομένου ότι οι κύριες λειτουργίες αυτών είναι μηχανικές.

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

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 [Gasser et al. 2002].

Δεύτερον, ορισμένες καρδιαγγειακές επεμβάσεις περιλαμβάνουν τη μεταμόσχευση φλεβών και αρτηριών ή την εμφύτευση τεχνητών ιστών και συσκευών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία επιφανειών τριβής μεταξύ των ξένων σωμάτων και της γηγενούς φλέβας. Οι επιπλέον τάσεις που δημιουργούνται στο αγγείο από το εμφύτευμα πιθανώς να προκαλέσουν ανεπιθύμητη ανάπτυξη ή συρρίκνωση του ιστού [Prendergast et al. 2003]. Αυτές οι επιφάνειες τριβής πρέπει να είναι τέτοιες, ώστε τόσο η βραχυπρόθεσμη όσο και η μακροπρόθεσμη βλάβη που προκαλείται στους ιστούς να είναι η ελάχιστη δυνατή [Fung 1990]. Επιπλέον, η διαφορά στις μηχανικές ιδιότητες ανάμεσα σε ένα τεχνητό αγγείο και στη γηγενή φλέβα, στην οποία τοποθετείται, μπορεί να διαταράξει τη ροή του αίματος στην πλευρά του μοσχεύματος [Stewart & Lyman 1992, Weston et al. 1996]. 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 [Greenwald & Berry 2000].

Η πρόσφατη ανάπτυξη της μηχανικής των ιστών δίνει ελπίδες για τη βελτίωση της ποιότητας των εμφυτευμάτων, που χρησιμοποιούνται για την αντικατάσταση των γηγενών αγγείων [Greenwald & Berry 2000]. Η γενική στρατηγική και ο βασικός στόχος 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, βλ. [Sonoda et al. 2001]).

Συνοψίζοντας, για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας καρδιαγγειακών νοσημάτων, απαιτείται εμβάθυνση στη γνώση της μηχανικής συμπεριφοράς των αγγειακών τοιχωμάτων σε αμφοτέρως τις φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. Με βάση τα παραπάνω στοιχεία, συμπεραίνουμε πόσο σημαντική είναι η περαιτέρω μελέτη της μηχανικής της φλέβας και συνεπώς η πραγματοποίηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

2.2. ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ

Οι αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις συμμετέχουν στη ρύθμιση της ροής του αίματος σε ορισμένες περιοχές του σώματος, επιτρέποντας την άμεση επικοινωνία μεταξύ αρτηριδίων και φλεβιδίων. Η διάμετρος του αυλού των αναστομωμένων αγγείων διακυμαίνεται ανάλογα με τη φυσιολογική κατάσταση του οργάνου. Μεταβολές στη διάμετρο αυτών των αγγείων ρυθμίζουν την πίεση του αίματος, τη ροή και τη θερμοκρασία και συμβάλλουν στη διατήρηση της θερμοκρασίας σε ιδιαίτερες περιοχές. Οι αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις θεωρείται ότι συμμετέχουν σε φυσιολογικά φαινόμενα, όπως είναι η ρύθμιση της τοπικής ροής του αίματος και η πίεσή του. Όλες οι αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις παρουσιάζουν πλούσια νεύρωση από το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα [Junqueira & Carneiro 2005]. Πλέον, οι αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις αποτελούν βασική προϋπόθεση για τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης.

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 1944, βλ. [Kolff et al. 1997], του πρώτου μηχανήματος τεχνητού νεφρού, 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, δηλαδή με κάποια μέθοδο τεχνητού νεφρού, έχουν και περισσότερα, αλλά και ποιοτικότερα χρόνια ζωής.

Σήμερα βρίσκονται σε εφαρμογή 4 εναλλακτικές μέθοδοι θεραπείας με τον όρο τεχνητό νεφρό: 1) η αιμοδιάλυση [hemodialysis], 2) η περιτοναϊκή κάθαρση [peritoneal dialysis], 3) η αιμοδιήθηση [hemofiltration] και 4) η αιμοπροσρόφηση [hemoperfusion] [Τσαγγάρης 2004].

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 τον 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 (εξωσωματική κυκλοφορία του αίματος και καθαρισμός του) 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, τις λεγόμενες αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις, 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 & Scribner 1960*. Η μέθοδος απέβη χρήσιμη για επείγουσες περιπτώσεις, καθώς αποδείχθηκε σχετικά περιορισμένος ο χρόνος διάρκειας της αιματικής ροής εντός αυτών των καθετήρων σύνδεσης.

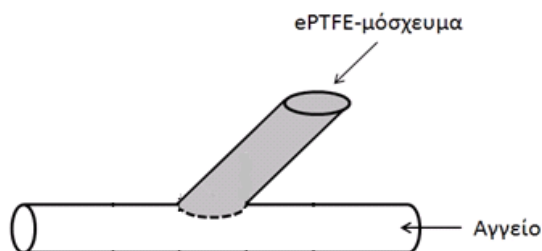
Πρακτικά, εντούτοις, η μέθοδος που επιτρέπει συστηματική και επαναλαμβανόμενη παρέμβαση στην κυκλοφορία ή, αλλιώς, συστηματική αιμοκάθαρση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, εισήχθη από τους *Brescia, Cimino & Appel 1966* με την εσωτερική αρτηριοφλεβική επικοινωνία της κερκιδικής αρτηρίας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

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 [*Kherlakian et al. 1986*]. Τα τελευταία χρόνια, όλο και μεγαλύτερος αριθμός ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου αντιμετωπίζεται με αιμοκάθαρση. Αυτή η αύξηση του αριθμού είναι αποτέλεσμα 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 [*Schwab et al. 1989*]. Στις ΗΠΑ, περίπου 100.000 ασθενείς υποβάλλονται ετήσια σε αγγειακές προσπελάσεις [*Stanley et al. 1996*], ενώ άνω των 200.000 νεφροπαθών ασθενών σε παγκόσμιο επίπεδο διατηρούνται στη ζωή χάρη στις αγγειακές προσπελάσεις [*Kovalik & Schwab 1999*].

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι συχνότερα εκτελούμενες αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις είναι οι αγγειακές προσπελάσεις για αιμοκάθαρση [*Beathard 1994, Kherlakian et al. 1986, Kump & Cohen 1992, Mandel et al. 1977*]. 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. Ιδανική 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 [Kumpe & Cohen 1992], 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 [Fan & Schwab 1992, Feldman et al. 1996, Windus 1993]. Για τους περισσότερους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς στις ΗΠΑ, η κυριότερη αιτία νοσοκομειακής νοσηλείας οφείλεται σε πρόβλημα σχετιζόμενο με την επιβίωση της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας [Feldman et al. 1993]. Η δυσλειτουργία των αγγειακών προσπελάσεων σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς αποτελεί την κύρια αιτία θνησιμότητάς τους. Στις ΗΠΑ, 230.000 χρόνια αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς καταλήγουν ετησίως, αριθμός που αυξάνεται κατά 7% ανά έτος [U.S.R.D.S 1999, 2000]. Έχει προσδιοριστεί ότι περίπου το 20% των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών παρουσιάζει δυσλειτουργία στην αγγειακή προσπέλαση με συνολικό κόστος περίπου 1.7 δισεκατομμύρια δολάρια ανά χρόνο [U.S.R.D.S 1997]. Στις ΗΠΑ και την Ευρώπη χρησιμοποιείται σε ποσοστό 60% με 70% των χρόνιων αιμοκαθαιρόμενων ασθενών συνθετικό αρτηριοφλεβικό μόσχευμα από ePTFE, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.1 και προαναφέρθηκε στην εισαγωγή, για αγγειακή προσπέλαση έναντι άλλων ειδών, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε επέμβαση αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας χωρίς να έχει όμως τα επιθυμητά αποτελέσματα [Schwab et al. 1999, Dixon et al. 2002, Pisoni et al. 2002]. Έχει παρατηρηθεί ότι μετά το πέρας ενός και δύο ετών από την τοποθέτηση του μοσχεύματος ePTFE σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, ο δείκτης βατότητας του μοσχεύματος είναι 40-50% και 25%, αντίστοιχα [Schwab et al. 1999, Hofstra et al. 1995]. 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 [Beathard 1994, Roy-Chaudhury et al. 2006].



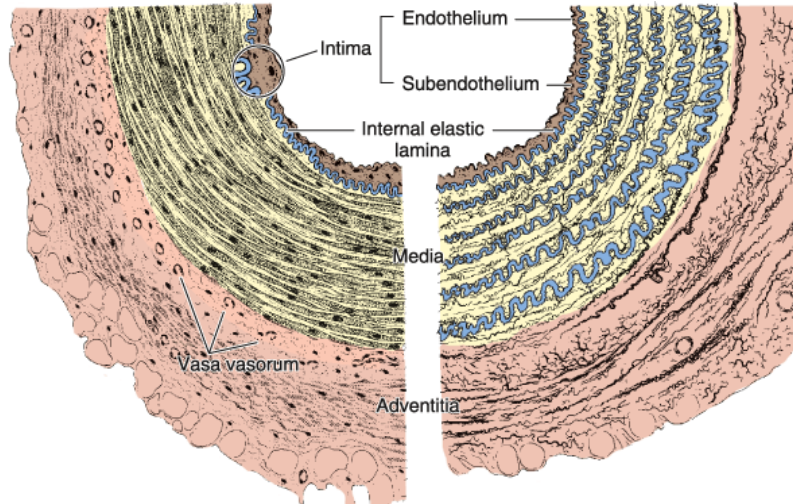
Εικόνα 2.1: Τοποθέτηση ePTFE μοσχεύματος σε ένα αγγείο.

Παρά το μεγάλο μέγεθος του προβλήματος και τις πολυάριθμες έρευνες που διεξάγονται γύρω από το θέμα της αρτηριοφλεβικής σύνδεσης, δεν έχουν προκύψει μέχρι σήμερα

αποτελεσματικά μέσα για την πρόληψη και τη θεραπεία της φλεβικής στένωσης και της φλεβικής ινομυϊκής υπερπλασίας των μοσχευμάτων ePTFE [Blankestijn et al. 1996, Himmelfarb & Saad 1996]. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην έλλειψη επαρκούς γνώσης σχετικά με την παθοφυσιολογία της ινομυϊκής υπερπλασίας σε αιμοδυναμικό, κυτταρικό, αλλά και μοριακό επίπεδο [Blankestijn et al. 1996].

2.3. ΤΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΤΟΙΧΩΜΑ

Παρατηρώντας το αγγειακό τοίχωμα διαφορετικών αγγείων μπορούμε να πούμε ότι εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά, αλλά παρουσιάζουν και κάποιες διαφορές, οι οποίες αποτελούν και τη βάση για την κατάταξη των αγγείων σε συγκεκριμένες κατηγορίες. Τα τοιχώματα των αγγείων που δέχονται υψηλές πιέσεις, όπως οι υποκλειδίες αρτηρίες, είναι παχύτερα από αυτά που μεταφέρουν αίμα με χαμηλή πίεση, όπως οι υποκλειδίες φλέβες. Η διάμετρος των φλεβών αυξάνεται μετά από κάθε σύγκλιση, ενώ η διάμετρος των αρτηριών ελαττώνεται σε κάθε διακλάδωση, μεταβάλλοντας επομένως και τα αντίστοιχα στρώματα του τοιχώματος των αγγείων. Συνεπώς, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο το πάχος του τοιχώματος για τη διάκριση συγκεκριμένων φλεβών από αρτηρίες, καθώς η σύγκριση δεν είναι απόλυτη.



Εικόνα 2.2: 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 [Junqueira & Carneiro 2005].

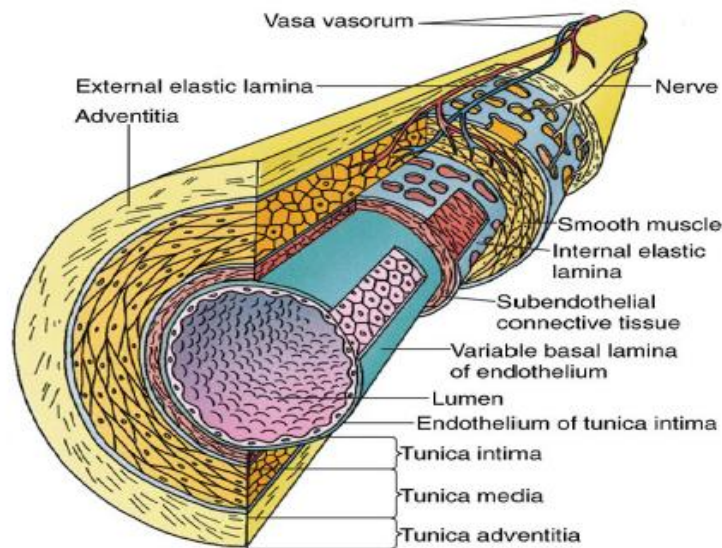
Αντίθετα, τα τοιχώματα των τριχοειδών και των φλεβιδίων παρουσιάζουν ιδιαιτερότητες και είναι λιγότερο πολύπλοκα από αυτά των μεγαλύτερων αγγείων, γεγονός που τα καθιστά εύκολα διακριτά. Γενικά, πάντως, οι φλέβες διαθέτουν λεπτότερο τοίχωμα και μεγαλύτερη διάμετρο από τις αντίστοιχες αρτηρίες. Η συνήθης απεικόνιση των

αρτηριών σε ιστολογικές τομές είναι με κυκλικό σχήμα και χωρίς αίμα στον αυλό τους (Εικόνα 2.2) [Junqueira & Carneiro 2005, Pugsley & Tabrizchi 2000, Ross & Pawlina 2006].

Το τοίχωμα των αγγείων απαρτίζεται από τρία βασικά δομικά συστατικά: το ενδοθήλιο, το μυϊκό ιστό και το 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 την αρτηριακή πίεση και τις 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 [Junqueira & Carneiro 2005, Pugsley & Tabrizchi 2000, Ross & Pawlina 2006].

2.4. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΟΜΗ ΑΙΜΟΦΟΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

Το τοίχωμα ενός τυπικού αιμοφόρου αγγείου απαρτίζεται από τρία ξεχωριστά στρώματα ιστού (χιτώνες) (Εικόνα 2.3). 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 [Junqueira & Carneiro 2005].

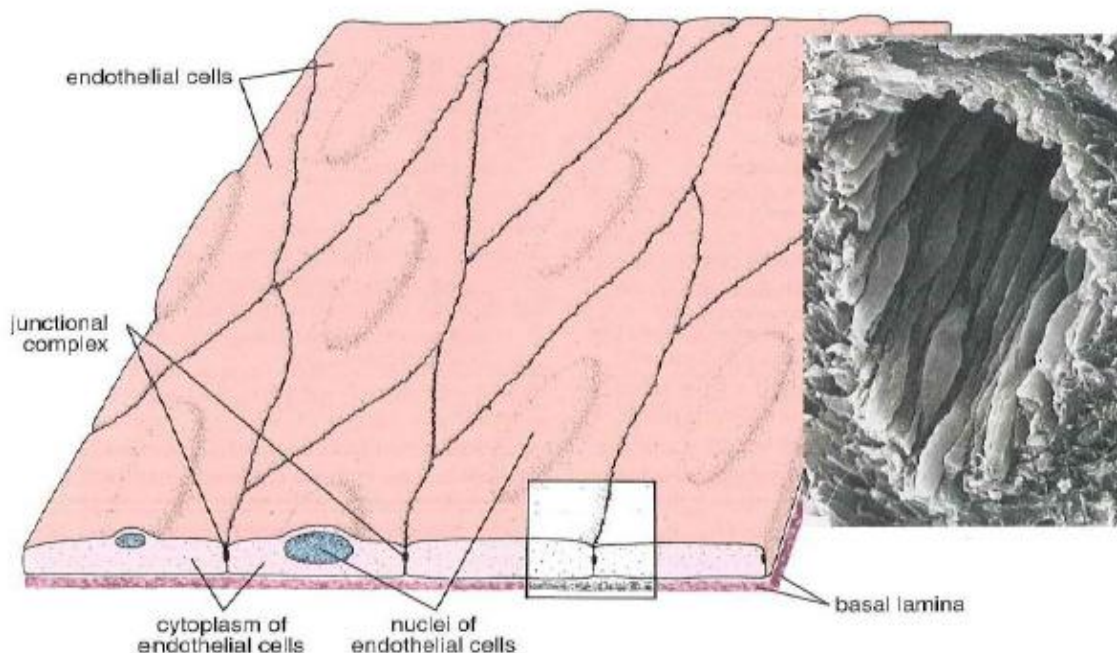


Εικόνα 2.3: Σχηματική απεικόνιση της ιστολογικής δομής ενός αιμοφόρου αγγείου [Junqueira & Carneiro 2005].

Ο έσω χιτώνας περιλαμβάνει στο εξωτερικό του τμήμα την έσω ελαστική μεμβράνη, μία λεπτή ζώνη ελαστικών ινών που είναι ιδιαίτερα ανεπτυγμένη 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 [Junqueira & Carneiro 2005, Pugsley & Tabrizchi 2000, Ross & Pawlina 2006].

2.4.1. 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 (Εικόνα 2.4). 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.



Εικόνα 2.4: 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 [Pugsley & Tabrizchi 2000].

Κάτω από το βασικό υμένα αναγνωρίζεται μία υπενδοθηλιακή στοιβάδα χαλαρού συνδετικού ιστού, που περιέχει λίγα λεία μυϊκά κύτταρα, αμφότερα διατεταγμένα κατά τον επιμήκη άξονα του αγγείου [Junqueira & Carneiro 2005]. Κάτω και από την υπενδοθηλιακή στοιβάδα βρίσκεται η έσω ελαστική μεμβράνη, που είναι ιδιαίτερα ανεπτυγμένη στις μυϊκές αρτηρίες. Η μεμβράνη αυτή είναι ένα λεπτό ινώδες στρώμα αποτελούμενο από ελασίνη, 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 [Junqueira & Carneiro 2005, Pugsley & Tabrizchi 2000, Ross & Pawlina 2006].

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 [Clark & Glagov 1979].

2.4.2. ΜΕΣΟΣ ΧΙΤΩΝΑΣ

Ο μέσος χιτώνας αποτελείται σε μεγαλύτερο ποσοστό από συγκεντρικές στοιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων, που διατάσσονται με ελικοειδή τρόπο. Μεταξύ των μυϊκών κυττάρων παρεμβάλλονται ελαστικές ίνες, δικτυωτές ίνες κολλαγόνου, πρωτεογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες σε ποικίλες ποσότητες. Τα λεία μυϊκά κύτταρα αποτελούν την κυτταρική πηγή αυτής της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Στις αρτηρίες, ο μέσος χιτώνας έχει ένα λεπτότερο έξω ελαστικό πέταλο, που τον χωρίζει από τον έξω χιτώνα [Junqueira & Carneiro 2005]. Ο μέσος χιτώνας είναι περισσότερο ανεπτυγμένος 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 ανεπτυγμένος και για αυτό ονομάζονται ελαστικές αρτηρίες. Στις μυϊκές αρτηρίες και τα 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 και χωρίζει το μέσο από τον υπερκείμενο έξω χιτώνα [Junqueira & Carneiro 2005, Pugsley & Tabrizchi 2000, Ross & Pawlina 2006].

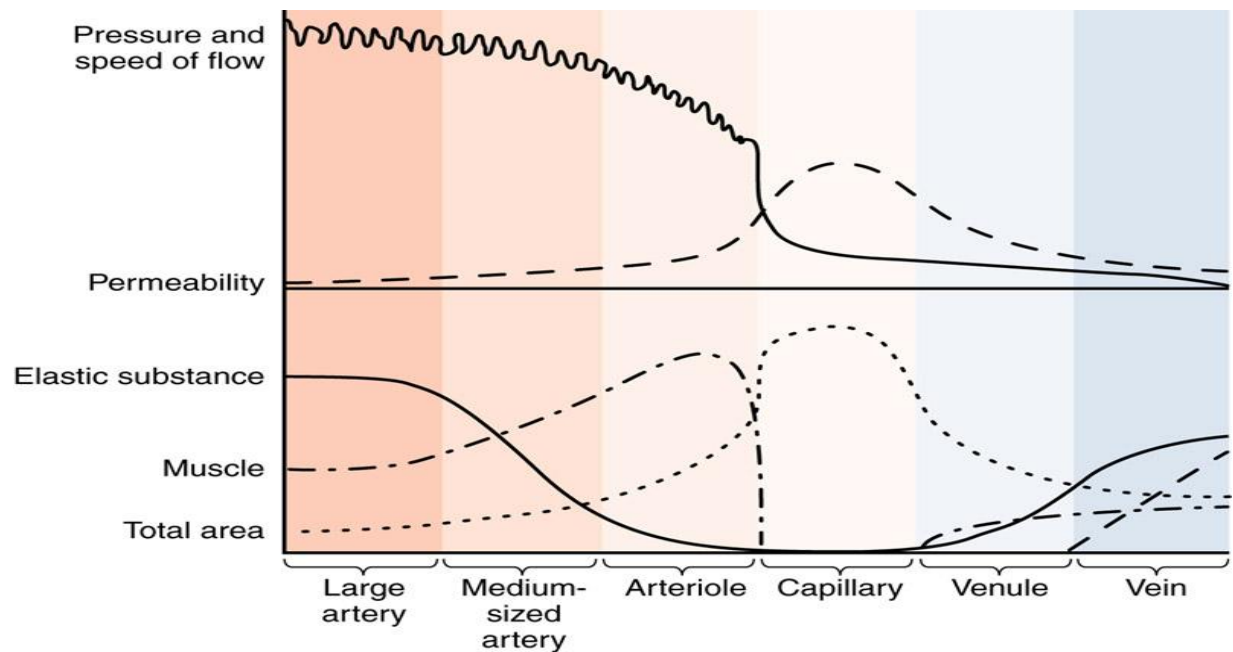
2.4.3. ΕΞΩ ΧΙΤΩΝΑΣ

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 [Junqueira & Carneiro 2005, Pugsley & Tabrizchi 2000, Ross & Pawlina 2006].

2.5. 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 των αιμοφόρων αγγείων. Όσο αυξάνεται όμως η απόσταση από την καρδιά, ελαττώνεται η αρτηριακή πίεση και η ταχύτητα του αίματος και αμφότερα εμφανίζουν μικρότερη διακύμανση, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.5.

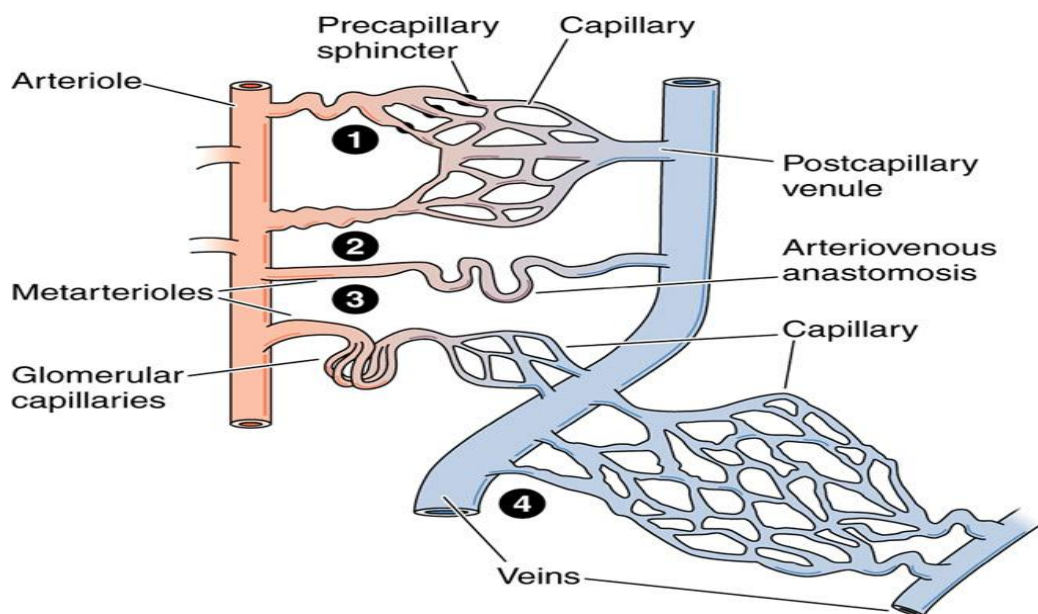


Εικόνα 2.5: Γραφική παράσταση που δείχνει τη σχέση μεταξύ των χαρακτηριστικών παραμέτρων της κυκλοφορίας του αίματος (αριστερά) και της δομής των αιμοφόρων αγγείων (κάτω). Η πίεση του αρτηριακού αίματος και η ταχύτητα της ροής ελαττώνονται και σταθεροποιούνται περισσότερο όσο αυξάνεται η απόσταση από την καρδιά. Αυτή η ελάττωση συμβαδίζει με τη μείωση του αριθμού των ελαστικών ινών και την αύξηση του αριθμού των λείων μυϊκών ινών στο τοίχωμα των αρτηριών. Η γραφική παράσταση παρουσιάζει τις βαθμιαίες μεταβολές στη δομή των αγγείων και τις βιοφυσικές τους ιδιότητες [Junqueira & Carneiro 2005].

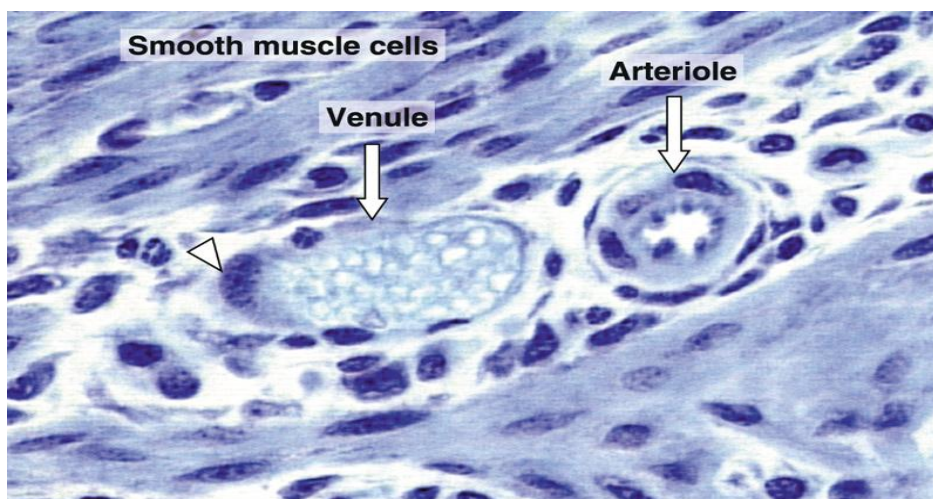
Τα αιμοφόρα αγγεία διακρίνονται σε αρτηρίες, φλέβες και τριχοειδή. Με βάση το σχετικό μέγεθος των αγγείων και τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά, καθεμία από αυτές τις κατηγορίες μπορεί να υποδιαιρεθεί σε περισσότερες (Εικόνα 2.6/(1)). Έτσι, οι αρτηρίες διακρίνονται σε μεγάλες ελαστικές αρτηρίες, μυϊκού 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 των φλεβών ελαττώνεται και αυξάνεται με συνεχή τρόπο, αντίστοιχα, υπάρχει βαθμιαία αλλαγή στα μορφολογικά χαρακτηριστικά των αγγείων κατά τη μετάπτωση από τη μία κατηγορία στην άλλη (Εικόνα 2.7). Επιπροσθέτως, ορισμένα αγγεία είναι δυνατό να εμφανίζουν χαρακτηριστικά δύο κατηγοριών και να μην κατατάσσονται με βεβαιότητα σε μία κατηγορία [Alan & Κίττας 1999, Kumar et al. 2005, Pugsley & Tabrizchi 2000, Ross & Pawlina 2006].



Εικόνα 2.6: Τύποι μικροκυκλοφορίας που αποτελούνται από μικρά αιμοφόρα αγγεία. (1) Η συνήθης ακολουθία αρτηρίδιο->μεταρτηρίδιο->φλεβίδιο και φλέβα. (2) Αρτηριοφλεβική αναστόμωση. (3) Το αρτηριακό πτυλαίο σύστημα όπως παρατηρείται στο νεφρικό σπείραμα. (4) Το φλεβικό πτυλαίο σύστημα όπως παρατηρείται στο ήπαρ [Junqueira & Carneiro 2005].

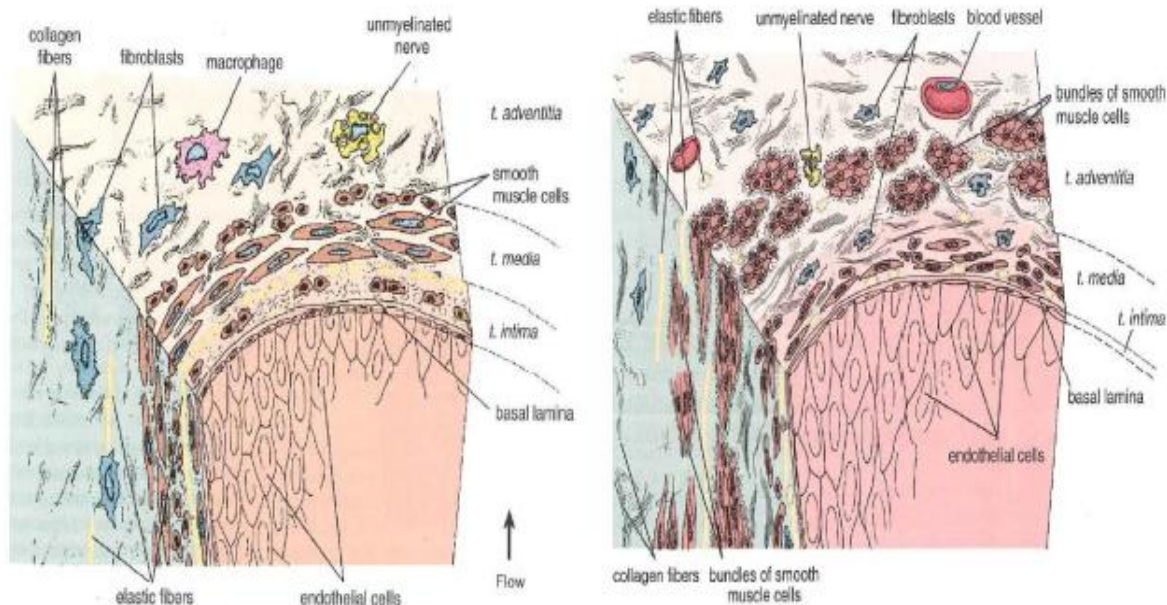


Εικόνα 2.7: Εγκάρσια τομή ενός αρτηριδίου και του φλεβιδίου που το συνοδεύει από το μυομήτριο ποντικού. Με το μεγάλο βέλος απεικονίζεται ο μεγάλος πυρήνας του περικυτάρου που περιβάλλει το τοίχωμα του φλεβιδίου. Η χρώση έχει γίνει με κυανό της τολουιδίνης [Junqueira & Carneiro 2005].

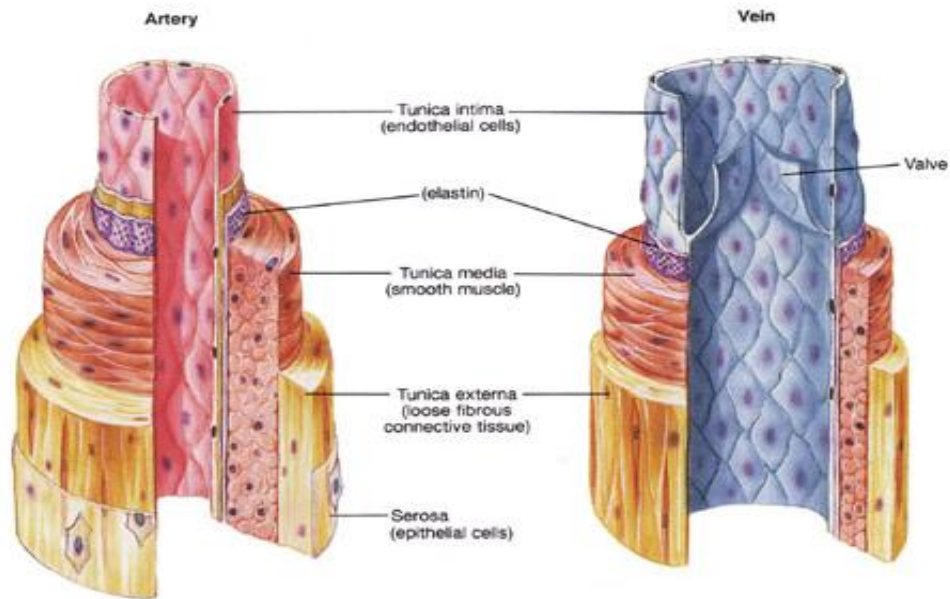
2.5.1. ΦΛΕΒΕΣ – ΜΕΓΑΛΕΣ ΦΛΕΒΕΣ

Οι περισσότερες φλέβες είναι μικρού ή μέσου μεγέθους με διάμετρο 1-9 mm. Ο έσω χιτώνας αποτελείται από ενδοθήλιο που επικάθεται συνήθως σε μία λεπτή υπενδοθηλιακή στοιβάδα. Ο μέσος χιτώνας αποτελείται από μικρές δεσμίδες λείων μυϊκών κυττάρων που αναμειγνύονται με δικτυωτές ίνες και με λεπτό δίκτυο ελαστικών ινών. Ο έξω κολλαγονώδης χιτώνας είναι καλά ανεπτυγμένος.

Τα μεγάλα φλεβικά στελέχη, κοντά στην καρδιά, είναι μεγάλες φλέβες. Οι μεγάλες φλέβες έχουν έναν καλά ανεπτυγμένο έσω χιτώνα, αλλά ο μέσος χιτώνας είναι πολύ λεπτότερος, με λίγες στοιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων και άφθονο συνδετικό ιστό (Εικόνα 2.8). Ο έξω χιτώνας είναι ο παχύτερος και ο καλύτερα ανεπτυγμένος χιτώνας στις φλέβες. Συχνά περιέχει επιμήκεις δεσμίδες λείων μυών. Αυτές οι φλέβες, και ιδιαίτερα οι μεγάλες, έχουν βαλβίδες κατά μήκος του αυλού τους. Οι βαλβίδες αποτελούνται από δύο μηννοειδείς πτυχές του έσω χιτώνα, που προβάλλουν στον αυλό. Αποτελούνται από συνδετικό ιστό πλούσιο σε ελαστικές ίνες και επενδύονται και στις δύο επιφάνειες με ενδοθήλιο. Οι βαλβίδες είναι ιδιαίτερα πολυάριθμες στις φλέβες των άκρων, όπου κατευθύνουν τη ροή του αίματος προς την καρδιά. Η προωθητική δύναμη της καρδιάς ενισχύεται από τη συστολή των σκελετικών μυών, που περιβάλλουν αυτές τις φλέβες [Junqueira & Carneiro 2005]. Σε σχέση με τις αρτηρίες με συγκρίσιμη εξωτερική διάμετρο, οι φλέβες έχουν μεγαλύτερο αυλό και σχετικά λεπτότερο τοίχωμα (Εικόνα 2.9).



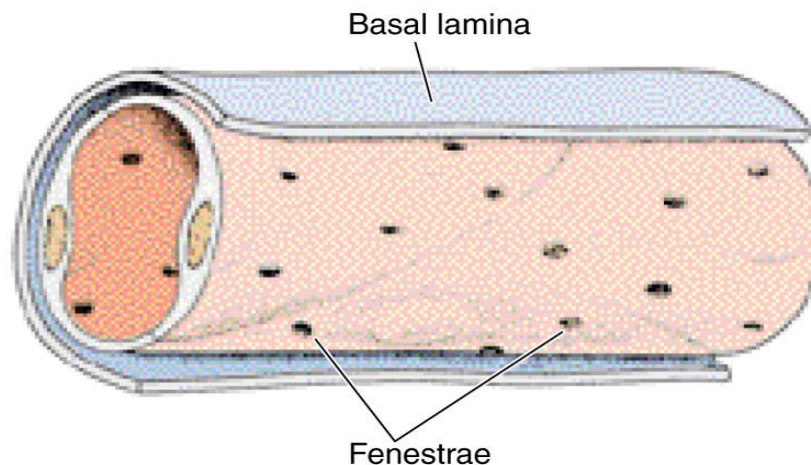
Εικόνα 2.8: Συγκριτική σχηματική παράσταση των συστατικών του τοιχώματος μίας φλέβας μεσαίου μεγέθους (αριστερά) και μεγάλου μεγέθους (δεξιά) [Ross & Pawlina 2006].



Εικόνα 2.9: Σχηματική απεικόνιση αρτηρίας και φλέβας, όπου παρατηρείται ότι η φλέβα έχει μεγαλύτερη διάμετρο και λεπτότερο τοίχωμα από την αρτηρία [www.coryi.org].

2.5.2. ΜΕΤΑΤΡΙΧΟΕΙΔΗ ΦΛΕΒΙΔΙΑ ΚΑΙ ΤΡΙΧΟΕΙΔΗ

Τα μετατριχοειδή φλεβίδια και τα τριχοειδή συμμετέχουν στην ανταλλαγή ουσιών μεταξύ του αίματος και των ιστών. Τα φλεβίδια έχουν διάμετρο 0.2-1 mm. Ο έσω χιτώνας τους αποτελείται από ενδοθήλιο και μία λεπτή υπενδοθηλιακή στιβάδα (Εικόνα 2.10). Ο μέσος χιτώνας στις μικρές φλέβες είναι δυνατό να περιέχει μόνο συσταλτά περικύτταρα.



Εικόνα 2.10: Τρισδιάστατη σχηματική παράσταση της δομής τριχοειδούς με θυρίδες στο τοίχωμά του. Η εγκάρσια τομή δείχνει ότι στο παράδειγμα αυτό το τοίχωμα του τριχοειδούς σχηματίζεται από δύο ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο βασικός υμένας περιβάλλει τα ενδοθηλιακά κύτταρα [Junqueira & Carneiro 2005].

Αυτά τα αγγεία ονομάζονται μετατριχοειδή ή περικυτταρικά φλεβίδια. Οι διάμετροι των αυλών τους είναι μέχρι 50 μm. Τα περισσότερα πάντως φλεβίδια είναι μυϊκού τύπου, με τουλάχιστον ένα μικρό αριθμό λείων μυϊκών κυττάρων στο τοίχωμά τους. Τα μετατριχοειδή φλεβίδια έχουν αρκετά κοινά χαρακτηριστικά με τα τριχοειδή, όπως τη συμμετοχή στις διεργασίες της φλεγμονής και την ανταλλαγή κυττάρων και μορίων μεταξύ αίματος και ιστών. Τα φλεβίδια μπορούν επίσης να επηρεάσουν τη ροή του αίματος στα αρτηρίδια μέσω παραγωγής και έκκρισης αγγειοδραστικών ουσιών, που μπορούν να επεκταθούν με διάχυση [Junqueira & Carneiro 2005].

2.6. ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

Ενώ τα κύρια κυτταρικά συστατικά του αγγειακού τοιχώματος είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (vascular smooth muscle cells, VSMCs), τα εξωκυτταρικά στοιχεία [Ferrans 1980, Silver 1996] των αιμοφόρων αγγείων αναφέρονται εν γένει ως συστατικά του συνδετικού ιστού και περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων τις ελαστικές ίνες και τις ίνες κολλαγόνου 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 και τα λεία μυϊκά κύτταρα, χρησιμεύουν στη μεταφορά σημάτων, δεσμεύουν και κατακρατούν λιποπρωτεΐνες και αποτελούν δεξαμενή αυξητικών παραγόντων [Libby & Lee 2000a, Liu et al. 2004]. Επιπλέον, το κολλαγόνο και η ελαστίνη συμβάλλουν στη δύναμη και τη δομική ακεραιότητα του αγγειακού τοιχώματος [Oliva et al. 1995]. Σε φυσιολογικούς ιστούς, η έκφραση και αναδιοργάνωση του εξωκυτταρίου υλικού αποτελεί μία καλά ρυθμισμένη δυναμική ισορροπία. Αντίθετα σε παθολογικές καταστάσεις, όπως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, στην αθηρωμάτωση και στην ινομυϊκή υπερπλασία, η παραπάνω ισορροπία διαταράσσεται ευνοώντας την εξέλιξη και κλινική εκδήλωση των παραπάνω διαταραχών [Libby 2000b, Ohtani 1998].

2.6.1. ΕΛΑΣΤΙΚΕΣ ΙΝΕΣ

Οι **ελαστικές ίνες** αποτελούν το κύριο συστατικό του εξωκυτταρίου 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 [Fanning et al. 1981, Ross 1973] 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 [Goncalves et al. 2003].

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 ινομυϊκής υπερπλασίας και την επακόλουθη εξέλιξή της.

Όσον 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 [Robert 2005].

Οι μηχανικές ιδιότητες των μικροϊνιδίων δεν είναι μέχρι σήμερα γνωστές [Goncalves et al. 2003], ενώ οι μηχανικές ιδιότητες των ελαστικών ινών έχουν προσομοιωθεί με κατάλληλα μοντέλα, χωρίς η εν λόγω προσομοίωση να είναι ιδανική [Andrady & Mark 1980, Dorrington & McCrum 1977, Hove & Flory 1958]. 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 [Dunn & Silver 1983]. 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 [Rodbard 1974]. 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. ΚΟΛΛΑΓΟΝΕΣ ΙΝΕΣ

Το σύστημα κολλαγόνων ινών αποτελείται από ένα βιοχημικό και υπερδομικό συστατικό, το κολλαγόνο, το οποίο αποτελεί ένα μακρομόριο. Το **κολλαγόνο** 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.

Ο *Silver et al. 1989* παρατήρησε 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. Οι μηχανικές ιδιότητες των επιμέρους ινών κολλαγόνου διαμέτρου 50-100 μm έχουν μετρηθεί σε μονοαξονικό εφελκυσμό [*Kato et al. 1989*], 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 [*Nestler et al. 1983*]. 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 αύξησής 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 έναν ολόκληρο αρτηριακό χιτών, τον έξω χιτών, είτε να διανέμονται σε δέσμες ανάμεσα στην ελασίνη και τα VSMCs είτε να διατάσσονται σαν μεμονωμένες λεπτές ίνες γύρω από τα VSMCs.

Τα κολλαγόνα, σύμφωνα με τη δομή και τη λειτουργία τους, μπορούν να ταξινομηθούν στις εξής ομάδες: 1) κολλαγόνα που σχηματίζουν επιμήκη ινίδια, 2) κολλαγόνα συνδεδεμένα με ινίδια, 3) κολλαγόνα που σχηματίζουν πλέγματα, 4) κολλαγόνα που σχηματίζουν ινίδια αγκυροβολίας [*Junqueira & Carneiro 2005*].

2.7. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ – ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΙΝΟΜΥΙΚΗΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑΣ

Η ινομυϊκή υπερπλασία αποτελεί μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές της τοποθέτησης συνθετικού αρτηριοφλεβικού μοσχεύματος.

Το αγγειακό τοίχωμα, όπως έχει προαναφερθεί, αποτελείται από τρεις ευδιάκριτες στοιβάδες: τον έσω, το μέσο και τον έξω χιτώνα (Εικόνα 2.13/A). Ο έσω χιτώνας περιέχει μία μονή και 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 χιτώνα υπάρχει θεμέλια ουσία πλούσια σε κύτταρα, τα οποία πιθανολογείται ότι τροποποιούνται σε αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (VSMCs) [Stary 1990].

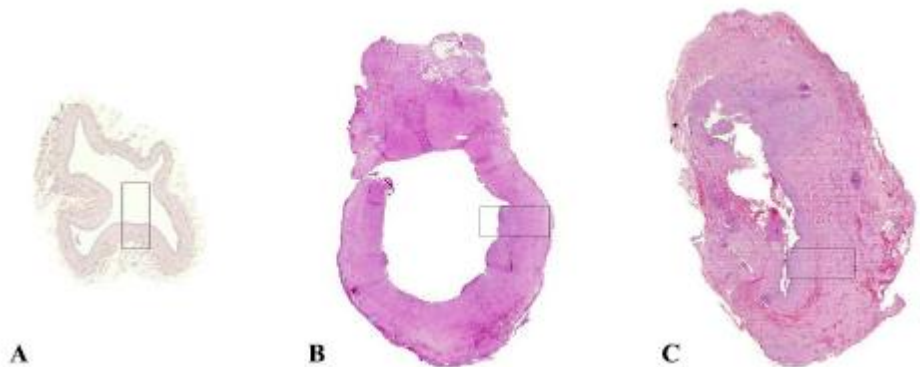
Ο μέσος χιτώνας αποτελείται κυρίως από VSMCs, τα οποία περιβάλλονται από τη δική τους βασική μεμβράνη και από εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Ο μέσος χιτώνας υποστηρίζεται από μία στοιβάδα συνδετικού ιστού, την έξω ελαστική μεμβράνη. Ο μέσος χιτώνας των ελαστικών αρτηριών περιέχει ακόμα πέταλα πλούσια σε ελαστίνη. Γενικά, έχει παρατηρηθεί ότι το αρτηριακό 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 τη σωστή 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 χιτώνα 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 χιτώνα αποτελούν αυτό που καλείται πάχυνση του έσω χιτώνα, που λόγω αυτής προκαλείται η παρατηρούμενη στένωση της Εικόνας 2.11. Η ινομυϊκή υπερπλασία λαμβάνει χώρα κυρίως στη φλεβική αναστόμωση καθώς και στην εγγύς και άπω περιοχή του αρτηριοφλεβικού μοσχεύματος και πολύ λιγότερο στην αρτηριακή αναστόμωση (Εικόνα 2.12/A) [Asif et al. 2005, Kanterman et al. 1995, Kelly et al. 2002, Roy-Chaudhury et al. 2006]. Επιπλέον, η ινομυϊκή υπερπλασία εντοπίζεται κυρίως στη φλέβα, απέναντι από το μόσχευμα, και στο όριο μεταξύ αυτού και της φλέβας (Εικόνα 2.12/B). Αξίζει να αναφερθεί ότι η ινομυϊκή υπερπλασία λαμβάνει χώρα και φυσιολογικά, συγκεκριμένα στο κλείσιμο του αρτηριακού αγγείου μετά τη γέννηση [Slomp et al. 1992] και κατά τη διάρκεια της κύησης στη μήτρα. Ακόμα, η διάχυτη πάχυνση του έσω χιτώνα λαμβάνει χώρα φυσιολογικά στην ανθρώπινη αορτή συναρτήσει της ηλικίας [Orekhov et al. 1984] και έχει ως αποτέλεσμα την επέκταση του προϋπάρχοντος πληθυσμού VSMCs, και που πιθανολογείται ότι αυξάνεται περαιτέρω από τα ποικίλα κύτταρα, τα οποία μεταναστεύουν από το μέσο προς τον έσω χιτώνα [Weiser et al. 1995].

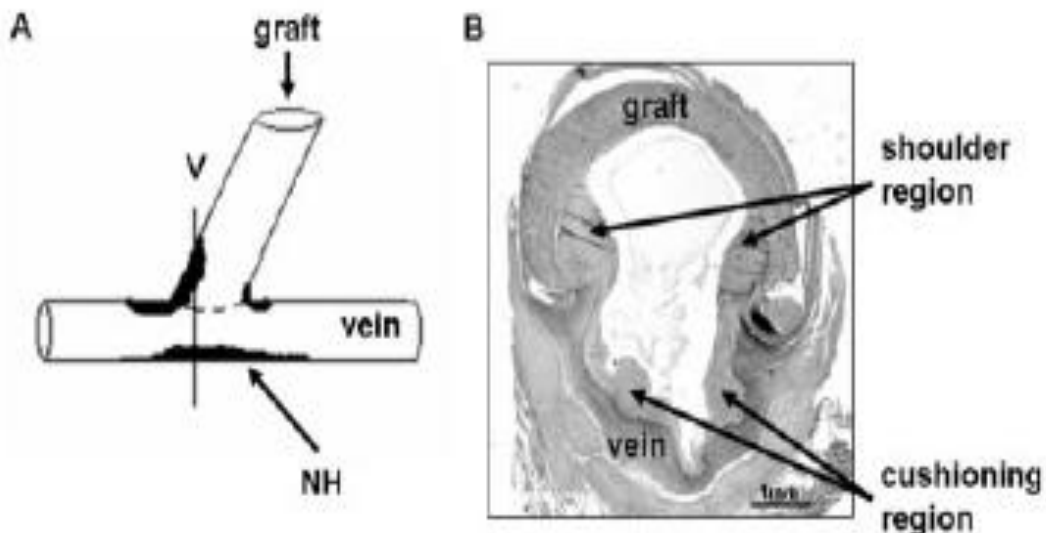
Η πάχυνση του έσω χιτώνα περιέχει σε μεγάλο βαθμό VSMCs και μπορεί να προκληθεί ιατρογενώς, μετά από τραυματισμό της επιφάνειας των αγγείων κατά την

τοποθέτηση μοσχεύματος, αλλά και κατά τη διάρκεια διαδερμικής αγγειοπλαστικής (Εικόνα 2.13/C) [Ip et al. 1990].

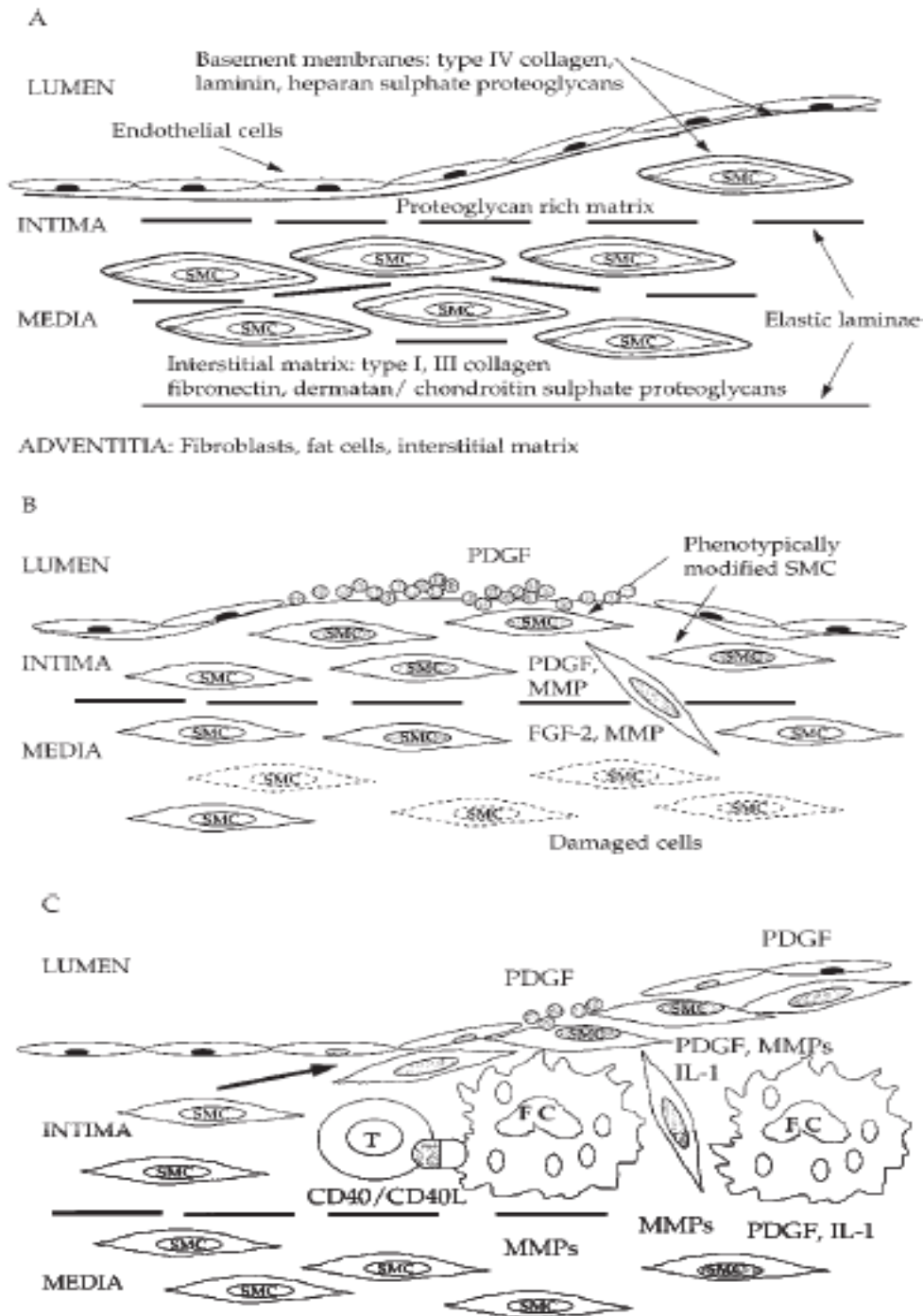


Εικόνα 2.11: Εγκάρσιες τομές με χρώση αιματοξυλίνη-ηωσίνη (Α) ετερόπλευρης σφαγίτιδας, (Β) αναστομωμένης σφαγίτιδας χωρίς εμφανή στένωση και (Γ) αναστομωμένης σφαγίτιδας με μεγάλο βαθμό στένωσης, που έχει προκληθεί από αξιοσημείωτη πάχυνση του τοιχώματος.

Αξίζει να αναφερθεί ότι σημαντική αύξηση του πάχους του έσω χιτώνα λαμβάνει χώρα κατά την τοποθέτηση αυτόλογων μοσχευμάτων [Salomon et al. 1991] και κατά τη χρήση αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας ή αρτηριακής παράκαμψης σε φλέβες (bypass) [Angelini & Newby 1989, Dilley et al. 1988]. 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 χιτώνα [Davies et al. 1990].



Εικόνα 2.12: (Α) Σχηματική αναπαράσταση της φλεβικής αναστόμωσης όπου διακρίνεται η ινομυϊκή υπερπλασία. Με V συμβολίζεται η εγκάρσια τομή της αναστόμωσης. (Β) Εγκάρσια τομή της αναστόμωσης. Η ινομυϊκή υπερπλασία εντοπίζεται στη φλέβα, απέναντι από το μόσχευμα, και στα όρια μεταξύ αυτού και της φλέβας [Li et al. 2008].



Εικόνα 2.13: Κυτταρικοί μηχανισμοί της ινομυϊκής υπερπλασίας: (A) 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. (B) Απόκριση σε τραυματισμό. (C) Φλεγμονώδης απόκριση.

Τα πλήρως διαφοροποιημένα VSMCs των ενήλικων αγγείων ευθύνονται για τα χαμηλά ποσοστά πολλαπλασιασμού τους [O'Brien et al. 1993, Schwartz et al. 1986], καθώς και

για τον κυτταρικό τους θάνατο, δηλαδή την απόπτωση [Bjorkerud S. & Bjorkerud B. 1996, Geng & Libby 1995], 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 [Clowes et al. 1983]. 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 ομοιόστασή τους [Campbell G.R. & Campbell J.H. 1985, Chamley-Campbell J.H. & Campbell G.R. 1981, Thyberg 1998].

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 [Ang et al. 1990, Thyberg 1996]. Ο Thyberg et al. 1996 παρατήρησε 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 τον Koyama et al. 1996 ότι παίζει σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό των VSMCs.

Κατά την ανάπτυξη της ινομυϊκής υπερπλασίας λαμβάνουν χώρα οι δομικές μεταβολές των απογυμνωμένων αρτηριών, των αρτηριοποιημένων φλεβών και των πρόσθετων μοσχευμάτων με την πάροδο του χρόνου. 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 ομοιόστασης 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 προδρόμων, ενώ στο αγγειακό τοίχωμα πραγματοποιείται τραυματισμός και ενεργοποίηση των VSMCs, έκφραση πρωτοογκογονιδίων και απελευθέρωση αυξητικών προδρόμων. 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 γίνεται 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 [Rutherford 2005].

3. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

3.1. ΘΕΩΡΙΑ ΜΗ ΓΡΑΜΜΙΚΗΣ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΜΑΛΑΚΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ ΚΥΛΙΝΔΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΟΜΗΣ

Χρησιμοποιώντας τη θεωρία της μη γραμμικής ελαστικότητας για μαλακούς ιστούς, μπορούμε να εκτιμήσουμε ποσότητες, όπως η παραμόρφωση, η δύναμη και η πίεση μέσα σε έναν ιστό. Αυτές οι ποσότητες είναι σημαντικές, επειδή καθορίζουν σε σημαντικό βαθμό τη συμπεριφορά του υπό εξέταση ιστού.

3.1.1. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΟΥ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΜΕΣΟΥ

Η ύλη αποτελείται από ελαχίστων διαστάσεων μικροσκοπικά συστατικά, τα οποία 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 mm ενώ το πάχος του αρτηριακού τοιχώματος είναι της τάξης του mm, δηλαδή οι κλίμακές τους διαφέρουν κατά 3 τάξεις μεγέθους. Όταν ενδιαφερόμαστε για την κατανομή τάσης στο αρτηριακό τοίχωμα, η υπόθεση του συνεχούς μέσου είναι αποδεκτή. Η ανάλυση του 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.

3.1.2. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΟΥ 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

τις πληροφορίες του πραγματικού αντικειμένου, οι οποίες 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 φλέβας με τοίχωμα ομοιόμορφου πάχους. 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, θεωρούμε ότι 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 το πλείστον από νερό, ελασίνη, κολλαγόνο και κύτταρα -που επίσης περιέχουν πολύ νερό-, προσεγγίζει αρκετά την πραγματικότητα.

Τρίτον, θεωρούμε ότι 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 στην 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.

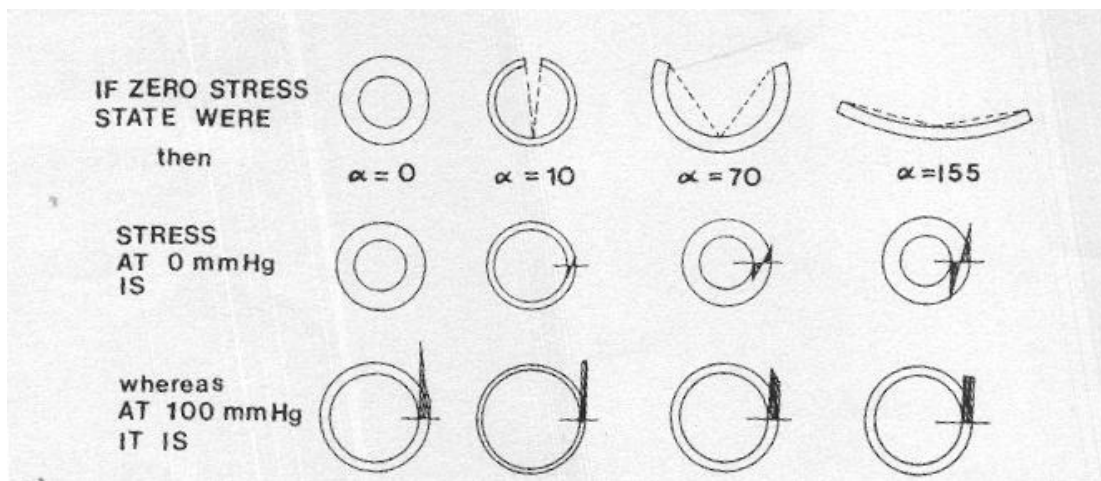
Κατά συνέπεια, γίνεται μοντελοποίηση ενός μαλακού ιστού κυλινδρικής διατομής ως ένα ασυμπίεστο, ελαστικό, όχι απαραίτητα γραμμικό, συνεχές υλικό με κυλινδρική συμμετρία, με την παραδοχή ότι οι φορτίσεις τις οποίες δέχεται οφείλονται είτε σε αξονική δύναμη, εφαρμοσμένη στα άκρα του, είτε σε ομοιόμορφη πίεση, εφαρμοσμένη στο εσωτερικό του αυλού του, δηλαδή δεν εφαρμόζονται πουθενά ροπές ή γενικά διατμητικές τάσεις.

3.1.3. ΠΑΡΑΜΕΝΟΥΣΕΣ ΤΑΣΕΙΣ

Οι παραμένουσες τάσεις είναι οι τάσεις, οι οποίες παραμένουν σε ένα σώμα όταν όλα τα εξωτερικά φορτία έχουν απομακρυνθεί. Στις φλέβες, η ύπαρξη των παραμενουσών τάσεων γίνεται αντιληπτή από το γεγονός ότι όταν ένα τμήμα φλέβας, το οποίο έχει αφαιρεθεί από το σώμα και έχει απαλλαχθεί από την πίεση και τον αξονικό εφελκυσμό, το κόψουμε 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 φλεβικού δένδρου [Frobert et al. 1998, Fung 1991, Greenwald et al. 1997]. Έχει διαπιστωθεί ότι σε αυτή την ανοιχτή διάταξη το φλεβικό τοίχωμα απαλλάσσεται από τις περισσότερες, αλλά όχι από όλες τις εσωτερικές τάσεις [Burton 1954, Han & Fung 1996].

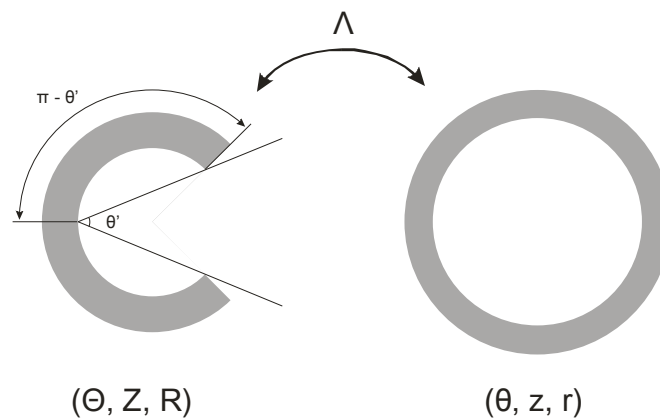
Στην Εικόνα 3.1 που παρατίθεται παρακάτω φαίνεται η επίδραση που έχουν οι παραμένουσες τάσεις στην κατανομή των τάσεων στο αρτηριακό τοίχωμα. Για να γίνει κατανοητή η επίπτωση του ανοίγματος, πρέπει να αναλογισθούμε τι συμβαίνει όταν ένα τμήμα της αρτηρίας χωρίς παραμένουσες τάσεις φορτίζεται λόγω αύξησης 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 [Baaijens et al. 2010, Fung 1990, Rachev & Greenwald 2003]. Σήμερα, στις περισσότερες μελέτες της αρτηριακής, αλλά και της φλεβικής εμβιομηχανικής, 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 (Εικόνα 3.1/τελευταία στήλη). 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.



Εικόνα 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 τάση 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 [Fung 1990].

3.1.4. ΚΙΝΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όταν ένας μαλακός ιστός βρίσκεται υπό τάση παραμορφώνεται χωρίς να μεταβάλλεται ο όγκος του. Για να ορίσουμε μέτρα αυτής της παραμόρφωσης ορίζουμε ως κατάσταση μηδενικών τάσεων την απαραμόρφωτη κατάσταση. 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. Το διαπιστώνουμε αν κόψουμε ένα δαχτυλίδι από το ένα άκρο του ιστού και το ανοίξουμε με μια τομή παράλληλα στον άξονά του, όπου 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. Η Εικόνα 3.2 αποτυπώνει το προφίλ ενός αγγείου στην κατάσταση μηδενικών τάσεων (αριστερά) και σε μία τυχαία κατάσταση (δεξιά).



Εικόνα 3.2: Κινηματική Ανάλυση-Προφίλ αγγείου σε κατάσταση μηδενικών τάσεων-απαρμόρφωτη (αριστερά) και σε τυχαία κατάσταση-κατάσταση μηδενικού φορτίου (δεξιά).

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 εφαρμόσουμε τη διαδικασία της *χαρτογράφησης*, δηλαδή να αντιστοιχήσουμε 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, αφού αναφερόμαστε σε κυλινδρικούς ιστούς. Επομένως, ένα σημείο με συντεταγμένες (θ, Z, R) στην κατάσταση μηδενικών τάσεων θα αντιστοιχεί στο σημείο με συντεταγμένες (θ, z, r) στη γενική (τυχαία) κατάσταση. Για να περάσουμε από τη μία κατάσταση, όπου το σχήμα δεν είναι πια κύλινδρος, στην άλλη, βασιζόμαστε σε απλές σχέσεις. Μπορούμε γραμμικά να αντιστοιχήσουμε τις γωνίες με χρήση του μετασχηματισμού:

$$\theta = \frac{\pi}{\pi - \theta'} \Theta. \quad (3.1)$$

Η γωνία θ' ονομάζεται άνοιγμα (opening angle στην ξένη ορολογία) και μετράται εύκολα μέσω προγράμματος επεξεργασίας εικόνας. Μπορούμε να αντιστοιχήσουμε τις επιμήκειες συντεταγμένες βάσει του μετασχηματισμού:

$$z = \lambda_z Z. \quad (3.2)$$

Ο συντελεστής λ_z καλείται λόγος παραμόρφωσης κατά το διαμήκη άξονα (axial stretch ratio). Για το μετασχηματισμό της ακτίνας, λαμβάνουμε υπόψη ότι 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 και R_o αντίστοιχα:

$$R_i = \frac{\Gamma_i}{2(\pi - \theta')}, \quad (3.3)$$

$$R_o = \frac{\Gamma_o}{2(\pi - \theta')}. \quad (3.4)$$

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

$$R_o^2 - R_i^2 = \frac{\pi \lambda_z}{\pi - \theta'} (r_o^2 - r_i^2) \quad (3.5)$$

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

$$R_o^2 - R^2 = \frac{\pi \lambda_z}{\pi - \theta'} (r_o^2 - r^2). \quad (3.6)$$

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

$$\lambda_\theta = \frac{\pi}{\pi - \theta'} \cdot \frac{r}{R} \quad (3.7)$$

και λόγω του ασυμπίεστου:

$$\lambda_\theta \lambda_z \lambda_r = 1 \rightarrow \lambda_r = \frac{1}{\lambda_\theta \lambda_z}. \quad (3.8)$$

Η γενική μορφή του τανυστή τροπής για κυλινδρικές συντεταγμένες είναι:

$$\Lambda = \begin{bmatrix} \frac{\partial r}{\partial R} & \frac{\partial r}{R\partial\Theta} & \frac{\partial r}{\partial Z} \\ \frac{r\partial\theta}{\partial R} & \frac{r\partial\theta}{R\partial\Theta} & \frac{r\partial\theta}{\partial Z} \\ \frac{\partial z}{\partial R} & \frac{\partial z}{R\partial\Theta} & \frac{\partial z}{\partial Z} \end{bmatrix} \quad (3.9)$$

και λόγω των παραδοχών που κάναμε γίνεται:

$$\Lambda = \begin{bmatrix} \frac{\partial r}{\partial R} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{r\pi}{R(\pi-\theta)} & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \lambda_r & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_\theta & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_z \end{bmatrix}. \quad (3.10)$$

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:

$$E = \frac{1}{2}(\Lambda^T \Lambda - I) \quad (3.11)$$

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

$$E_\kappa = \frac{1}{2}(\lambda_\kappa^2 - 1), \quad \kappa = \theta, z, r. \quad (3.12)$$

3.1.5. ΔΥΝΑΜΕΙΣ - ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ - 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:

$$\sigma = \frac{1}{\det(\Lambda)} \Lambda S \Lambda^T. \quad (3.13)$$

Η σχέση (3.13) με δεδομένη τη σχέση (3.10) δίδει για τα στοιχεία των σ και S τη σχέση:

$$\sigma_\kappa = \lambda_\kappa^2 S_\kappa, \quad \kappa = \theta, z, r, \quad (3.14)$$

ενώ η ισορροπία κατά τον εφαπτομενικό άξονα σε κυλινδρικές συντεταγμένες δίδει:

$$\frac{\partial \sigma_r}{\partial r} + \frac{\sigma_r - \sigma_\theta}{r} = 0. \quad (3.15)$$

Ολοκληρώνοντας τη σχέση (3.15) από r_i έως r_o με οριακές συνθήκες ότι: i) η τάση στο εξωτερικό τοίχωμα είναι μηδέν και ii) η τάση στο εσωτερικό τοίχωμα είναι η πίεση του αυλού, παίρνουμε:

$$P = \int_{r_i}^{r_o} (\sigma_\theta - \sigma_r) \frac{1}{r} dr. \quad (3.16)$$

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:

$$2\pi \int_{r_i}^{r_o} \sigma_z r dr - \pi r_i^2 P - F = 0. \quad (3.17)$$

Συνεπώς, από τις σχέσεις (3.16) και (3.17) προκύπτει:

$$F = \pi \int_{r_i}^{r_o} [2(\sigma_z - \sigma_r) - (\sigma_\theta - \sigma_r)] r dr. \quad (3.18)$$

3.1.6. ΣΧΕΣΗ ΤΑΣΗΣ - ΤΡΟΠΗΣ

Για να μοντελοποιήσουμε τις σχέσεις μη-γραμμικής ελαστικότητας θα κάνουμε χρήση των συναρτήσεων πυκνότητας ελαστικής ενέργειας παραμόρφωσης, όπως τις αναφέραμε και προηγουμένως ως ΣΕΕ.

Όπως υποδηλώνει και το όνομα, οι ΣΕΕ είναι συναρτήσεις που περιγράφουν την ενέργεια που απαιτείται για την παραμόρφωση του υλικού. Η γενική μορφή της συνάρτησης ελαστικής ενέργειας είναι:

$$W = W(E_\theta, E_z, E_r), \quad (3.19)$$

όπου W είναι η αποθηκευμένη ελαστική ενέργεια ανά μονάδα όγκου του υλικού. Παράδειγμα τέτοιας συνάρτησης είναι η εκθετική συνάρτηση που πρότειναν οι *Chuong & Fung 1983* για την περιγραφή της συμπεριφοράς του κολλαγόνου στις αρτηρίες:

$$W = ce^{c_{\theta\theta}E_\theta^2 + c_{zz}E_z^2 + c_{rr}E_r^2 + c_{\theta z}E_\theta E_z + c_{zr}E_z E_r + c_{r\theta}E_r E_\theta} - 1 \quad (3.20)$$

Μία πεπερασμένη μεταβολή της αποθηκευμένης ενέργειας προκύπτει από τη σχέση:

$$dW = S_\theta dE_\theta + S_z dE_z + S_r dE_r. \quad (3.21)$$

Εξαιτίας, όμως, της επιβολής του ασυμπίεστου, οι ποσότητες E_θ , E_z και E_r είναι εξαρτημένες με αποτέλεσμα η σχέση (3.19) να μπορεί να γραφεί και ως:

$$W = W(E_\theta, E_z) \quad (3.22)$$

και παραγωγίζοντας έχουμε:

$$dW = \frac{\partial W}{\partial E_\theta} dE_\theta + \frac{\partial W}{\partial E_z} dE_z. \quad (3.23)$$

Συγκρίνοντας τις σχέσεις (3.23) και (3.21) και με τη χρήση των (3.8), (3.12) και (3.14), προκύπτουν οι σχέσεις:

$$\sigma_\theta - \sigma_r = \lambda_\theta^2 \frac{\partial W}{\partial E_\theta} \quad (3.24)$$

και

$$\sigma_z - \sigma_r = \lambda_z^2 \frac{\partial W}{\partial E_z}. \quad (3.25)$$

Οι σχέσεις (3.24) και (3.25) 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, όμως, είναι πιο γενική και μπορεί να εφαρμοστεί και για μη διαγώνιους τανυστές τάσης και τροπής. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται σε αυτή την περίπτωση παρουσιάζει το πλεονέκτημα ότι είναι πιο απλή, αλλά είναι εφαρμόσιμη μόνο για διαγώνιους τελεστές.

Τελικά, με αντικατάσταση των σχέσεων (3.24) και (3.25) στις σχέσεις (3.16) και (3.18), προκύπτουν οι σχέσεις που δίδουν τη θεωρητική πίεση P^{mod} και δύναμη F^{mod} του μοντέλου:

$$P^{\text{mod}} = \int_{r_i}^{r_o} \lambda_\theta^2 \frac{\partial W}{\partial E_\theta} \frac{1}{r} dr \quad (3.26)$$

και

$$F^{\text{mod}} = \pi \int_{r_i}^{r_o} \left(2\lambda_z^2 \frac{\partial W}{\partial E_z} - \lambda_\theta^2 \frac{\partial W}{\partial E_\theta} \right) r dr. \quad (3.27)$$

3.2. ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗΣ ΕΛΑΣΤΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΠΑΡΑΜΟΡΦΩΣΗΣ (ΣΕΕ)

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:

$$\Phi = \sum_{i=1, j=1}^{M, N} \left(P_{i,j}^{\text{exp}} - P_{i,j}^{\text{mod}} \right)^2 + \sum_{i=1, j=1}^{M, N} \left(F_{i,j}^{\text{exp}} - F_{i,j}^{\text{mod}} \right)^2. \quad (3.28)$$

Το εν λόγω πρόβλημα ελαχιστοποίησης εντάσσεται στη μεγάλη κατηγορία προβλημάτων βελτιστοποίησης, για τα οποία έχει προταθεί κατά καιρούς πληθώρα λύσεων. Ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος αλγόριθμος για τον υπολογισμό τοπικά βέλτιστων λύσεων σε μη-γραμμικά προβλήματα είναι ο αλγόριθμος Levenberg – Marquardt, που ανακαλύφθηκε ανεξάρτητα από τον K. Levenberg το 1944 και από τον D. W. Marquardt 1963. Ο αλγόριθμος αυτός παρουσιάζει ωστόσο ένα μειονέκτημα. Ενώ προσφέρει ικανοποιητική προσομοίωση

όταν οι παράμετροι της μοντελοποίησης είναι λίγες, στις περιπτώσεις πολυπαραμετρικών μοντέλων «μπερδεύεται» και μπορεί να δώσει σχεδόν μηδενικές τιμές παραμέτρων. Στην παρούσα διπλωματική εργασία έγινε χρήση του αλγόριθμου Simplex για την προσομοίωση των πειραματικών δεδομένων, λόγω του μεγάλου αριθμού παραμέτρων που χρησιμοποιούσαν οι μικροδομικές ΣΕΕ. Παρόλο που δεν είναι πιο ακριβής από τον αλγόριθμο Levenberg και δεν πηγαίνει κατευθείαν στη λύση, δεν έχει την τάση να μηδενίσει τις τιμές των παραμέτρων.

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) [Yang et al. 2006a]. Έστω ότι με β ονομάζουμε το διάνυσμα με τους P συντελεστές μιας συνάρτησης. Ορίζουμε ως πίνακα μεταβλητότητας - συμμεταβλητότητας (variance - covariance matrix) τον κάτωθι πίνακα:

$$A = (Z^T Z)^{-1}, \quad (3.29)$$

Όπου

$$Z = \begin{bmatrix} \frac{\partial P_1}{\partial \beta_1} & \dots & \frac{\partial P_1}{\partial \beta_p} \\ \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial P_N}{\partial \beta_1} & \dots & \frac{\partial P_N}{\partial \beta_p} \\ \frac{\partial F_1}{\partial \beta_1} & \dots & \frac{\partial F_1}{\partial \beta_p} \\ \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial P_N}{\partial \beta_1} & \dots & \frac{\partial F_N}{\partial \beta_p} \end{bmatrix}. \quad (3.30)$$

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

$$R_{ij} = \frac{A_{ij}}{\sqrt{A_{ii}A_{jj}}}. \quad (3.31)$$

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 ελαστικής ενέργειας σε μικρές μεταβολές των πειραματικών δεδομένων. Επιθυμούμε να μην είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες οι τιμές των συντελεστών, επειδή αυτό δηλώνει την ύπαρξη ευσταθούς ελαχίστου, αλλά να υπάρχει κάποια ευαισθησία που δηλώνει τη σημαντικότητα της ύπαρξης του συντελεστή. Ορίζουμε [Yang et al. 2006b] ως μέτρο ευαισθησίας στο συντελεστή j την ποσότητα:

$$C_j = \left| \frac{\beta_j}{\Phi} \cdot \frac{\partial \Phi}{\partial \beta_j} \right|, \quad (3.32)$$

όπου Φ είναι η συνάρτηση ποιότητας της προσομοίωσης της σχέσης (3.28). 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 *Humphrey 2002*. Για πιο αναλυτική περιγραφή του τανυστικού λογισμού, από αυτή που περιέχεται στην αναφορά [Humphrey 2002], μπορεί να χρησιμοποιηθεί το βιβλίο του *Heinbockel 2001*.

3.2.1. ΔΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΑΡΤΗΣΕΩΝ ΕΛΑΣΤΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ (ΣΕΕ)

Το φλεβικό 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 φλεβικού 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 φλέβας, οι οποίες να επανεμφανίζονται σε όλο τον ιστό. Φυσικά, αυτό έχει ήδη γίνει σε πειραματικό επίπεδο και οι κυριότερες συνιστώσες του φλεβικού 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 φλεβικού 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 τον *Holzapfel et al. 2000*, η οποία εξετάζει τον προσανατολισμό των ινών του κολλαγόνου σε σχέση με την περιφερειακή κατεύθυνση του φλεβικού τοιχώματος, και καθορίζεται από γωνία α :

$$\Psi = \frac{r}{2}(2E_{\theta} + 2E_r + 2E_z - 3) + \frac{k_1}{k_2}(\exp[k_2(\lambda_{\theta}^2 \cos^2 \alpha + \lambda_z^2 \sin^2 \alpha - 1)^2] - 1), \quad (3.33)$$

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.

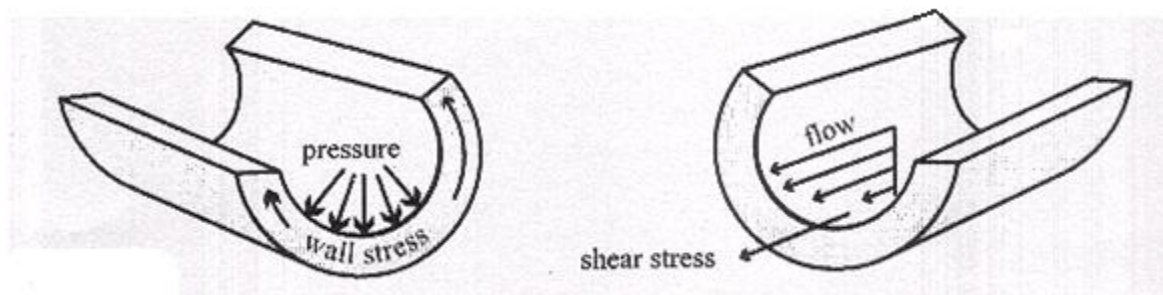
Ένα πλεονέκτημα των παραμέτρων, που φέρουν φυσική ή δομική έννοια είναι ότι μπορούν να μετρηθούν από ανεξάρτητα πειράματα. Για παράδειγμα, το μικροσκόπιο πολωμένου φωτός επιτρέπει την παρατήρηση του προσανατολισμού των ινών στους ιστούς [*Canham et al. 1992*] ή τα συστατικά του φλεβικού τοιχώματος μπορούν να απομονωθούν και οι ελαστικές σταθερές να μετρηθούν για το καθένα ξεχωριστά [*Cusack & Miller 1979, Harley et al. 1977*]. Όμως, τα αποτελέσματα πρέπει να αντιμετωπίζονται με πολλή 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 βρίσκεται 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.

3.3. 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 [Bjorkerud S. & Bjorkerud B. 1996, Clowes et al. 1983, Dunn & Silver 1983]. Αργότερα, κατά τη διάρκεια της ζωής, εάν οι φλέβες 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 [Brownlee & Langille 1991, Fridez et al. 2001a, 2003, Girerd et al. 1996, Humphrey 2002, Kamiya & Togawa 1980, Kubis et al. 2001, Matsumoto & Hayashi 1994, 1996, Rachev 1998, 2000, Zanchi et al. 1997]. Είναι προφανές ότι με την ηλικία επέρχεται και η φυσική φθορά, που αναγκάζει τα αγγεία να «επιδιορθώνονται» και να αλλάζουν τη γεωμετρία και τις εμβιομηχανικές τους ιδιότητες [Benetos et al. 1997b, Feldman & Glagov 1971, Gillissen et al. 1995, Groenink et al. 1999, Langewouters et al. 1984, Reneman et al. 1986, Saini et al. 1995]. Αυτός ο μηχανισμός της προσαρμογής και επιδιόρθωσης ονομάζεται συνολικά **αναδιάταξη** και περιλαμβάνει τις αλλαγές στη γεωμετρία και στις εμβιομηχανικές ιδιότητες του φλεβικού τοιχώματος.



Εικόνα 3.3: Οι φλέβες εκτίθενται σε δύο κύριες δυνάμεις. Η πίεση του αίματος ασκείται στον αυλό του αγγείου, προκαλώντας διάταση του τοιχώματος και δημιουργία κυκλωειδών 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.

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 (Εικόνα 3.3). 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 [Fridez et al. 2001b].

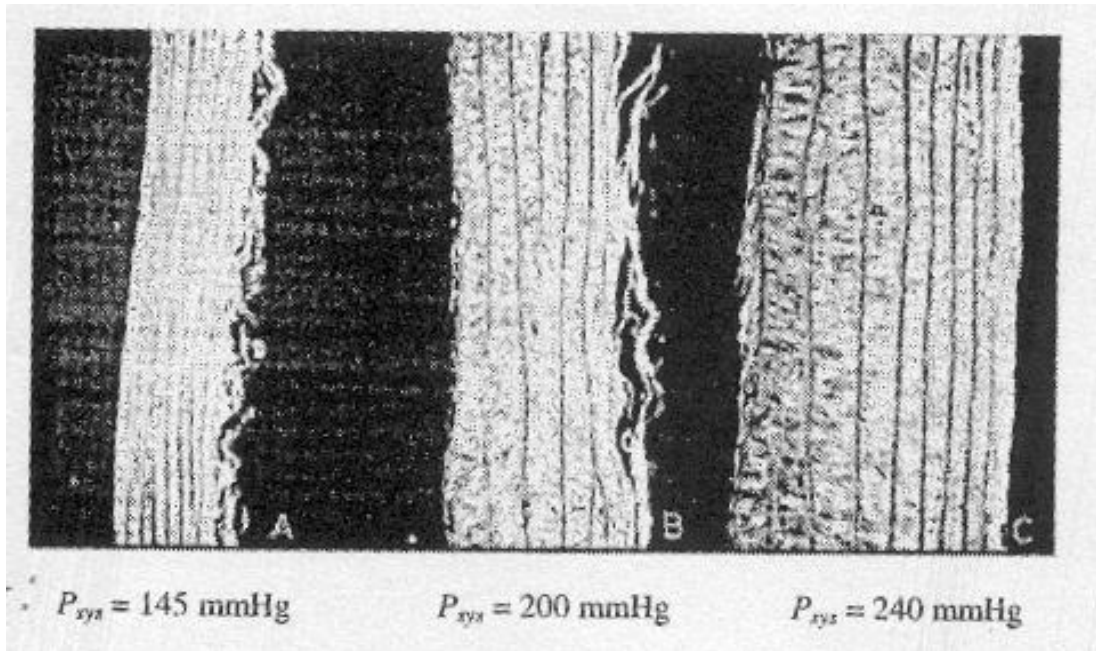
3.3.1. ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ ΛΟΓΩ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΣΤΗΝ ΠΙΕΣΗ

Η ορθή τάση στο τοίχωμα είναι αποτέλεσμα της πίεσης του αίματος, που επενεργεί στον αυλό (εσωτερικά) της αρτηρίας προκαλώντας σπρώξιμο στο τοίχωμα προς τα έξω και φουσκώνοντας τη φλέβα σαν ένα κυλινδρικό μπαλόνι (Εικόνα 3.3/αριστερά). Η διάταση αυτή παραμορφώνει το τοίχωμα αυξάνοντας την εσωτερική ακτίνα του αγγείου r_i . Η παραμόρφωση του ελαστικού τοιχώματος δημιουργεί την τάση (σ), η οποία προκαλεί τη δύναμη που εξουδετερώνει την πίεση (αριστερά), όπως περιγράφεται από το νόμο του Laplace:

$$\sigma = \frac{pr_i}{h}. \quad (3.34)$$

Ως εκ τούτου, αύξηση της πίεσης του αίματος (p) προκαλεί αύξηση της τοιχωματικής τάσης. Τα αγγεία σε μια τέτοια μεταβολή αποκρίνονται άμεσα με αύξηση του φυσιολογικού τόνου των VSMCs, καθώς η σύσπασή τους κάνει τη φλέβα πιο δύσκαμπτη και μειώνει την εσωτερική της διάμετρο [Jackson & Duling 1989, Schubert & Mulvany 1999]. Μακροπρόθεσμα, η φλέβα προσπαθεί να αυξήσει το πάχος του τοιχώματός 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 στην Εικόνα 3.4 [Fridez et al. 2001a, Hayashi & Matsumoto, Matsumoto & Hayashi 1994, 1996].

Αυτός ο τύπος πάχυνσης του τοιχώματος οφείλεται κυρίως στη σύνθεση κολλαγόνου και σε αλλαγές του αριθμού και του μεγέθους των VSMCs [Fridez et al. 2003, Lacolley et al. 1995, Laurent et al. 1996]. 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 [Osol 1995]. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα 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 [Dunn et al. 1998, Falcone & Meininger 1999, Garcia et al. 1997].



Εικόνα 3.4: Η υπερπίεση αναγκάζει το αρτηριακό τοίχωμα να παχιάνει προκειμένου να ανακαταλείψει την αυξημένη ακτινική δύναμη. Υψηλότερες πιέσεις προκαλούν μεγαλύτερη ανάπτυξη [Moore et al. 1999]. Η ανάπτυξη δεν είναι ομογενής και έχει προταθεί να συσχετισθεί με τις περιοχές της υψηλής πίεσης ή με τον ομαλό μυϊκό τόνο του αγγείου.

3.3.2. ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ ΛΟΓΩ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΣΤΗ ΡΟΗ

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα ξεκινούν να αναδιαμορφώνονται σε απόκριση στις μεταβολές της ροής του αίματος [Rachev 1998, Taber 1998], γεγονός που φαίνεται λογικό καθώς τα ενδοθηλιακά κύτταρα 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 φλέβας, διατμητική τάση (Εικόνα 3.3/δεξιά), καθώς ρέει σε αυτήν. Οι αλλαγές της διατμητικής τάσης γίνονται αισθητές από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία απελευθερώνουν διάφορα μόρια, που στέλνουν σήματα για αλλαγή του βασικού τόνου των VSMCs και τα αναγκάζουν να ξεκινήσουν την αναδιάταξη του τοιχώματος [Ben Driss et al. 2000, Davies 1995]. Αυτή η μορφή αναδιάταξης, γενικά, οδηγεί σε αλλαγές στην εσωτερική ακτίνα του αγγείου [Langille & O'Donnell 1986]. Σύμφωνα με το νόμο του Poiseuille, μικρές αλλαγές στην ακτίνα r_i μπορούν να έχουν μεγάλη επίδραση στη διατμητική τάση, που ασκείται στον αυλό :

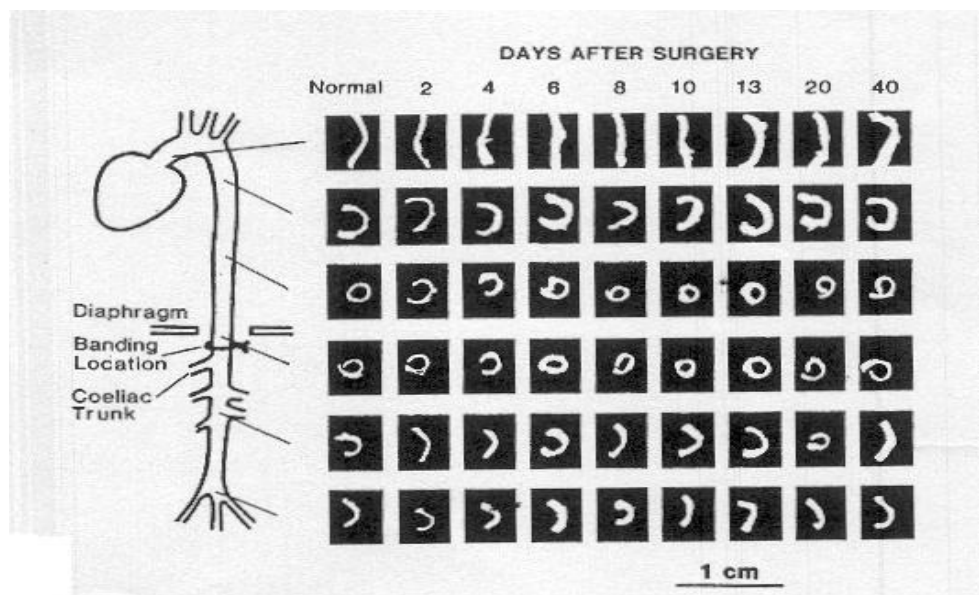
$$\tau = \frac{4\eta Q}{\pi r_i^3}, \quad (3.35)$$

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.

3.3.3. ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΝΟΥΣΩΝ ΤΑΣΕΩΝ

Κατά τη φλεβική αναδιάταξη συνήθως αλλάζουν και οι παραμένουσες τάσεις [Chuong & Fung 1986, Fung 1991, Rachev & Greenwald 2003]. Το άνοιγμα είναι γνωστό ότι αλλάζει λόγω ηλικίας και υπέρτασης [Fridez et al. 2001a, Fung 1990, Liu & Fung 1989, Matsumoto & Hayashi 1996, Roach & Burton 1957]. 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 στις νέες αυξημένες πιέσεις λειτουργίας (Εικόνα 3.5). Κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών μετά την εκδήλωση της ξαφνικής υπέρτασης, το άνοιγμα αυξάνεται. Καθώς το πάχος του φλεβικού τοιχώματος σταδιακά αυξάνεται, στις εβδομάδες που ακολουθούν, το άνοιγμα μειώνεται ξανά [Liu & Fung 1989]. 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 [Fridez et al. 2003].



Εικόνα 3.5: Η διαμόρφωση της γωνίας ανοίγματος της αρτηίας αορταίου δείχνει την εξέλιξη των παραμενουσών τάσεων έπειτα από χειρουργική επέμβαση, που οδήγησε σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

3.3.4. 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 [Brownlee & Langille 1991, Carlier et al. 2003]. Ομοίως, η τοιχωματική τάση μπορεί να μειωθεί τοπικά τυλίγοντας ή σταθεροποιώντας τη φλέβα με ένα υλικό [Bayer et al. 1999, Ioannou et al. 2003]. Το επιπλέον υλικό αναλαμβάνει μέρος της τάσης του τοιχώματος και το φυσικό φλεβικό 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 φλέβας υφίστανται πάχυνση λόγω της επιπλέον πίεσης που δέχονται [Fridez et al. 2003].

4. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

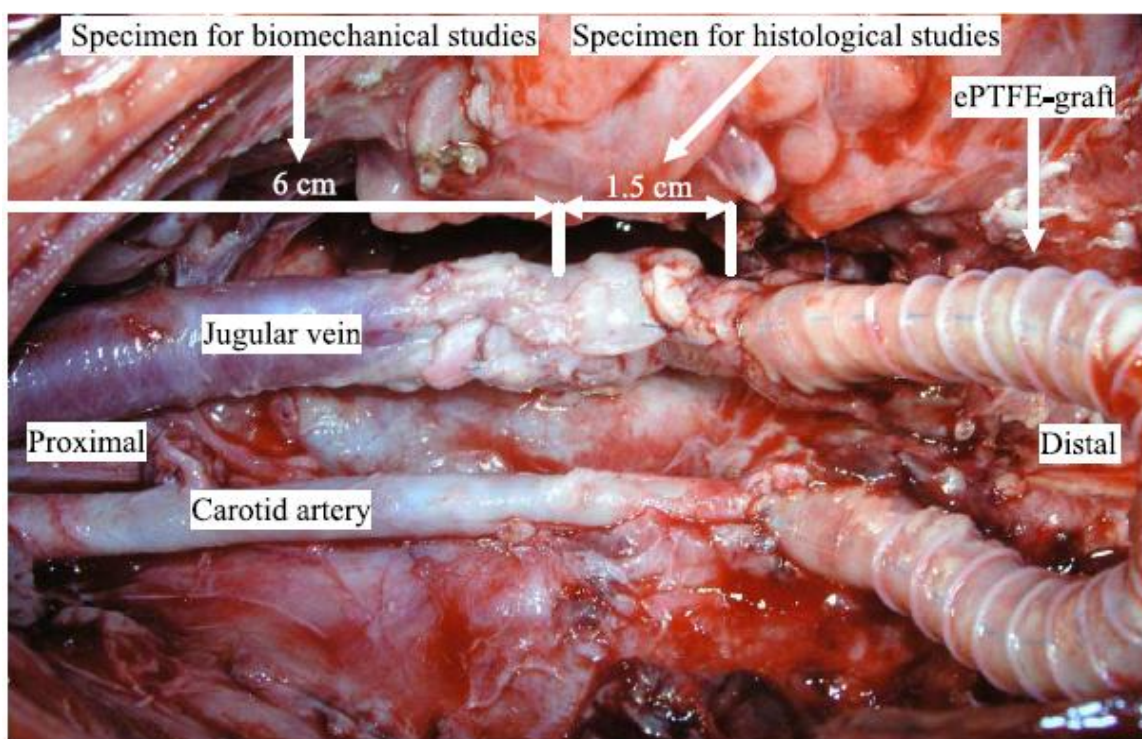
4.1. ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ – ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ – ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Για την πειραματική διαδικασία χρησιμοποιήθηκαν 24 υγιείς αρσενικοί χοίροι Landrace, με σωματικό βάρος 62-68 κιλά. Αυτοί υποβλήθηκαν σε εμφύτευση μοσχευμάτων ePTFE μεταξύ της καρωτίδας αρτηρίας και της έσω σφαγίτιδας φλέβας, ακολουθώντας το ζωικό μοντέλο του *Rotmans et al. 2003*. Η αναστομωμένη φλέβα χρησίμευσε στη μελέτη της αναδιαμόρφωσης που προκλήθηκε από την αρτηριοφλεβική επικοινωνία, δηλαδή υπό αυξημένη πίεση και ροή, ενώ τα φυσιολογικά χαρακτηριστικά του φλεβικού τοιχώματος ελήφθησαν από την ετερόπλευρη (μη-χειρουργημένη) φλέβα. Μελετήθηκαν τρεις ομάδες, η καθεμία από οκτώ ζώα, και τα πειράματα ολοκληρώθηκαν δύο, τέσσερις και δώδεκα εβδομάδες μετά την εγχείριση. Τα πειραματόζωα στεγάστηκαν και φρονίστηκαν μεμονωμένα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες αρχές της Αμερικανικής Εταιρείας Φυσιολογίας και το Ελληνικό Προεδρικό Διάταγμα 160/1991, που έχει εκδοθεί μετά την Οδηγία 609/1986 της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Ξεκινώντας έξι ημέρες πριν από την εγχείριση, τα ζωικά πρότυπα έλαβαν ημερησίως 100 mg ακετυλοσαλικυλικό οξύ, 75 mg κλοπιδογρέλη και 25 mg διγοξίνη έως την ευθανασία, με την τελευταία να πραγματοποιείται την όγδοη μετεγχειρητική ημέρα. Προ της επέμβασης, τα ζώα δεν έλαβαν τροφή και νερό όλη τη νύχτα, και αναισθητοποιήθηκαν με 10 mg/kg κεταμίνη, 4 mg/kg αζαπερόνη και 0.05 mg/kg ατροπίνη. Η αναισθησία πραγματοποιήθηκε μετά από 15 λεπτά με 0.9 mg/kg προποφόλη. Κατά την επαγωγή της αναισθησίας, η αρτηριακή πίεση παρακολουθείτο μη-επεμβατικά κάθε 3 λεπτά με ένα σφυγμομανόμετρο τοποθετημένο στο δεξιό μπροστά άκρο του ζώου. Επίσης, είχαν τοποθετηθεί εξωτερικοί μεταβιβαστές ηλεκτροκαρδιογραφήματος για την παρακολούθηση του καρδιακού παλμού.

Τα ζώα ήταν συνδεδεμένα με ένα αναισθητικό μηχάνημα (MDS MatrX, Orchard Park, NY, USA) και με έναν αναπνευστήρα ελέγχου του όγκου (Model 2000, Hallowell EMC, Pittsfield, MA, USA) και παρέμεναν στη σεβοφλουράνη 3-5% (με ρύθμιση ψεκαστήρα) σε οξυγόνο κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

Με μέση επιμήκη τραχηλική τομή, απομονώθηκε η δεξιά κοινή καρωτίδα και η ομόπλευρη σφαγίτιδα. Πριν από την επέμβαση στο αγγείο, στα ζώα χορηγήθηκε ηπαρίνη (200 IU/kg). Η αρτηρία συσφίχτηκε με ατραυματικές λαβίδες και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε μία αρτηριοτομή 8 mm. Δημιουργήθηκε μία τελικοπλάγια αναστόμωση με γωνία 45° με συνεχή 8-0 πολυπροπυλενικά ράμματα, χρησιμοποιώντας ενισχυμένα δακτυλιοειδή μοσχεύματα ePTFE με διάμετρο 6 mm και μήκος 10 cm (Advanta VS, Atrium Medical Corp, Hudson, NH, USA), όπως φαίνεται στην Εικόνα 4.1 [Kritharis et al. 2011].



Εικόνα 4.1: Η δεξιά κοινή καρωτίδα και η ομόπλευρη σφαγίτιδα δύο εβδομάδες μετά την αρτηριοφλεβική σύνδεση με τοποθέτηση μοσχεύματος από εκτεταμένο πολυτετραφλουροαιθυλένιο (ePTFE). Τα δείγματα σφαγίτιδας που συλλέχτηκαν για εμβιομηχανική και ιστολογική εξέταση είναι σημειωμένα [Kritharis et al. 2011].

4.2. ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Κάτω από σταθερές συνθήκες, η μέτρηση της ροής του αίματος πριν την τοποθέτηση μοσχεύματος πραγματοποιήθηκε στη δεξιά σφαγίτιδα φλέβα. Μετά την τοποθέτησή του και κατά την ευθανασία, μετρήθηκε στα εγγύς και περιφερικά τμήματα της αναστομωμένης καρωτίδας και της σφαγίτιδας για επιβεβαίωση της ισορροπίας της ροής. Οι ροές του αίματος καταγράφηκαν μέσω περιαγγειακών ροομέτρων υπερήχων (20 PAX, TS420, Transonic

Systems, Ithaca, NY, USA), που ήταν τοποθετημένα ορθογώνια στα αγγεία με ταιριαστές διαμέτρους. Για την αποφυγή αγγειοσπασμού ενσταλλάχτηκε τοπικά παπαβερίνη (5 mg/ml). Η πίεση της φλέβας μετρήθηκε με καθετήρα πίεσης 5F υψηλής ευαισθησίας (SPC-450, Millar Instruments, Houston, TX, USA). Για την αποφυγή τραυματισμού από καθετηριασμό, ο καθετήρας πίεσης εισερχόταν μέσω του μοσχεύματος και προωθείτο στο εγγύς τμήμα της φλέβας. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με ανοιχτό και κλειστό μόσχευμα, με τις τελευταίες να χρησιμεύουν ως σημείο αναφοράς. Τα σήματα καταγράφονταν ταυτόχρονα μέσω ενός ψηφιακού συστήματος (Sonometrics Co., ON, Canada) [Kritharis et al. 2011].

4.3. ΕΥΘΑΝΑΣΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΙΣΤΩΝ

Πριν την ευθανασία, τα ζώα αναισθητοποιήθηκαν όπως περιγράφεται παραπάνω. Με εκ νέου διάνοιξη της επιμήκουσ τραχηλικής τομής αποκαλύφθηκαν οι δύο σφαγίτιδες, ώστε να διεξαχθούν αιμοδυναμικές μετρήσεις. Το *in situ* (μέσα στο σώμα) μήκος και των δύο φλεβών (από το κέντρο προς την αναστόμωση) προσδιορίστηκε με μέτρηση της απόστασης μεταξύ δύο επιφανειακών χειρουργικών κόμβων. Τα ζώα θυσιάστηκαν με υψηλή δόση πεντοβαρβιταλικού νατρίου, τα δύο αγγεία αποκόπηκαν και τα *ex situ* (έξω από το σώμα) μήκη τους μετρήθηκαν (Εικόνα 4.1). Ένα τμήμα 1.5 cm από τα αγγεία αποκόπηκε κοντά στην αναστόμωση και μπήκε στη φορμόλη για 24 ώρες για ιστολογική εξέταση. Το υπόλοιπο τμήμα, των 6 cm, φυλάχθηκε σε ένα λουτρό διαλύματος Krebs-Ringer στους 37°C μέχρι την πραγματοποίηση των εμβιομηχανικών μετρήσεων, διαδικασίες που πραγματοποιήθηκαν εντός 2 ωρών από την αφαίρεση των ιστών, ενώ προηγουμένως είχαν καθαριστεί προσεκτικά οι χαλαρά συνδεδεμένοι ιστοί με σκοπό να μείνει άθικτος ο έξω χιτώννας τους [Kritharis et al. 2011].

4.4. ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ

Εγκάρσιες τομές φλέβας εμπεδωμένες με παραφίνη χρωματίστηκαν με αιματοξυλίνη και ηωσίνη, Sirius red και ορσεΐνη, με τη χρήση τυποποιημένων τεχνικών και αντιδραστηρίων. Οι μετρήσεις αναλύθηκαν μέσω ενός εμπορικού λογισμικού επεξεργασίας εικόνας (Image-Pro Plus v4.5, Media Cybernetics Inc, Silver Spring, MD, USA) σε έγχρωμες εικόνες που ελήφθησαν από μια ψηφιακή φωτογραφική μηχανή (Altra20, Soft Imaging System, Munster, Germany), η οποία ήταν τοποθετημένη σε ένα συμβατικό οπτικό μικροσκόπιο (Olympus CX31, Olympus, Tokyo, Japan), όπως έχει ήδη περιγραφεί στη δημοσίευση [Sokolis 2007]. Το πάχος και το εμβαδό ολόκληρου του αγγειακού τοιχώματος, καθώς και του έσω, μέσου και έξω χιτώνα ξεχωριστά καθορίστηκαν από τομές ιστών βαμμένες με αιματοξυλίνη και ηωσίνη. Με τη χρήση του λογισμικού έγινε ποσοτικοποίηση του βαθμού της χρώσης μέσω κατάτμησης χρώματος. Ειδικά συνθετικά χρώματος (κόκκινο για το

κολλαγόνο σε τμήματα βαμμένα από Sirius red και πορτοκαλί για την ελασίνη σε τμήματα βαμμένα από ορσεΐνη) απομονώθηκαν και ποσοτικοποιήθηκαν ως έκταση επί τοις εκατό του συνολικού πεδίου θετικής χρώσης. Η πυκνότητα κυττάρων στο αγγείο αξιολογήθηκε με βάση την υπόθεση ότι οι θεμέλιες ουσίες καταλαμβάνουν ένα αμελητέο κλάσμα της συνολικής περιοχής του αγγειακού τοιχώματος, έτσι ώστε, η πυκνότητα των κυττάρων να ισούται με 100 – πυκνότητα ελασίνης – πυκνότητα κολλαγόνου. Οι πυκνότητες της ελασίνης, του κολλαγόνου και των κυττάρων για ολόκληρο το τοίχωμα των αγγείων υπολογίστηκαν με βάση τις πυκνότητες στους μεμονωμένους χιτώνες και τα αντίστοιχα εμβαδά τους. Το μήκος ινών ελασίνης του τοιχώματος και των στρωμάτων αξιολογήθηκε, όπως ακριβώς η πυκνότητα του αριθμού των κυττάρων, απαριθμώντας τα πυρηνικά προφίλ και υπολογίζοντας το μέσο αριθμό ανά μονάδα επιφάνειας. Όλες οι μετρήσεις ελήφθησαν σε τρεις διαδοχικές τομές και ως τελική τιμή κάθε μέτρησης θεωρήθηκε ο μέσος όρος των δέκα μετρήσεων που πραγματοποιήθηκαν σε κάθε μία από τις τρεις αυτές διαδοχικές τομές [Kritharis et al. 2011].

4.5. ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ

Πριν από την τοποθέτηση των δοκιμίων της φλέβας στη συσκευή των εμβιομηχανικών μελετών για την πραγματοποίηση του πειράματος διόγκωσης/επιμήκυνσης, δύο δαχτυλίδια 0.5 mm κόπηκαν από τα άκρα των δοκιμίων και τοποθετήθηκαν σε διάλυμα Krebs-Ringer στους 37°C. Έπειτα, ελήφθησαν φωτογραφίες για να απεικονιστεί η παραμορφωμένη γεωμετρία από μια φωτογραφική μηχανή (model E400, Olympus Optical Co Ltd, Tokyo, Japan), η οποία ήταν τοποθετημένη σε στερεομικροσκόπιο (STEMI 2000C, Carl Zeiss Optical, Chester, VA, USA). Εν συνεχεία, οι δακτύλιοι κόπηκαν κατά μήκος στην πρόσθια πλευρά τους και αφέθηκαν να ισορροπήσουν για 30 λεπτά πριν φωτογραφηθούν στη γεωμετρία μηδενικών τάσεων. Το πάχος, η εσωτερική και η εξωτερική περίμετρος της φλέβας και στις δύο καταστάσεις, δηλαδή στην κατάσταση μηδενικών τάσεων και στην κατάσταση μηδενικού φορτίου, καθώς και η γωνία ανοίγματος μετρήθηκαν σε ψηφιακές φωτογραφίες μέσω κατάλληλου λογισμικού επεξεργασίας εικόνας Sigma Scan Pro 5 (Aspire Software International, Leesburg, VA, USA). Για τις περαιτέρω αναλύσεις κάθε φλέβας, χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές των μετρήσεων στα δύο δαχτυλίδια.

Το υπολειπόμενο μέρος των τμημάτων της φλέβας τοποθετήθηκε στο διάλυμα Krebs-Ringer στους 37°C, με 7.4 pH, το οποίο αεριζόταν συνεχώς με ένα μίγμα 95% O₂ + 5% CO₂, και προσαρτιζόταν σε σωληνίσκους ανοξειδωτού χάλυβα και με επιμήκυνση κατά το in situ μήκος του. Υποβλήθηκε σε πέντε κύκλους πλήρωσης-εκπλήρωσης με ρυθμό 0.5 mmHg/s μέσω μιας σύριγγας-αντλίας (μοντέλο sp100i2, World Precision Instruments, Hertfordshire, UK) για την εξάλειψη της ιξωδοελαστικότητας. Το ανιόν σκέλος του τελευταίου κύκλου χρησιμοποιήθηκε για περαιτέρω μελέτη. Η ενδοαυλική πίεση καταγράφηκε (με 0.5 mmHg ακρίβεια) από αισθητήρα πίεσης (BLPR, World Precision

Instruments) και η διαμήκης δύναμη (0.25-g ακρίβεια) από αισθητήρα δύναμης (Fort 100, World Precision Instruments). Τα σήματα ενισχύθηκαν μέσω ενός τετρακάναλου ενισχυτή (Transbridge 4M, World Precision Instruments) και συλλέχθηκαν σε μία κάρτα συλλογής (DAQmx 6009, National Instruments, Austin, TX, USA). Κατά τη διάρκεια της δοκιμής η εξωτερική διάμετρος των τμημάτων της φλέβας (1-μm ακρίβεια) καταγραφόταν οπτικά από ένα μικρόμετρο με ακτίνα λείζερ (LS-3100, Keyence Corp., Ozaka, Japan). Οι μετρήσεις της πίεσης, της δύναμης και της διαμέτρου καταγράφηκαν μέσω ενός λογισμικού διασύνδεσης (Labview v7.1, National Instruments) σε ένα συνδεδεμένο υπολογιστή. Οι δοκιμές πραγματοποιήθηκαν υπό πλήρη χαλάρωση του τόνου των λείων μυϊκών κυττάρων, με την προσθήκη 100-μM παπαβερίνης στο λουτρό [Kritharis et al. 2011].

5. ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΕΣ ΣΧΕΣΕΙΣ – ΧΡΗΣΗ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΩΝ ΕΡΓΑΛΕΙΩΝ

5.1. ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Ο περιφερειακός λόγος παραμόρφωσης λ_θ , ή αλλιώς λόγος παραμόρφωσης κατά τον εφαπτομενικό άξονα, και ο διαμήκης λόγος παραμόρφωσης λ_z , ή λόγος παραμόρφωσης κατά το διαμήκη άξονα, όπως αναφέρθηκαν και παραπάνω, μπορούν να οριστούν ως [Humphrey 2002]:

$$\lambda_\theta = \frac{S}{S_0}, \quad (5.1)$$

$$\lambda_z = \frac{l}{L}, \quad (5.2)$$

όπου το S δηλώνει την περίμετρο της φλέβας στην κατάσταση αναφοράς, δηλαδή μηδενικών τάσεων (zero-stress state) και το S_0 την περίμετρο στην κατάσταση μηδενικού φορτίου (no-load state), ενώ τα L και l δηλώνουν τα ex situ και in situ μήκη αντίστοιχα. Οι περιφερειακές παραμένουσες παραμορφώσεις προσδιορίστηκαν στις εσωτερικές και εξωτερικές επιφάνειες του τοιχώματος, όπως αναφέρθηκε και στην παράγραφο ΚΙΝΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ, χρησιμοποιώντας τον ορισμό των παραμορφώσεων του Green [Humphrey 2002], σχέση (3.12).

Η εσωτερική διάμετρος d_i της φλέβας υπολογίστηκε από την εξωτερική διάμετρο d_e , όπως καταγράφηκε κατά τη διάρκεια του πειράματος διόγκωσης/επιμήκυνσης, τον in situ διαμήκη λόγο παραμόρφωσης λ_z και το εμβαδό του τοιχώματος της σφαγίτιδας φλέβας A_0 στην κατάσταση μηδενικών τάσεων, με βάση την υπόθεση της ασυμπίεστότητας του ιστού για ένα κυλινδρικό αγγείο [Humphrey 2002]:

$$d_i = \sqrt{d_e^2 - \frac{4A_o}{\pi\lambda_z}}. \quad (5.3)$$

Το εμβαδό της επιφάνειας του αυλού A προς την πίεση P προσομοιώθηκε σε ένα μοντέλο συνεφαπτομενικής συνάρτησης, το οποίο έχει τρεις παραμέτρους σύγκλισης a , β και γ [Langewouters et al. 1984]:

$$A = a \left[\frac{\pi}{2} + \tan^{-1} \left(\frac{P - \beta}{\gamma} \right) \right], \quad (5.4)$$

όπου η επιφάνεια A δίδεται από τη σχέση:

$$A = \frac{\pi d_i^2}{4}. \quad (5.5)$$

Η ενδοτικότητα C και η διατασιμότητα D χρησιμοποιήθηκαν ως ιδιότητες της δομής και ορίστηκαν όπως φαίνεται παρακάτω:

$$C = \frac{\partial A}{\partial P}, \quad (5.6)$$

$$D = \frac{1}{A} \frac{\partial A}{\partial P}. \quad (5.7)$$

Η μέση περιφερειακή τάση Cauchy σ_θ υπολογίστηκε από το νόμο του Laplace [Humphrey 2002]:

$$\sigma_\theta = \frac{P d_i}{d_e - d_i} \quad (5.8)$$

και η μέση περιφερειακή παραμόρφωση του Green E_θ χρησιμοποιώντας τη σχέση (3.12), βάσει της μέσης περιμέτρου του τοιχώματος στην κατάσταση μηδενικών τάσεων:

$$S = \frac{S_e + S_i}{2} \quad (5.9)$$

και στην κατάσταση μηδενικού φορτίου:

$$s = \frac{s_e + s_i}{2}. \quad (5.10)$$

Με βάση την υπόθεση στρωτής ροής σε ένα κυλινδρικό αγγείο, η διατμητική τάση τ στην εσωτερική πλευρά της φλέβας προσεγγίστηκε από το νόμο του Poiseuille, όπως αναφέρθηκε και στην παράγραφο *ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ ΛΟΓΩ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΣΤΗ ΡΟΗ*, σχέση (3.35):

$$\tau = \frac{32\mu Q}{\pi d_i^3}, \quad (5.11)$$

όπου Q είναι η μέση ροή του αίματος και μ το ιξώδες, υπολογισμένο από την τιμή του αιματοκρίτη H_t και το ιξώδες πλάσματος:

$$\mu_{plasma} = 0.015P, \quad (5.12)$$

χρησιμοποιώντας τη φόρμουλα του Einstein:

$$\mu = \mu_{plasma} (1 + 2.5H_t). \quad (5.13)$$

Το δομικό μέτρο ελαστικότητας, όπως ορίστηκε από τον Hudetz 1979, $H_{\theta\theta}$, ως παράμετρος δυσκαμψίας των εγγενών ελαστικών ιδιοτήτων του φλεβικού τοιχώματος δίνεται παρακάτω:

$$H_{\theta\theta} = \frac{2d_e}{d_e^2 - d_i^2} \left(\frac{d_i^2}{\frac{\partial d_e}{\partial P^*}} + Pd_e \right). \quad (5.14)$$

5.2. ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ

Για την πραγματοποίηση των υπολογισμών/αναλύσεων στη σφαγίτιδα φλέβα, σημαντικό ήταν να συλλέξουμε δεδομένα ενδοαυλικής πίεσης (lumen pressure) και αξονικής δύναμης (longitudinal force) συναρτήσει της εξωτερικής ακτίνας (outer radius) του αγγείου.

5.3. ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ

Για την επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό OriginPro 7.5 του Origin Lab. Μετά την εκτέλεση του πειράματος, τα δεδομένα μας αποθηκεύονταν σε ένα αρχείο με όνομα <file_vein>.lvm.

5.4. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΣΤΟ ORIGIN

Τα δεδομένα εισήχθησαν στο Origin βάσει της παρακάτω διαδικασίας:

- Άνοιγμα νέου φύλλου εργασίας (New → Worksheet → Ok). Έστω ότι το νέο φύλλο ονομάζεται worksheet.
- Εισαγωγή δεδομένων: 1. Επιλογή του worksheet. 2. Εισαγωγή (import) δεδομένων (File → Import → Simple Single ASCII → <file_vein>.lvm → Open).
- Μετονομασία των κολώνων: 1. Δεξί κλικ στον τίτλο της κολώνας. 2. Κλικ στις ιδιότητες (properties). 3. Αλλαγή του πεδίου Column Name.
- Δημιουργία κολώνων για τη δύναμη, την πίεση και την ακτίνα εκφρασμένες στο σύστημα μονάδων SI με ονόματα έστω Force_{Nt}, Pressure_{Pa} και OuterRadius_M:
1. Δεξί κλικ στο κενό του φύλλου εργασίας. 2. Επιλογή Add New Column. 3. Αλλαγή του ονόματος, όπως στο προηγούμενο 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, όπου έχουμε:

$$\text{Force}_{\text{Nt}} = 0.0098 \cdot \text{col}(\text{Force}_{\text{gr}}), \quad (5.15)$$

$$\text{Pressure}_{\text{Pa}} = 133.332 \cdot \text{col}(\text{Pressure}_{\text{mmHg}}), \quad (5.16)$$

$$\text{Radius}_{\text{m}} = 0.0005 \cdot \text{col}(\text{Diameter}_{\text{mm}}). \quad (5.17)$$

- Δημιουργία κολώνων 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.

5.5. ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ CURVE FITTING TOOL ΣΤΟ ORIGIN

- Προετοιμασία: 1. Προετοιμασία ενός φύλλου εργασίας όπως στο τμήμα που περιγράφηκε παραπάνω. 2. Προετοιμασία του αρχείου ορισμού της ΣΕΕ μαζί με

τον ορισμό της Opening Angle και των Ακτινών Αναφοράς και μεταγλώττιση. 3. Άνοιγμα του Non Linear Curve Fitting Tool.

- Ρυθμίσεις του Curve Fitting Tool: Ορισμός των Dataset (Action → Dataset) και αντιστοίχιση των σειρών δεδομένων στις εξαρτημένες και ανεξάρτητες μεταβλητές (όπου στα Dataset, για την ελαστίνη ορίζουμε από 10 έως 100 σημεία με βήμα 10, ενώ όταν εισέρχονται και οι παράμετροι του κολλαγόνου ορίζουμε από 10 έως 600 σημεία με βήμα 30).
- 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 → Scatter). 4. Επιλογή των σειρών δεδομένων για X (Outer Radius) και Y (Force και Pressure) και κλικ στο Add. 5. Κλικ στο Ok.
- Εκτέλεση της προσομοίωσης: 1. Άνοιγμα του Curve Fitting Tool. 2. Επιλογή αρχικών συνθηκών. (Action → Fit) και εισαγωγή αρχικών τιμών για τις παραμέτρους του μοντέλου. 3. Εκτέλεση τις διαδικασίας με κλικ στο 10 Simplex Iterations, για την πραγματοποίηση του απαιτούμενου αριθμού επαναλήψεων με σκοπό την όσο το δυνατόν καλύτερη προσομοίωση του μοντέλου στα πειραματικά δεδομένα, μέχρι τα ελάχιστα τετράγωνα χ^2 μειωθούν όσο περισσότερο γίνεται.

5.6. ΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΕΣ ΣΧΕΣΕΙΣ ΒΑΣΙΣΜΕΝΕΣ ΣΤΗ ΜΙΚΡΟΔΟΜΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ – ΜΙΚΡΟΔΟΜΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ

Εξετάστηκε η ΣΕΕ, από τον *Holzapfel et al. 2000, 2010*, που περιλαμβάνει τη Neo-Hookean ελαστίνη και δύο οικογένειες ινών κολλαγόνου, για ελαστικού τύπου αρτηρίες:

$$W = \mu(I_1 - 3) + \sum_{m=2,3} \frac{b_2^{(m)}}{4b_3^{(m)}} \left\{ \exp \left[b_3^{(m)} \left((\lambda^{(m)})^2 - 1 \right)^2 \right] - 1 \right\}, \quad (5.18)$$

όπου $b_2^{(m)}$ ήταν παράμετροι με μονάδες τάσης, $b_3^{(m)}$ ήταν αδιάστατες παράμετροι. Το σύμβολο μ αναπαριστά μία παράμετρο υλικού με μονάδες τάσης και το σύμβολο I_1 :

$$I_1 = \text{tr}C = 2\text{tr}E + 3 \quad (5.19)$$

είναι η πρώτη αναλλοίωτη από το δεξιό τανυστή παραμόρφωσης Cauchy-Green, που δίνεται παρακάτω:

$$C = 2E + I. \quad (5.20)$$

Επιπροσθέτως, ο λόγος της οικογένειας m διαγωνίως τοποθετημένων ινών ορίζεται ως:

$$\lambda^{(m)} = \sqrt{n^{(m)} \cdot c \cdot n^{(m)}} \quad (5.21)$$

και το μοναδιαίο διάνυσμα κατά μήκος αυτής της οικογένειας ινών κλίνει προς την αξονική διεύθυνση με γωνία $a^{(m)}$:

$$n^{(m)} = (\sin a^{(m)}, \cos a^{(m)}, 0). \quad (5.22)$$

Όμοια με τις μελέτες [Holzapfel et al. 2000, 2010], οι δύο οικογένειες ινών κολλαγόνου ήταν συμμετρικές:

$$a^{(2)} = -a^{(3)} = a \quad (5.23)$$

και οι παράμετροί τους ίσες:

$$b_2^{(2)} = b_2^{(3)}, \quad (5.24)$$

$$b_3^{(2)} = b_3^{(3)}. \quad (5.25)$$

Το δεύτερο υποψήφιο μοντέλο, της ανισότροπης ελαστικής και των δυο οικογενειών ινών κολλαγόνου της ΣΕΕ προτάθηκε εμπειρικά, με σκοπό την εκτίμηση των διαγώνιων παραμέτρων $b_2^{(2)} = b_2^{(3)}$, $b_3^{(2)} = b_3^{(3)}$ και της γωνίας ανοίγματος $a^{(2)} = -a^{(3)} = a_0$:

$$W = q + \sum_{m=2,3} \frac{b_2^{(m)}}{4b_3^{(m)}} \left\{ \exp \left[b_3^{(m)} \left((\lambda^{(m)})^2 - 1 \right)^2 \right] - 1 \right\}. \quad (5.26)$$

Το μοντέλο της neo-Hookean ελαστικής και των τεσσάρων οικογενειών ινών κολλαγόνου της ΣΕΕ, που προτάθηκε από τον Gleason et al. 2008, και συμπληρωματικά στις μελέτες [Hansen et al. 2009, Wicker et al. 2008], είναι το τρίτο υποψήφιο:

$$W = \mu(I_1 - 3) + \sum_{m=1,\dots,4} \frac{b_2^{(m)}}{4b_3^{(m)}} \left\{ \exp \left[b_3^{(m)} \left((\lambda^{(m)})^2 - 1 \right)^2 \right] - 1 \right\}. \quad (5.27)$$

Στην παραπάνω ΣΕΕ, με εκθέτη $m=4$ συμβολίζονται οι περιφερειακά προσανατολισμένες οικογένειες ινών κολλαγόνου, δηλαδή, $a^{(4)} = 90^\circ$, και με $m=1$ οι διαμήκεις τοποθετημένες οικογένειες ινών κολλαγόνου, δηλαδή, $a^{(1)} = 0^\circ$, και οι εκθέτες $m = \{2, 3\}$ ήταν ως άνω.

Η τελευταία μικροδομικά βασισμένη υποψήφια συνάρτηση έχει προταθεί από τον [Sokolis et al. 2011] και αποτελεί το τέταρτο μοντέλο, της ανισότροπης ελαστικής και των τεσσάρων οικογενειών ινών κολλαγόνου της ΣΕΕ, έτσι ώστε να λαμβάνεται υπόψη η χαμηλών τάσεων ανισοτροπία:

$$W = q + \sum_{m=1, \dots, 4} \frac{b_2^{(m)}}{4b_3^{(m)}} \left\{ \exp \left[b_3^{(m)} \left((\lambda^{(m)})^2 - 1 \right)^2 \right] - 1 \right\}, \quad (5.28)$$

όπου:

$$q = b_{\theta\theta} E_\theta^2 + b_{zz} E_z^2 + b_{\theta z} E_\theta E_z \quad (5.29)$$

και $b_{\theta\theta}, b_{zz}, b_{\theta z}$ είναι παράμετροι με μονάδες τάσης.

5.7. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

Οι υλικές παράμετροι υπολογίστηκαν από την προσομοίωση των ανωτέρω ΣΕΕ στα δεδομένα πίεσης και δύναμης έναντι της εξωτερικής ακτίνας, κάνοντας χρήση του αλγορίθμου Nelder-Mead στο MicroCal Origin (v7.5, OriginLab[®] Corp.). Χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα δεδομένα φόρτισης στην προσομοίωση, λόγω της μικρής υστέρησης των δειγμάτων. Οι παράμετροι περιορίστηκαν από θερμοδυναμικές ανισότητες, απαιτούμενες για την ύπαρξη θετικής ΣΕΕ και τη λήψη φυσικώς ρεαλιστικών τιμών των παραμέτρων. Με χρήση αντικειμενικής συνάρτησης ελαχιστοποιήθηκαν οι κανονικοποιημένες τετραγωνικές διαφορές μεταξύ των πειραματικών δεδομένων και θεωρητικών προβλέψεών τους. Ελήφθησαν δεδομένα ανά 1 mmHg, από 1 έως 20, συμπεριλαμβανομένου ενός συνολικού αριθμού ~200 δεδομένων για τους διάφορους λόγους προέντασης. Η βελτιστοποίηση επαναλήφθηκε με διάφορες αρχικές τιμές των παραμέτρων για την εξασφάλιση ολικών ακρότατων. Η ποιότητα της προσομοίωσης εκτιμήθηκε από το μέσο όρο της ρίζας του τετραγωνικού σφάλματος, όπως στη δημοσίευση [Stavropoulou et al. 2009].

6. ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Έγινε προσομοίωση σε 14 δείγματα υγιούς και 14 δείγματα αναστομωμένης φλέβας. Παρά το γεγονός ότι εξασφαλίστηκαν 24 υγιή και ισόποσα αναστομωμένα δείγματα ιστού από την πειραματική διαδικασία, μόνο 14 εξ' αυτών σε κάθε είδος κρίθηκαν κατάλληλα για περαιτέρω υπολογιστική ανάλυση, αφού αρκετά δείγματα ήταν αποφραγμένα εξαιτίας σχηματισμού ινομυϊκής υπερπλασίας και του υπερκείμενου θρόμβου.

Για τις υπολογιστικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν στα υγιή δείγματα, αλλά και στα αναστομωμένα, τα παρακάτω μοντέλα, όπου δίνονται αναλυτικά οι παράμετροί τους:

- 1) **Neo-Hookean elastin + 2 fiber families** → ισότροπη ελασίνη και δύο οικογένειες ινών κολλαγόνου (με διαγώνιο προσανατολισμό)

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ:

μ -> ισότροπης ελαστίνης

$b_2^{(2)} = b_2^{(3)}$ -> διαγώνιου κολλαγόνου

$b_3^{(2)} = b_3^{(3)}$ -> κλίσης διαγώνιου κολλαγόνου

$a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o$ -> γωνίας ανοίγματος διαγώνιου κολλαγόνου

- 2) **Quadratic elastin + 2 fiber families** → ανισότροπη ελαστίνη και δύο οικογένειες ινών κολλαγόνου (με διαγώνιο προσανατολισμό)

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ:

$b_{\theta\theta}$ -> περιφερειακής ελαστίνης

b_{zz} -> διαμήκους ελαστίνης

$b_{\theta z}$ -> αλληλεπίδρασης των δύο παραπάνω παραμέτρων

$b_2^{(2)} = b_2^{(3)}$ -> διαγώνιου κολλαγόνου

$b_3^{(2)} = b_3^{(3)}$ -> κλίσης διαγώνιου κολλαγόνου

$a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o$ -> γωνίας ανοίγματος διαγώνιου κολλαγόνου

- 3) **Neo-Hookean elastin + 4 fiber families** → ισότροπη ελαστίνη και τέσσερις οικογένειες ινών κολλαγόνου (2 με διαγώνιο, 1 με εγκάρσιο και 1 με διαμήκη προσανατολισμό)

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ:

μ -> ισότροπης ελαστίνης

$b_2^{(1)}$ -> διαμήκους κολλαγόνου

$b_3^{(1)}$ -> κλίσης διαμήκους κολλαγόνου

$b_2^{(2)} = b_2^{(3)}$ -> διαγώνιου κολλαγόνου

$b_3^{(2)} = b_3^{(3)}$ -> κλίσης διαγώνιου κολλαγόνου

$b_2^{(4)}$ -> περιφερειακού κολλαγόνου

$b_3^{(4)}$ -> κλίσης περιφερειακού κολλαγόνου

$a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o$ -> γωνίας ανοίγματος διαγώνιου κολλαγόνου

- 4) **Quadratic elastin + 4 fiber families** → ανισότροπη ελαστίνη και τέσσερις οικογένειες ινών κολλαγόνου (2 με διαγώνιο, 1 με εγκάρσιο και 1 με διαμήκη προσανατολισμό)

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ:

$b_{\theta\theta}$ -> περιφερειακής ελαστίνης

b_{zz} -> διαμήκους ελαστίνης

$b_{\theta z}$ -> αλληλεπίδρασης των δύο παραπάνω παραμέτρων

$b_2^{(1)}$ -> διαμήκους κολλαγόνου

$b_3^{(1)}$ -> κλίσης διαμήκους κολλαγόνου

$b_2^{(2)} = b_2^{(3)}$ -> διαγώνιου κολλαγόνου

$b_3^{(2)} = b_3^{(3)}$ -> κλίσης διαγώνιου κολλαγόνου

$b_2^{(4)}$ -> περιφερειακού κολλαγόνου

$b_3^{(4)}$ -> κλίσης περιφερειακού κολλαγόνου

$a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o$ -> γωνίας ανοίγματος διαγώνιου κολλαγόνου

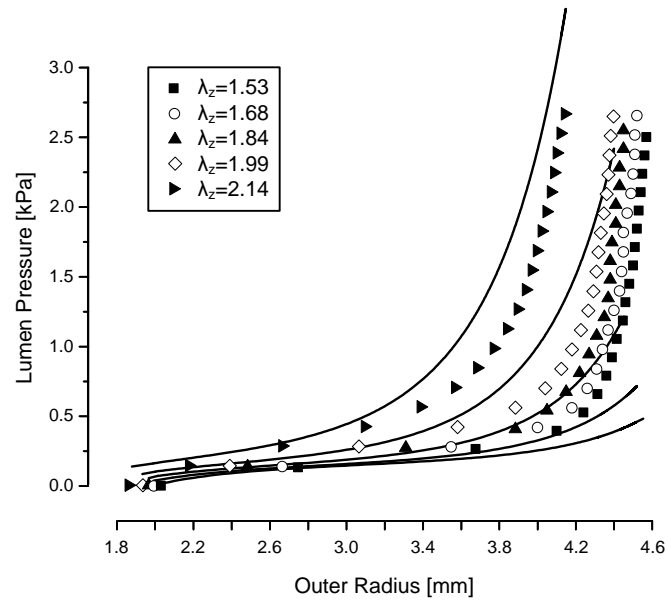
6.1. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΥΓΙΗ ΦΛΕΒΑ

6.1.1. ΔΕΙΓΜΑ “30” – ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΣΦΑΓΙΤΙΔΑ ΦΛΕΒΑ (ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ)

Από τα 14 δείγματα επιλέχθηκε από την ομάδα μελέτης το δείγμα “30” ως αντιπροσωπευτικό των ετερόπλευρων σφαγίτιδων φλεβών με κριτήριο την ποιότητα εποπτείας των αποτελεσμάτων της προσομοίωσης. Εξάλλου, ο ιστός του αντιπροσωπευτικού δείγματος υποβλήθηκε σε 5 λόγους προέντασης (διαμήκεις λόγους παραμόρφωσης), ενώ οι ιστοί άλλων δειγμάτων υποβλήθηκαν σε μικρότερο ή ίσο αριθμό λόγων προέντασης.

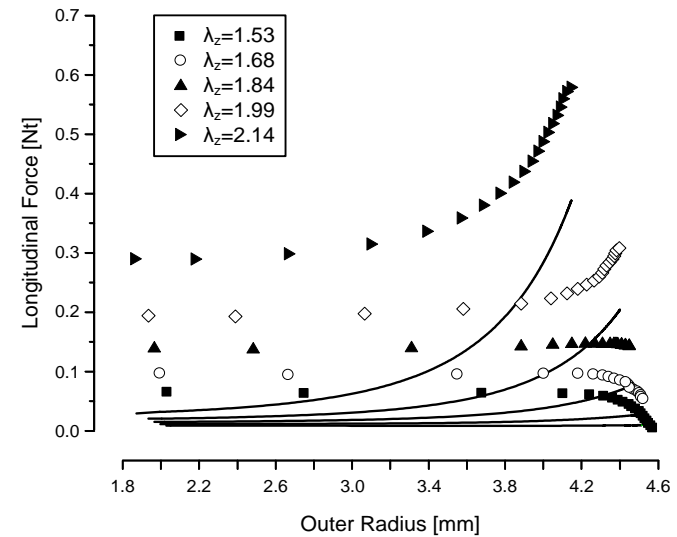
Παρακάτω παρατίθενται διαγράμματα ενδοαυλικής πίεσης – εξωτερικής ακτίνας, καθώς και διαγράμματα αξονικής δύναμης – εξωτερικής ακτίνας, που παρουσιάζουν την προσομοίωση των πειραματικών δεδομένων του δείγματος “30” από τις τέσσερις ΣΕΕ. Από όλες τις υπολογιστικές αναλύσεις παρατηρείται ότι η προσομοίωση που επιτυγχάνεται με το τελευταίο μικροδομικό μοντέλο είναι η πλέον ικανοποιητική για την περιγραφή της συμπεριφοράς αυτού του ιστού.

1) Neo-Hookean elastin + 2 fiber families



Διάγραμμα 6.1: Προσομοίωση της ΣΕΕ Neo-Hookean elastin + 2 fiber families στα πειραματικά δεδομένα ενδοαυλικής πίεσης – εξωτερικής ακτίνας της ετερόπλευρης σφαγίτιδας του δείγματος “30”. Στο υπόμνημα παρουσιάζονται τα σύμβολα που αντιστοιχούν στους διάφορους λόγους προέντασης. Οι παράμετροι που υπολογίστηκαν είναι:

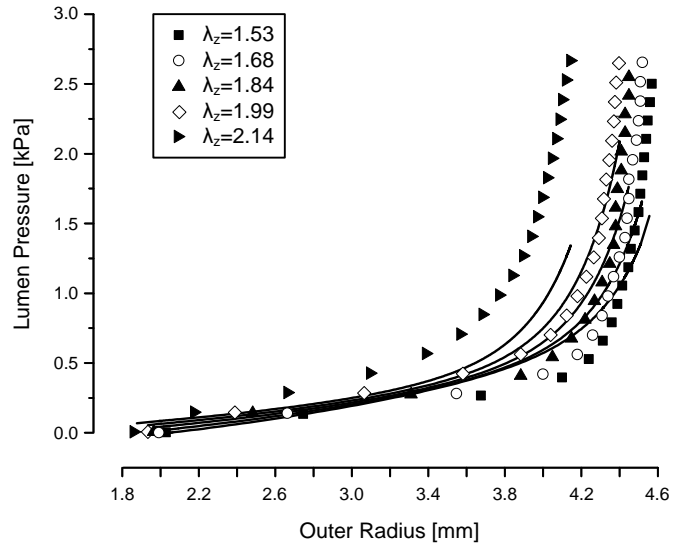
$$\mu = 0.838kPa, b_2^{(2)} = b_2^{(3)} = 0.255kPa, b_3^{(2)} = b_3^{(3)} = 0.533, a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o = 0.768rad, \\ e = 0.585.$$



Διάγραμμα 6.2: Προσομοίωση της ΣΕΕ Neo-Hookean elastin + 2 fiber families στα πειραματικά δεδομένα αξονικής δύναμης – εξωτερικής ακτίνας της ετερόπλευρης σφαγίτιδας του δείγματος “30”. Στο υπόμνημα παρουσιάζονται τα σύμβολα που αντιστοιχούν στους διάφορους λόγους προέντασης. Οι παράμετροι που υπολογίστηκαν είναι:

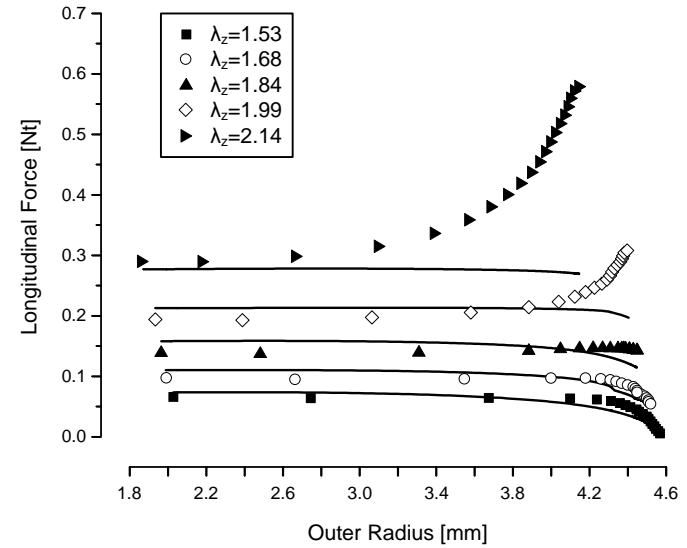
$$\mu = 0.838kPa, b_2^{(2)} = b_2^{(3)} = 0.255kPa, b_3^{(2)} = b_3^{(3)} = 0.533, a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o = 0.768rad, \\ e = 0.585.$$

2) Quadratic elastin + 2 fiber families



Διάγραμμα 6.3: Προσομοίωση της ΣΕΕ Quadratic elastin + 2 fiber families στα πειραματικά δεδομένα ενδοαυλικής πίεσης – εξωτερικής ακτίνας της ετερόπλευρης σφαγίτιδας του δείγματος “30”. Στο υπόμνημα παρουσιάζονται τα σύμβολα που αντιστοιχούν στους διάφορους λόγους προέντασης. Οι παράμετροι που υπολογίστηκαν είναι:

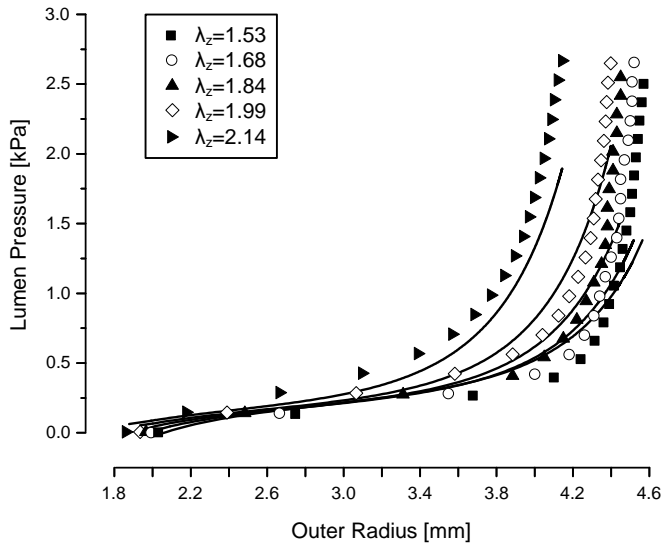
$$b_{\theta\theta} = 2.457 \text{ kPa}, b_{zz} = 8.240 \text{ kPa}, b_{\theta z} = 1.185 \text{ kPa}, b_2^{(2)} = b_2^{(3)} = 0.111 \text{ kPa}, b_3^{(2)} = b_3^{(3)} = 0.582, \\ a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o = 1.036 \text{ rad}, e = 0.323.$$



Διάγραμμα 6.4: Προσομοίωση της ΣΕΕ Quadratic elastin + 2 fiber families στα πειραματικά δεδομένα αξονικής δύναμης – εξωτερικής ακτίνας της ετερόπλευρης σφαγίτιδας του δείγματος “30”. Στο υπόμνημα παρουσιάζονται τα σύμβολα που αντιστοιχούν στους διάφορους λόγους προέντασης. Οι παράμετροι που υπολογίστηκαν είναι:

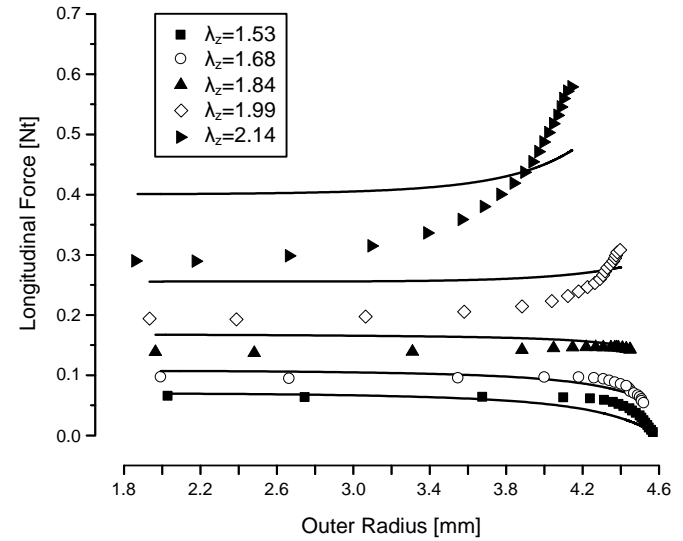
$$b_{\theta\theta} = 2.457 \text{ kPa}, b_{zz} = 8.240 \text{ kPa}, b_{\theta z} = 1.185 \text{ kPa}, b_2^{(2)} = b_2^{(3)} = 0.111 \text{ kPa}, b_3^{(2)} = b_3^{(3)} = 0.582, \\ a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o = 1.036 \text{ rad}, e = 0.323.$$

3) Neo-Hookean elastin + 4 fiber families



Διάγραμμα 6.5: Προσομοίωση της ΣΕΕ Neo-Hookean elastin + 4 fiber families στα πειραματικά δεδομένα ενδοαυλικής πίεσης – εξωτερικής ακτίνας της ετερόπλευρης σφαγίτιδας του δείγματος “30”. Στο υπόμνημα παρουσιάζονται τα σύμβολα που αντιστοιχούν στους διάφορους λόγους προέντασης. Οι παράμετροι που υπολογίστηκαν είναι:

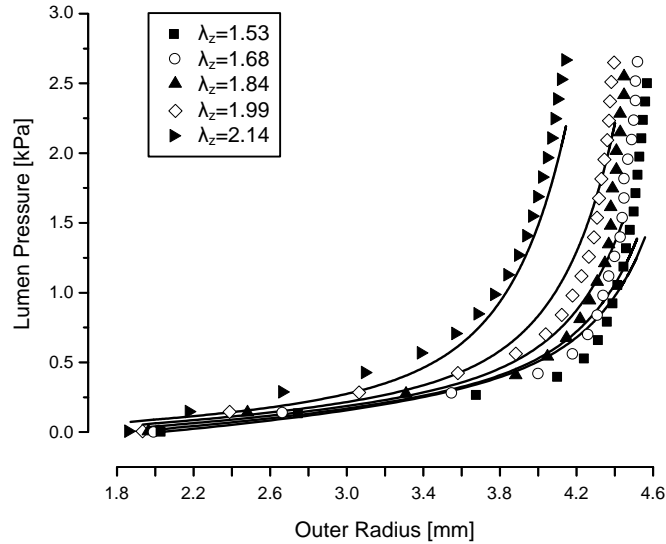
$$\mu = 1.148kPa, b_2^{(1)} = 5.778kPa, b_3^{(1)} = 0.051, b_2^{(2)} = b_2^{(3)} = 0.151kPa, b_3^{(2)} = b_3^{(3)} = 0.534, b_2^{(4)} = 0.806kPa, b_3^{(4)} = 0.197, a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o = 0.860rad, e = 0.265.$$



Διάγραμμα 6.6: Προσομοίωση της ΣΕΕ Neo-Hookean elastin + 4 fiber families στα πειραματικά δεδομένα αξονικής δύναμης – εξωτερικής ακτίνας της ετερόπλευρης σφαγίτιδας του δείγματος “30”. Στο υπόμνημα παρουσιάζονται τα σύμβολα που αντιστοιχούν στους διάφορους λόγους προέντασης. Οι παράμετροι που υπολογίστηκαν είναι:

$$\mu = 1.148kPa, b_2^{(1)} = 5.778kPa, b_3^{(1)} = 0.051, b_2^{(2)} = b_2^{(3)} = 0.151kPa, b_3^{(2)} = b_3^{(3)} = 0.534, b_2^{(4)} = 0.806kPa, b_3^{(4)} = 0.197, a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o = 0.860rad, e = 0.265.$$

4) Quadratic elastin + 4 fiber families

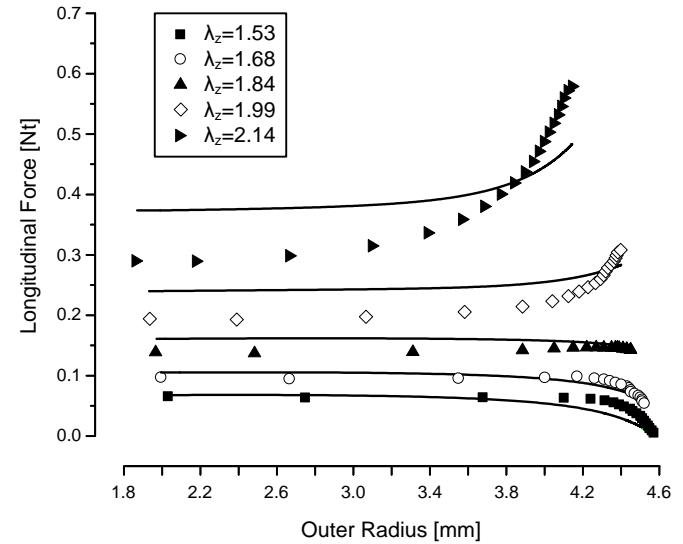


Διάγραμμα 6.7: Προσομοίωση της ΣΕΕ Quadratic elastin + 4 fiber families στα πειραματικά δεδομένα ενδοαυλικής πίεσης – εξωτερικής ακτίνας της ετερόπλευρης σφαγίτιδας του δείγματος “30”. Στο υπόμνημα παρουσιάζονται τα σύμβολα που αντιστοιχούν στους διάφορους λόγους προέντασης. Οι παράμετροι που υπολογίστηκαν είναι:

$$b_{\theta\theta} = 1.624kPa, b_{zz} = 6.177kPa, b_{\theta z} = 0.977kPa, b_2^{(1)} = 1.135kPa, b_3^{(1)} = 0.113,$$

$$b_2^{(2)} = b_2^{(3)} = 0.079kPa, b_3^{(2)} = b_3^{(3)} = 0.625, b_2^{(4)} = 0.343kPa, b_3^{(4)} = 0.292,$$

$$a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o = 0.838rad, e = 0.251.$$



Διάγραμμα 6.8: Προσομοίωση της ΣΕΕ Quadratic elastin + 4 fiber families στα πειραματικά δεδομένα αξονικής δύναμης – εξωτερικής ακτίνας της ετερόπλευρης σφαγίτιδας του δείγματος “30”. Στο υπόμνημα παρουσιάζονται τα σύμβολα που αντιστοιχούν στους διάφορους λόγους προέντασης. Οι παράμετροι που υπολογίστηκαν είναι:

$$b_{\theta\theta} = 1.624kPa, b_{zz} = 6.177kPa, b_{\theta z} = 0.977kPa, b_2^{(1)} = 1.135kPa, b_3^{(1)} = 0.113,$$

$$b_2^{(2)} = b_2^{(3)} = 0.079kPa, b_3^{(2)} = b_3^{(3)} = 0.625, b_2^{(4)} = 0.343kPa, b_3^{(4)} = 0.292,$$

$$a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o = 0.838rad, e = 0.251.$$

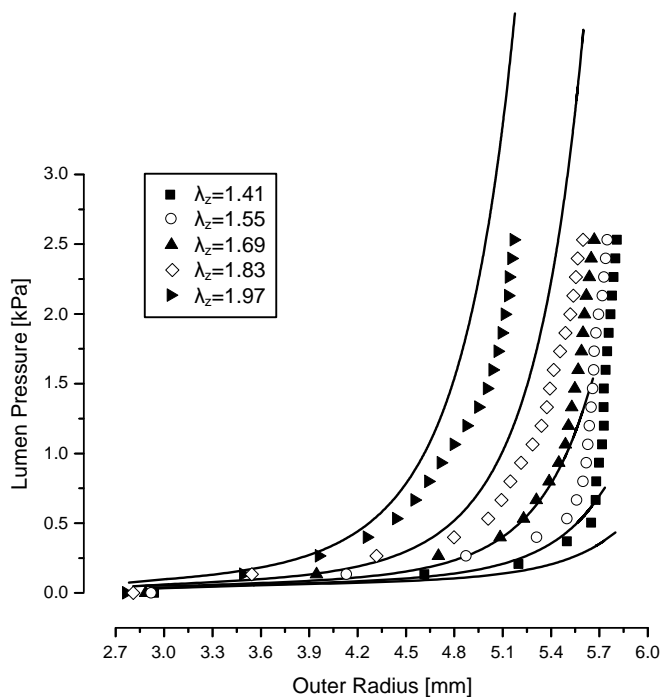
6.2. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΗ ΦΛΕΒΑ

6.2.1. ΔΕΙΓΜΑ “19” – ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΗ ΣΦΑΓΙΤΙΔΑ ΦΛΕΒΑ (ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ)

Από τα 14 δείγματα επιλέχθηκε από την ομάδα μελέτης το δείγμα “19” ως αντιπροσωπευτικό των αναστομωμένων σφαγίτιδων φλεβών με κριτήριο την ποιότητα εποπτείας των αποτελεσμάτων της προσομοίωσης. Εξάλλου, ο ιστός του αντιπροσωπευτικού δείγματος υποβλήθηκε σε 5 λόγους προέντασης (διαμήκεις λόγους παραμόρφωσης), ενώ οι ιστοί άλλων δειγμάτων υποβλήθηκαν σε μικρότερο ή ίσο αριθμό λόγων προέντασης.

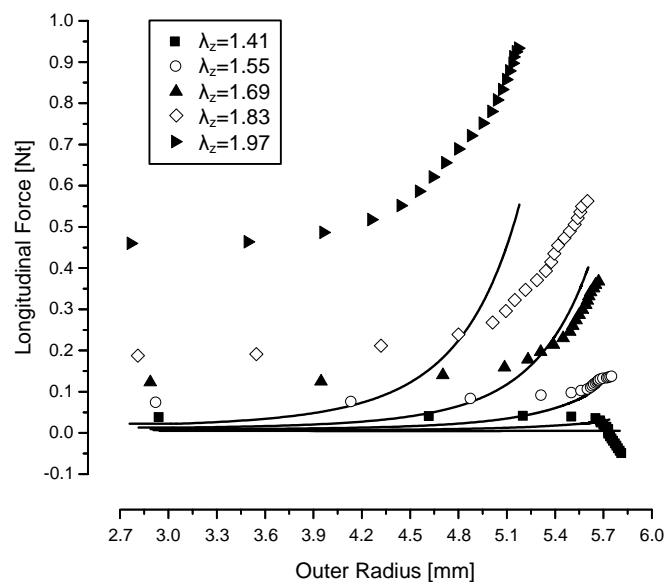
Παρακάτω παρατίθενται διαγράμματα ενδοαυλικής πίεσης – εξωτερικής ακτίνας, καθώς και διαγράμματα αξονικής δύναμης – εξωτερικής ακτίνας, που παρουσιάζουν την προσομοίωση των πειραματικών δεδομένων του δείγματος “19” από τις τέσσερις ΣΕΕ. Από όλες τις υπολογιστικές αναλύσεις παρατηρείται ότι η προσομοίωση που επιτυγχάνεται με το τελευταίο μικροδομικό μοντέλο είναι η πλέον ικανοποιητική για την περιγραφή της συμπεριφοράς αυτού του ιστού.

1) Neo-Hookean elastin + 2 fiber families



Διάγραμμα 6.9: Προσομοίωση της ΣΕΕ Neo-Hookean elastin + 2 fiber families στα πειραματικά δεδομένα ενδοαυλικής πίεσης – εξωτερικής ακτίνας της αναστομωμένης σφαγίτιδας του δείγματος “19”. Στο υπόμνημα παρουσιάζονται τα σύμβολα που αντιστοιχούν στους διάφορους λόγους προέντασης. Οι παράμετροι που υπολογίστηκαν είναι:

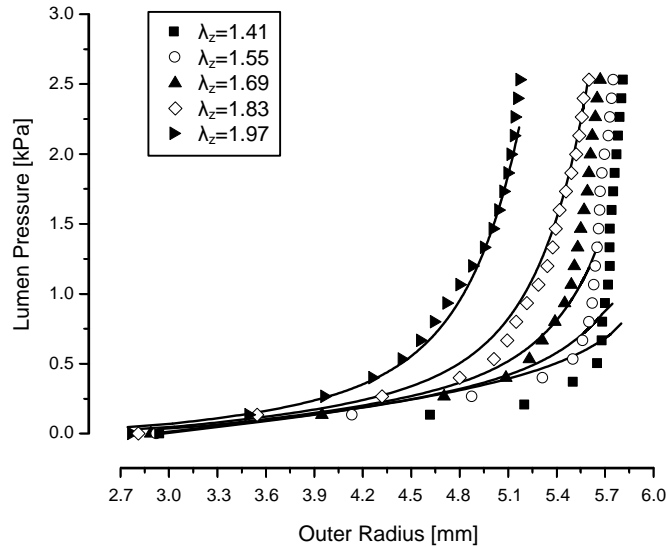
$$\mu = 0.552kPa, b_2^{(2)} = b_2^{(3)} = 0.158kPa, b_3^{(2)} = b_3^{(3)} = 1.016, a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o = 0.787rad, e = 0.646.$$



Διάγραμμα 6.10: Προσομοίωση της ΣΕΕ Neo-Hookean elastin + 2 fiber families στα πειραματικά δεδομένα αξονικής δύναμης – εξωτερικής ακτίνας της αναστομωμένης σφαγίτιδας του δείγματος “19”. Στο υπόμνημα παρουσιάζονται τα σύμβολα που αντιστοιχούν στους διάφορους λόγους προέντασης. Οι παράμετροι που υπολογίστηκαν είναι:

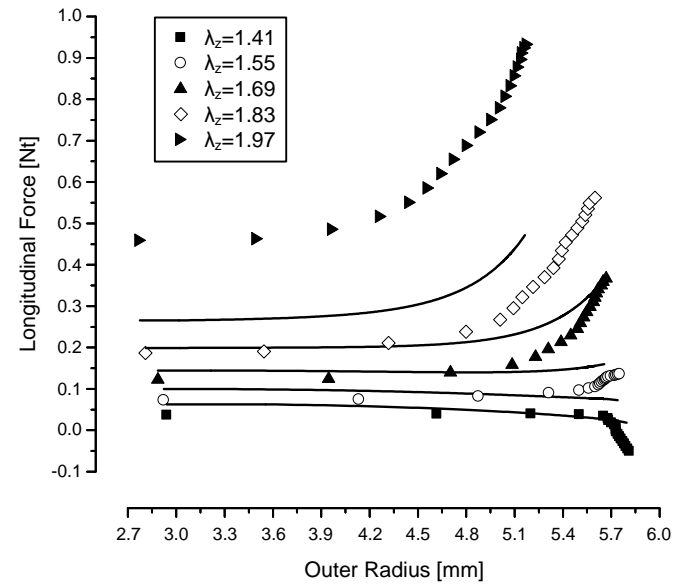
$$\mu = 0.838kPa, b_2^{(2)} = b_2^{(3)} = 0.255kPa, b_3^{(2)} = b_3^{(3)} = 0.533, a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o = 0.768rad, e = 0.585.$$

2) Quadratic elastin + 2 fiber families



Διάγραμμα 6.11: Προσομοίωση της ΣΕΕ Quadratic elastin + 2 fiber families στα πειραματικά δεδομένα ενδοαυλικής πίεσης – εξωτερικής ακτίνας της αναστομωμένης σφαγίτιδας του δείγματος “19”. Στο υπόμνημα παρουσιάζονται τα σύμβολα που αντιστοιχούν στους διάφορους λόγους προέντασης. Οι παράμετροι που υπολογίστηκαν είναι:

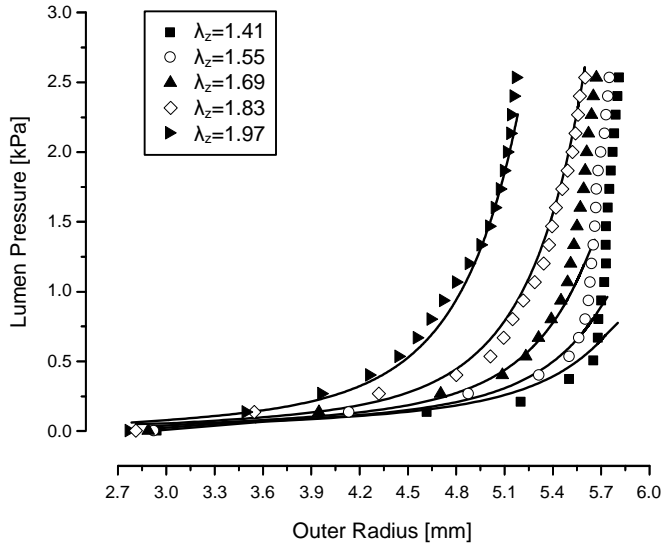
$$b_{\theta\theta} = 3.136kPa, b_{zz} = 9.447kPa, b_{\theta z} = 0.673kPa, b_2^{(2)} = b_2^{(3)} = 0.120kPa, b_3^{(2)} = b_3^{(3)} = 0.950, \\ a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o = 0.816rad, e = 0.337.$$



Διάγραμμα 6.12: Προσομοίωση της ΣΕΕ Quadratic elastin + 2 fiber families στα πειραματικά δεδομένα αξονικής δύναμης – εξωτερικής ακτίνας της αναστομωμένης σφαγίτιδας του δείγματος “19”. Στο υπόμνημα παρουσιάζονται τα σύμβολα που αντιστοιχούν στους διάφορους λόγους προέντασης. Οι παράμετροι που υπολογίστηκαν είναι:

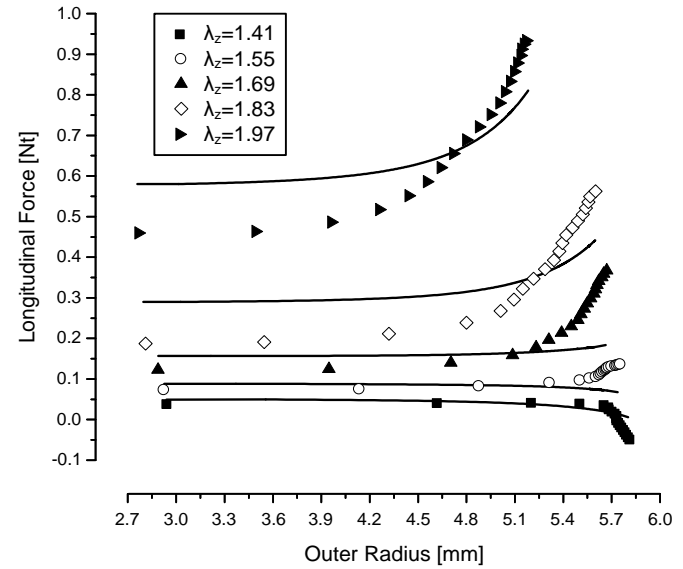
$$b_{\theta\theta} = 3.136kPa, b_{zz} = 9.447kPa, b_{\theta z} = 0.673kPa, b_2^{(2)} = b_2^{(3)} = 0.120kPa, b_3^{(2)} = b_3^{(3)} = 0.950, \\ a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o = 0.816rad, e = 0.337.$$

3) Neo-Hookean elastin + 4 fiber families



Διάγραμμα 6.13: Προσομοίωση της ΣΕΕ Neo-Hookean elastin + 4 fiber families στα πειραματικά δεδομένα ενδοαυλικής πίεσης – εξωτερικής ακτίνας της αναστομωμένης σφαγίτιδας του δείγματος “19”. Στο υπόμνημα παρουσιάζονται τα σύμβολα που αντιστοιχούν στους διάφορους λόγους προέντασης. Οι παράμετροι που υπολογίστηκαν είναι:

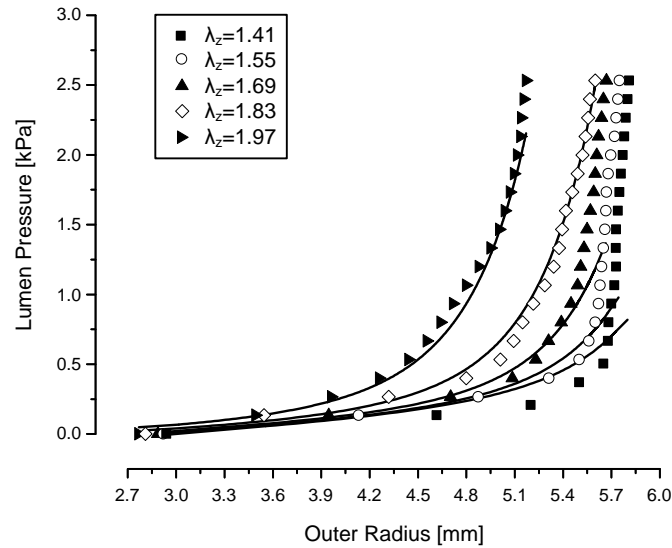
$$\mu = 0.555kPa, b_2^{(1)} = 5.720kPa, b_3^{(1)} = 0.153, b_2^{(2)} = b_2^{(3)} = 0.207kPa, b_3^{(2)} = b_3^{(3)} = 0.861, \\ b_2^{(4)} = 0.608kPa, b_3^{(4)} = 0.215, a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o = 0.818rad, e = 0.282.$$



Διάγραμμα 6.14: Προσομοίωση της ΣΕΕ Neo-Hookean elastin + 4 fiber families στα πειραματικά δεδομένα αξονικής δύναμης – εξωτερικής ακτίνας της αναστομωμένης σφαγίτιδας του δείγματος “19”. Στο υπόμνημα παρουσιάζονται τα σύμβολα που αντιστοιχούν στους διάφορους λόγους προέντασης. Οι παράμετροι που υπολογίστηκαν είναι:

$$\mu = 0.555kPa, b_2^{(1)} = 5.720kPa, b_3^{(1)} = 0.153, b_2^{(2)} = b_2^{(3)} = 0.207kPa, b_3^{(2)} = b_3^{(3)} = 0.861, \\ b_2^{(4)} = 0.608kPa, b_3^{(4)} = 0.215, a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o = 0.818rad, e = 0.282.$$

4) Quadratic elastin + 4 fiber families

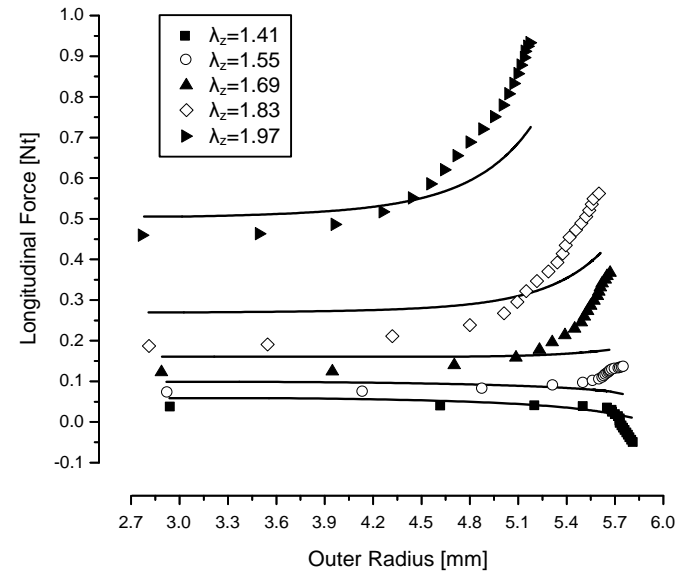


Διάγραμμα 6.15: Προσομοίωση της ΣΕΕ Quadratic elastin + 4 fiber families στα πειραματικά δεδομένα ενδοαυλικής πίεσης – εξωτερικής ακτίνας της αναστομωμένης σφαγίτιδας του δείγματος “19”. Στο υπόμνημα παρουσιάζονται τα σύμβολα που αντιστοιχούν στους διάφορους λόγους προέντασης. Οι παράμετροι που υπολογίστηκαν είναι:

$$b_{\theta\theta} = 1.604kPa, b_{zz} = 6.008kPa, b_{\theta z} = 0.529kPa, b_2^{(1)} = 1.931kPa, b_3^{(1)} = 0.217,$$

$$b_2^{(2)} = b_2^{(3)} = 0.160kPa, b_3^{(2)} = b_3^{(3)} = 0.894, b_2^{(4)} = 0.356kPa, b_3^{(4)} = 0.303,$$

$$a^{(2)} = -a^{(3)} = a_\sigma = 0.813rad, e = 0.258.$$



Διάγραμμα 6.16: Προσομοίωση της ΣΕΕ Quadratic elastin + 4 fiber families στα πειραματικά δεδομένα αξονικής δύναμης – εξωτερικής ακτίνας της αναστομωμένης σφαγίτιδας του δείγματος “19”. Στο υπόμνημα παρουσιάζονται τα σύμβολα που αντιστοιχούν στους διάφορους λόγους προέντασης. . Οι παράμετροι που υπολογίστηκαν είναι:

$$b_{\theta\theta} = 1.604kPa, b_{zz} = 6.008kPa, b_{\theta z} = 0.529kPa, b_2^{(1)} = 1.931kPa, b_3^{(1)} = 0.217,$$

$$b_2^{(2)} = b_2^{(3)} = 0.160kPa, b_3^{(2)} = b_3^{(3)} = 0.894, b_2^{(4)} = 0.356kPa, b_3^{(4)} = 0.303,$$

$$a^{(2)} = -a^{(3)} = a_\sigma = 0.813rad, e = 0.258.$$

7. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Στους πίνακες που παρατίθενται παρουσιάζονται συγκεντρωμένες οι επιμέρους τιμές των παραμέτρων της κάθε ΣΕΕ, ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση, καθώς και η ποιότητα προσομοίωσης, δηλαδή η ρίζα των ελαχίστων τετραγώνων, όπως προέκυψαν από τις υπολογιστικές αναλύσεις. Οι πίνακες 7.1-7.4 παρουσιάζουν τα αποτελέσματα των 14 δειγμάτων υγιούς σφαγίτιδας, ενώ οι πίνακες 7.5-7.8 παρουσιάζουν τα αντίστοιχα αποτελέσματα των 14 δειγμάτων αναστομωμένης σφαγίτιδας.

7.1. NEO-HOOKEAN ELASTIN + 2 FIBER FAMILIES (ΥΓΙΗ)

Αριθμός του υπό εξέταση ιστού	μ (kPa)	$b_2^{(2)} = b_2^{(3)}$ (kPa)	$b_3^{(2)} = b_3^{(3)}$ (-)	$a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o$ (rad)	$e = \sqrt{x^2}$ (-)
3	2.316	0.091	0.790	0.974	0.761
4	3.826	4.289	0.111	1.294	0.289
7	1.378	0.010	1.421	0.641	0.264
13	3.204	0.045	3.593	0.822	0.580
16	2.009	0.933	1.529	0.685	0.396
17	0.643	0.185	0.569	0.644	0.376
21	1.262	1.077	0.985	0.744	0.551
22	2.888	1.3E-4	4.605	0.630	0.541
23	0.977	0.155	1.637	0.745	0.515
24	2.059	0.082	3.651	0.980	0.539
25	1.781	0.095	3.470	0.939	0.688
26	1.810	0.113	2.532	0.727	0.504
29	2.350	0.592	2.893	0.872	0.613
30	0.838	0.255	0.532	0.768	0.585
-	--	--	--	--	--
Mean	1.953	0.566	2.023	0.819	0.514
SD	0.921	1.125	1.421	0.182	0.141

Πίνακας 7.1: Αναγράφονται οι παράμετροι του μοντέλου Neo-Hookean elastin + 2 fiber families, καθώς και η ρίζα των ελαχίστων τετραγώνων, δηλαδή το σφάλμα, για κάθε δείγμα υγιούς σφαγίτιδας φλέβας. Με γκρι χρώμα παρατίθενται οι τιμές των υπολογιστικών αναλύσεων για το δείγμα "30", που επιλέχθηκε ως αντιπροσωπευτικό των δειγμάτων υγιούς σφαγίτιδας. Στις δύο τελευταίες γραμμές σημειώνονται οι μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις των τιμών κάθε στήλης.

7.2. QUADRATIC ELASTIN + 2 FIBER FAMILIES (ΥΓΙΗ)

Αριθμός του υπό εξέτασης ιστού	$b_{\theta\theta}$ (kPa)	b_{zz} (kPa)	$b_{\theta z}$ (kPa)	$b_2^{(2)} = b_2^{(3)}$ (kPa)	$b_3^{(2)} = b_3^{(3)}$ (-)	$a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o$ (rad)	$e = \sqrt{x^2}$ (-)
3	1.215	6.388	0.202	3.314	0.301	1.178	0.439
4	25.382	3.236	8.875	0.015	1.582	0.555	0.282
7	7.827	4.017	3.035	0.007	2.506	0.888	0.121
13	30.967	4.582	10.024	0.001	4.582	0.719	0.299
16	14.767	7.914	7.649	0.095	2.388	0.665	0.294
17	1.144	2.356	0.685	0.092	0.603	0.645	0.171
21	2.960	6.810	1.945	0.011	2.384	0.801	0.188
22	11.201	5.273	2.597	1.9E-4	3.849	0.560	0.414
23	2.401	5.258	1.253	0.077	1.700	0.727	0.293
24	11.489	2.249	1.649	0.088	2.539	0.905	0.399
25	25.245	11.738	5.229	0.180	2.891	0.958	0.232
26	6.710	11.420	2.266	0.032	2.825	0.675	0.264
29	12.350	6.331	2.828	0.395	2.790	0.843	0.533
30	2.457	8.240	1.185	0.111	0.582	1.036	0.323
-	--	--	--	--	--	--	--
Mean	11.151	6.130	3.530	0.316	2.252	0.797	0.304
SD	9.835	2.957	3.159	0.869	1.217	0.182	0.112

Πίνακας 7.2: Αναγράφονται οι παράμετροι του μοντέλου Quadratic elastin + 2 fiber families, καθώς και η ρίζα των ελαχίστων τετραγώνων, δηλαδή το σφάλμα, για κάθε δείγμα υγιούς σφαγίτιδας φλέβας. Με γκρι χρώμα παρατίθενται οι τιμές των υπολογιστικών αναλύσεων για το δείγμα "30", που επιλέχθηκε ως αντιπροσωπευτικό των δειγμάτων υγιούς σφαγίτιδας. Στις δύο τελευταίες γραμμές σημειώνονται οι μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις των τιμών κάθε στήλης.

7.3. NEO-HOOKEAN ELASTIN + 4 FIBER FAMILIES (ΥΓΙΗ)

Αριθμός του υπό εξέταση ιστού	μ (kPa)	$b_2^{(1)}$ (kPa)	$b_3^{(1)}$ (-)	$b_2^{(2)} = b_2^{(3)}$ (kPa)	$b_3^{(2)} = b_3^{(3)}$ (-)	$b_2^{(4)}$ (kPa)	$b_3^{(4)}$ (-)	$a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o$ (rad)	$e = \sqrt{x^2}$ (-)
3	2.902	4.062	0.010	1.287	0.391	4.249	0.024	1.132	0.351
4	2.191	0.294	0.119	1.936	0.835	4.426	0.225	1.005	0.240
7	0.796	0.965	0.110	0.233	1.183	0.712	0.192	0.831	0.091
13	2.435	0.151	0.490	0.080	2.803	3.842	4.184	0.752	0.315
16	0.730	2.720	0.349	5.129	0.891	3.368	0.399	0.880	0.318
17	0.539	0.842	0.161	0.273	0.441	0.232	0.115	0.689	0.215
21	0.945	6.018	0.141	0.858	1.011	0.821	0.351	0.859	0.405
22	2.572	0.691	0.518	1.6E-4	4.447	0.657	3.261	0.623	0.330
23	0.679	1.808	0.327	0.371	1.177	0.384	0.302	0.781	0.265
24	1.643	1.235	0.146	0.429	3.628	0.030	10.399	1.079	0.327
25	4.266	5.747	0.078	0.111	3.395	14.922	0.169	0.971	0.224
26	1.622	3.599	0.341	0.121	2.074	3.007	0.806	0.658	0.236
29	1.875	0.168	1.316	0.380	3.020	1.262	2.543	0.869	0.391
30	1.148	5.778	0.051	0.151	0.534	0.806	0.197	0.860	0.265
-	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Mean	1.739	2.434	0.297	0.811	1.845	2.766	1.655	0.856	0.284
SD	1.060	2.211	0.334	1.355	1.359	3.848	2.850	0.152	0.082

Πίνακας 7.3: Αναγράφονται οι παράμετροι του μοντέλου Neo-Hookean elastin + 4 fiber families, καθώς και η ρίζα των ελαχίστων τετραγώνων, δηλαδή το σφάλμα, για κάθε δείγμα υγιούς σφαγιτίδας φλέβας. Με γκρι χρώμα παρατίθενται οι τιμές των υπολογιστικών αναλύσεων για το δείγμα “30”, που επιλέχθηκε ως αντιπροσωπευτικό των δειγμάτων υγιούς σφαγιτίδας. Στις δύο τελευταίες γραμμές σημειώνονται οι μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις των τιμών κάθε στήλης.

7.4. QUADRATIC ELASTIN + 4 FIBER FAMILIES (ΥΓΙΗ)

Αριθμός του υπό εξέταση ιστού	$b_{\theta\theta}$ (kPa)	b_{zz} (kPa)	$b_{\theta z}$ (kPa)	$b_2^{(1)}$ (kPa)	$b_3^{(1)}$ (-)	$b_2^{(2)} = b_2^{(3)}$ (kPa)	$b_3^{(2)} = b_3^{(3)}$ (-)	$b_2^{(4)}$ (kPa)	$b_3^{(4)}$ (-)	$a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o$ (rad)	$e = \sqrt{x^2}$ (-)
3	1.110	4.688	0.739	1.129	0.025	2.404	0.300	3.333	0.032	1.135	0.443
4	21.844	2.402	7.406	0.334	0.162	0.125	1.140	0.526	0.721	0.696	0.233
7	6.835	2.195	2.751	0.776	0.108	0.007	3.668	0.007	10.297	1.003	0.096
13	29.945	2.022	10.576	1.006	0.236	0.001	4.522	2.041	0.243	0.728	0.301
16	12.773	4.365	7.816	1.850	0.352	0.243	2.075	1.007	1.783	0.731	0.287
17	0.988	1.775	0.931	0.611	0.113	0.021	0.847	0.086	0.135	0.671	0.200
21	1.668	7.988	1.502	1.299	0.179	0.384	1.291	0.634	0.446	0.879	0.390
22	5.903	2.369	2.102	0.721	0.528	1.3E-4	4.742	0.794	3.114	0.654	0.294
23	1.304	3.331	1.314	0.804	0.385	0.119	1.555	0.246	0.381	0.766	0.258
24	6.563	2.340	1.965	0.713	0.168	0.296	3.654	0.085	8.790	1.061	0.309
25	16.125	10.984	3.641	0.139	0.174	0.633	2.260	4.492	0.428	0.965	0.249
26	5.482	5.806	2.432	2.034	0.371	0.028	2.651	1.811	0.932	0.650	0.196
29	10.910	1.705	3.017	0.390	1.059	0.131	3.485	0.883	1.815	0.817	0.343
30	1.624	6.177	0.977	1.135	0.113	0.079	0.625	0.343	0.292	0.838	0.251
-	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Mean	8.791	4.153	3.369	0.924	0.284	0.319	2.344	1.163	2.101	0.828	0.275
SD	8.762	2.756	3.030	0.540	0.262	0.626	1.468	1.332	3.279	0.159	0.086

Πίνακας 7.4: Αναγράφονται οι παράμετροι του μοντέλου Quadratic elastin + 4 fiber families, καθώς και η ρίζα των ελαχίστων τετραγώνων, δηλαδή το σφάλμα, για κάθε δείγμα υγιούς σφαγιτίδας φλέβας. Με γκρι χρώμα παρατίθενται οι τιμές των υπολογιστικών αναλύσεων για το δείγμα "30", που επιλέχθηκε ως αντιπροσωπευτικό των δειγμάτων υγιούς σφαγιτίδας. Στις δύο τελευταίες γραμμές σημειώνονται οι μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις των τιμών κάθε στήλης.

7.5. NEO-HOOKEAN ELASTIN + 2 FIBER FAMILIES (ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΑ)

Αριθμός του υπό εξέτασης ιστού	μ (kPa)	$b_2^{(2)} = b_2^{(3)}$ (kPa)	$b_3^{(2)} = b_3^{(3)}$ (-)	$a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o$ (rad)	$e = \sqrt{x^2}$ (-)
8	2.426	0.077	3.440	0.955	0.486
13	0.347	0.050	2.495	0.798	0.584
14	14.718	0.077	3.503	0.989	0.524
16	1.452	0.084	3.749	0.969	0.478
17	0.575	0.091	2.687	0.837	0.689
19	0.552	0.158	1.016	0.787	0.646
21	0.367	1.388	1.336	1.565	0.738
22	1.037	0.679	6.095	0.806	0.535
23	5.0E-18	2.501	4.693	0.863	0.610
25	0.648	0.038	4.575	0.870	0.543
26	6.9E-17	0.905	6.221	0.988	0.689
27	1.403	0.099	2.757	0.972	0.491
29	5.0E-17	8.250	3.359	1.019	0.705
30	1.706	7.077	0.946	1.188	0.584
-	--	--	--	--	--
Mean	1.802	1.534	3.348	0.972	0.593
SD	3.787	2.699	1.666	0.203	0.088

Πίνακας 7.5: Αναγράφονται οι παράμετροι του μοντέλου Neo-Hookean elastin + 2 fiber families, καθώς και η ρίζα των ελαχίστων τετραγώνων, δηλαδή το σφάλμα, για κάθε δείγμα αναστομωμένης σφαγίτιδας φλέβας. Με γκρι χρώμα παρατίθενται οι τιμές των υπολογιστικών αναλύσεων για το δείγμα "19", που επιλέχθηκε ως αντιπροσωπευτικό των δειγμάτων υγιούς σφαγίτιδας. Στις δύο τελευταίες γραμμές σημειώνονται οι μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις των τιμών κάθε στήλης.

7.6. QUADRATIC ELASTIN + 2 FIBER FAMILIES (ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΑ)

Αριθμός του υπο εξέταση ιστού	$b_{\theta\theta}$ (kPa)	b_{zz} (kPa)	$b_{\theta z}$ (kPa)	$b_2^{(2)} = b_2^{(3)}$ (kPa)	$b_3^{(2)} = b_3^{(3)}$ (-)	$a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o$ (rad)	$e = \sqrt{x^2}$ (-)
8	48.392	3.759	10.144	0.004	2.417	0.780	0.176
13	6.431	2.804	0.167	0.020	2.472	0.748	0.192
14	6.396	9.990	2.302	0.038	3.925	0.975	0.491
16	4.448	2.490	1.917	0.085	5.567	1.095	0.413
17	2.083	8.171	0.543	0.055	2.823	0.845	0.479
19	3.136	9.447	0.673	0.120	0.950	0.816	0.337
21	3.545	10.904	0.604	0.015	5.897	0.872	0.058
22	9.430	4.218	4.697	0.083	8.970	0.793	0.476
23	13.547	9.425	8.703	0.836	5.030	0.820	0.424
25	2.796	2.203	1.072	0.032	4.988	0.903	0.384
26	6.255	4.703	3.521	0.703	8.051	1.082	0.447
27	7.227	2.849	1.889	0.074	3.752	1.092	0.351
29	7.580	12.265	5.783	2.425	5.923	1.034	0.076
30	6.596	6.281	2.774	3.909	0.979	1.156	0.148
-	--	--	--	--	--	--	--
Mean	9.133	6.393	3.199	0.600	4.410	0.929	0.318
SD	11.686	3.532	3.111	1.155	2.406	0.139	0.156

Πίνακας 7.6: Αναγράφονται οι παράμετροι του μοντέλου Quadratic elastin + 2 fiber families, καθώς και η ρίζα των ελαχίστων τετραγώνων, δηλαδή το σφάλμα, για κάθε δείγμα αναστομωμένης σφαγίτιδας φλέβας. Με γκρι χρώμα παρατίθενται οι τιμές των υπολογιστικών αναλύσεων για το δείγμα "19", που επιλέχθηκε ως αντιπροσωπευτικό των δειγμάτων υγιούς σφαγίτιδας. Στις δύο τελευταίες γραμμές σημειώνονται οι μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις των τιμών κάθε στήλης.

7.7. NEO-HOOKEAN ELASTIN + 4 FIBER FAMILIES (ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΑ)

Αριθμός του υπό εξέτασης ιστού	μ (kPa)	$b_2^{(1)}$ (kPa)	$b_3^{(1)}$ (-)	$b_2^{(2)} = b_2^{(3)}$ (kPa)	$b_3^{(2)} = b_3^{(3)}$ (-)	$b_2^{(4)}$ (kPa)	$b_3^{(4)}$ (-)	$a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o$ (rad)	$e = \sqrt{x^2}$ (-)
8	3.182	0.704	0.100	0.109	3.989	7.339	1.150	1.015	0.233
13	0.170	1.722	0.145	0.036	2.385	2.796	0.648	0.809	0.290
14	0.792	3.076	0.452	0.986	2.857	4.456	1.984	0.886	0.305
16	1.315	0.342	0.242	0.182	4.372	0.693	1.333	1.057	0.382
17	0.437	3.723	0.391	0.093	2.603	0.083	1.224	0.854	0.463
19	0.555	5.720	0.153	0.207	0.861	0.608	0.215	0.818	0.282
21	0.155	9.913	0.070	0.554	2.326	1.856	0.362	1.184	0.041
22	0.268	1.662	0.635	0.049	4.862	0.069	4.352	0.728	0.377
23	4.9E-19	0.987	1.359	3.092	3.579	1.815	2.788	0.827	0.174
25	0.477	0.274	0.599	0.119	3.947	0.348	5.186	0.909	0.295
26	0.614	2.954	0.326	1.084	3.128	11.789	1.810	0.853	0.082
27	1.026	0.991	0.159	0.277	2.669	2.518	1.268	1.078	0.302
29	0.702	3.230	0.416	0.924	2.996	4.582	1.926	0.973	0.155
30	0.430	4.626	0.094	6.711	0.826	1.094	1.509	1.133	0.149
-	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Mean	0.723	2.852	0.367	1.030	2.957	2.861	1.839	0.938	0.252
SD	0.790	2.622	0.341	1.824	1.176	3.308	1.421	0.137	0.120

Πίνακας 7.7: Αναγράφονται οι παράμετροι του μοντέλου Neo-Hookean elastin + 4 fiber families, καθώς και η ρίζα των ελαχίστων τετραγώνων, δηλαδή το σφάλμα, για κάθε δείγμα αναστομωμένης σφαγίτιδας φλέβας. Με γκρι χρώμα παρατίθενται οι τιμές των υπολογιστικών αναλύσεων για το δείγμα “19”, που επιλέχθηκε ως αντιπροσωπευτικό των δειγμάτων υγιούς σφαγίτιδας. Στις δύο τελευταίες γραμμές σημειώνονται οι μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις των τιμών κάθε στήλης.

7.8. QUADRATIC ELASTIN + 4 FIBER FAMILIES (ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΑ)

Αριθμός του υπό εξέταση ιστού	$b_{\theta\theta}$ (kPa)	b_{zz} (kPa)	$b_{\theta z}$ (kPa)	$b_2^{(1)}$ (kPa)	$b_3^{(1)}$ (-)	$b_2^{(2)} = b_2^{(3)}$ (kPa)	$b_3^{(2)} = b_3^{(3)}$ (-)	$b_2^{(4)}$ (kPa)	$b_3^{(4)}$ (-)	$a^{(2)} = -a^{(3)} = a_o$ (rad)	$e = \sqrt{x^2}$ (-)
8	46.519	2.379	10.293	0.718	0.117	0.022	3.764	0.647	7.973	0.977	0.239
13	6.444	1.230	0.135	0.623	0.250	0.007	2.736	0.724	0.238	0.682	0.172
14	6.384	3.194	1.323	1.123	0.572	0.490	3.476	3.898	2.877	0.904	0.223
16	3.171	1.485	1.902	0.477	0.195	0.176	3.526	0.848	3.005	1.025	0.332
17	1.893	7.438	0.604	0.103	1.163	0.063	2.683	0.154	1.021	0.838	0.445
19	1.604	6.008	0.529	1.931	0.217	0.160	0.894	0.356	0.303	0.813	0.258
21	2.885	9.010	0.492	1.426	0.189	0.039	4.949	0.188	2.515	0.853	0.038
22	2.026	1.375	0.095	1.083	0.722	0.043	4.713	0.216	2.858	0.705	0.383
23	11.703	2.951	9.485	0.750	1.473	0.628	4.643	1.026	4.572	0.766	0.163
25	1.764	0.664	0.835	0.238	0.630	0.099	4.107	0.281	5.292	0.917	0.262
26	6.277	2.725	0.981	1.258	0.623	0.422	4.109	2.988	3.010	0.876	0.074
27	4.913	1.488	1.753	0.862	0.153	0.096	3.297	1.384	2.045	1.083	0.144
29	4.339	1.391	0.872	1.757	0.395	0.387	2.987	3.246	2.987	0.986	0.244
30	6.410	5.059	2.658	0.974	0.115	3.808	1.063	1.017	3.110	1.107	0.161
-	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Mean	7.595	3.314	2.283	0.952	0.487	0.460	3.353	1.212	2.986	0.895	0.224
SD	11.539	2.581	3.303	0.529	0.414	0.984	1.230	1.242	2.009	0.131	0.112

Πίνακας 7.8: Αναγράφονται οι παράμετροι του μοντέλου Quadratic elastin + 4 fiber families, καθώς και η ρίζα των ελαχίστων τετραγώνων, δηλαδή το σφάλμα, για κάθε δείγμα αναστομωμένης σφαγιτίδας φλέβας. Με γκρι χρώμα παρατίθενται οι τιμές των υπολογιστικών αναλύσεων για το δείγμα “19”, που επιλέχθηκε ως αντιπροσωπευτικό των δειγμάτων υγιούς σφαγιτίδας. Στις δύο τελευταίες γραμμές σημειώνονται οι μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις των τιμών κάθε στήλης.

8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΤΩΝ ΣΕΕ

8.1. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ 4 ΜΟΝΤΕΛΩΝ

Παρατηρώντας την προσομοίωση των τεσσάρων ΣΕΕ στα πειραματικά δεδομένα, συμπεραίνουμε σταδιακή βελτίωση από το πιο απλό στο πιο σύνθετο μοντέλο.

Το πλέον απλό μοντέλο, Neo-Hookean elastin + 2 fiber families, το οποίο περιλαμβάνει ισότροπη ελαστίνη και δύο οικογένειες ινών κολλαγόνου με διαγώνιο προσανατολισμό, εμφανίζει κακή ποιότητα προσομοίωσης, καθώς χάνεται η τελική περιοχή των πειραματικών δεδομένων ενδοαυλικής πίεσης – ακτίνας και το σύνολο των δεδομένων αξονικής δύναμης – ακτίνας. Ακολούθως, με την εισαγωγή ανισοτροπίας στην ελαστίνη στο μοντέλο Quadratic elastin + 2 fiber families επιτυγχάνεται ακριβέστερη προσομοίωση των δεδομένων δύναμης – ακτίνας, αλλά χάνεται κυρίως η μέση περιοχή των δεδομένων πίεσης – ακτίνας. Η χρήση του μοντέλου Neo-Hookean elastin + 4 fiber families, με ισότροπη ελαστίνη και δύο επιπλέον οικογένειες ινών κολλαγόνου (πέραν των διαγωνίων), μία με διαμήκη και άλλη μία με περιφερειακό προσανατολισμό, βελτιώνει σημαντικά την προσομοίωση. Υστερεί στην τελική περιοχή της απόκρισης πίεσης – ακτίνας, ωστόσο η προσομοίωση των δεδομένων δύναμης – ακτίνας είναι σαφώς καλύτερη, συγκρινόμενη με εκείνη των άλλων δύο μοντέλων. Το πιο σύνθετο μοντέλο, δηλαδή το Quadratic elastin + 4 fiber families, που προτάθηκε από τον *Sokolis et al. 2011*, εμπεριέχει ανισοτροπία ελαστίνης και τέσσερις οικογένειες ινών κολλαγόνου (δύο με διαγώνια, μία με διαμήκη και μία με περιφερειακή διεύθυνση) και επιτυγχάνει την πιστότερη δυνατή προσομοίωση των πειραματικών δεδομένων στην αρχική, μέση και τελική περιοχή των καμπυλών, που αντιστοιχούν σε χαμηλές, φυσιολογικές και υψηλές πιέσεις, αντίστοιχα.

Σημειώνεται εδώ ότι η ελαστίνη ενεργοποιείται πρώτη, λόγω του ότι είναι εύκολα εκτατή, κατά την άσκηση χαμηλών τάσεων. Για το λόγο αυτό, παρατηρείται συνεισφορά της στην αρχική περιοχή προσομοίωσης. Σε υψηλότερα επίπεδα τάσεων επιστρατεύονται σταδιακά οι διάφορες οικογένειες ινών κολλαγόνου, οι οποίες είναι σημαντικά πιο δύσκαμπτες από το δίκτυο ινών ελαστίνης, ξεκινώντας από τις διαμήκως και συνεχίζοντας με τις περιφερειακώς και τις διαγώνιως προσανατολισμένες ίνες, όπως παρατηρείται από τις τιμές των παραμέτρων $b_3^{(1)}$, $b_3^{(4)}$ και $b_3^{(2)}$ αντιστοίχως.

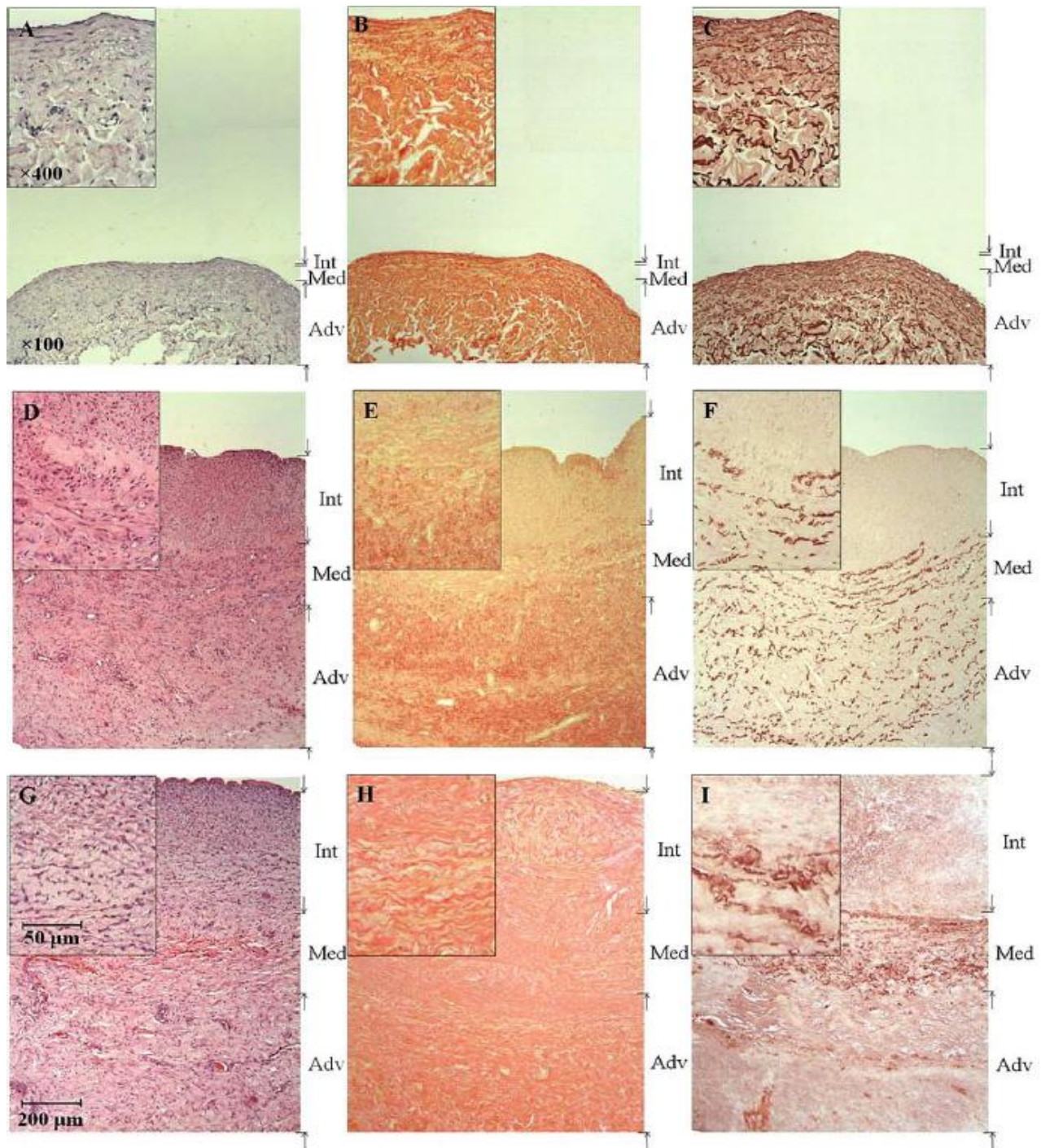
9. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

9.1. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΥΓΙΩΝ – ΑΝΑΣΤΟΜΩΜΕΝΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΜΕ ΠΟΣΟΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΤΗΣ ΕΛΑΣΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ

Τα μικροδομικά μοντέλα λαμβάνουν υπόψη τους τη συνεισφορά κάθε μεμονωμένου κύριου δομικού συστατικού, όπως η ελαστίνη και το κολλαγόνο, γεγονός που αποδεικνύεται ιδιαίτερα ενδιαφέρον κατά τη συσχέτιση των αντίστοιχων παραμέτρων με την ιστολογία. Η αντιστοιχία των δύο εξασφαλίζει την ακρίβεια της ΣΕΕ. Η θεώρηση ανισότροπης ελαστίνης και ύπαρξης τεσσάρων οικογενειών ινών κολλαγόνου, όπως περιγράφηκε στο τελικό μοντέλο, επιβεβαιώνεται από τις ιστολογικές τομές. Η ιστολογία καταδεικνύει εν γένει ελάττωση στην αναστομωμένη σφαγίτιδα της περιεκτικότητας του συνολικού τοιχώματος σε ελαστίνη και αύξηση της περιεκτικότητας σε κολλαγόνο.

Ειδικότερα, όσον αφορά στην ελαστίνη, υπάρχει μείωση του ποσοστού της στον έσω χιτώνα. Η μορφή της, ωστόσο, είναι διαφορετική από τα πέταλα, που παρατηρούνται στο μέσο χιτώνα των υγιών δειγμάτων, λόγω του ότι αποτελεί συστατικό της ινομυϊκής υπερπλασίας, εμφανίζεται δε ως κατακερματισμένα μη λειτουργικά ινίδια. Στο μέσο χιτώνα, όπου η ελαστίνη διατάσσεται κυρίως περιφερειακά, παρατηρείται σημαντική πτώση του ποσοστού της. Η εν λόγω διαπίστωση συμπίπτει με τα αποτελέσματα της προσομοίωσης του μικροδομικού μοντέλου Quadratic elastin + 4 fiber families, όπου η παράμετρος $b_{\theta\theta}$ των αναστομωμένων δειγμάτων είναι μικρότερη από εκείνη των υγιών. Διαμήκη διάταξη έχουν οι ίνες στον έξω χιτώνα. Ιστολογικά, σημειώνεται σημαντική πτώση του ποσοστού ελαστίνης του έξω χιτώνα, σε πλήρη αντιστοιχία με την παράμετρο b_{zz} που εμφανίζεται μειωμένη στα αναστομωμένα αγγεία.

Αντίστροφη είναι η συμπεριφορά του κολλαγόνου. Παρουσιάζεται σε μεγάλη ποσότητα και λειτουργικά ανενεργό στον έσω χιτώνα των αναστομωμένων δειγμάτων, ως αποτέλεσμα της ινομυϊκής υπερπλασίας. Οι παράμετροι $b_2^{(2)}$ και $b_2^{(4)}$ του μικροδομικού μοντέλου είναι αυξημένες στα αναστομωμένα σε σχέση με τα υγιή δείγματα, γεγονός που συμπίπτει με την παρατηρούμενη αύξηση στο ποσοστό κολλαγόνου του μέσου χιτώνα, ευρισκόμενο σε διαγώνιο και περιφερειακό προσανατολισμό. Αυξημένες εμφανίζονται και οι παράμετροι $b_3^{(2)}$ και $b_3^{(4)}$ στα αναστομωμένα δείγματα. Τόσο η τιμή της παραμέτρου $b_2^{(1)}$ όσο και εκείνη της παραμέτρου $b_3^{(1)}$ του διαμήκους κολλαγόνου εμφανίζουν άνοδο στα αναστομωμένα δείγματα, σε συμφωνία με την ιστολογία που δείχνει αύξηση στον έξω χιτώνα, στον οποίο υπάρχει η διαμήκης διάταξη (Εικόνα 9.1).



Εικόνα 9.1: Τυπική ετερόπλευρη σφαγίτιδα φλέβα (A-C) και αναστομωμένη κοντά στην AVF (D-F: 4 εβδομάδων και G-I: 12 εβδομάδων μετεγχειρητικά). Τα τμήματα βάφτηκαν με αιματοξυλίνη και ηωσίνη (A, D και G), Sirius red (B, E και H) και ορσεΐνη (C, F και I). Υψηλότερες μεγεθύνσεις (x400) φαίνονται στην αριστερή πάνω γωνία σε σχέση με τις χαμηλότερες μεγεθύνσεις του πλαισίου (x100). Οι πυρήνες είναι βαμμένοι με μπλε στο A, οι ίνες κολλαγόνου είναι βαμμένες με κόκκινο στο B και οι ίνες ελαστίνης είναι πέταλα τοποθετημένα παράλληλα στην έσω επιφάνεια στο C. Ο αριθμός των κυτταρικών στοιχείων είναι αυξημένος στο D, το περιεχόμενο κολλαγόνου είναι αυξημένο στο E σε αντίθεση με τη μείωση της περιεχόμενης ελαστίνης στο F. Αυτές οι διαφορές παρατηρούνται σε μεγαλύτερο βαθμό στην ομάδα των 12 εβδομάδων μετεγχειρητικά (G, H και I). Οι συντομογραφίες Int, Med και Adv αναφέρονται στον έσω, μέσο και έξω χιτώνα αντίστοιχα [Kritharis et al. 2011].

10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Εξετάζοντας τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις υπολογιστικές αναλύσεις μπορούμε να εξάγουμε σημαντικά συμπεράσματα σχετικά με την προσομοίωση των μικροδομικών μοντέλων στα πειραματικά δεδομένα, αλλά και με τις μεταβολές που πραγματοποιούνται στα δομικά συστατικά του τοιχώματος της φλέβας μετά την τοποθέτηση αρτηριοφλεβικού μοσχεύματος.

Αρχικά, συμπεραίνουμε ότι προσομοιάζοντας τα πειραματικά δεδομένα με ένα σύνθετο, πολυπαραμετρικό μικροδομικό μοντέλο, όπως το Quadratic elastin + 4 fiber families, τα αποτελέσματα που προκύπτουν είναι ικανοποιητικά και μπορούν να συσχετιστούν άμεσα με τη μικροδομή των αγγείων. Από τις προηγούμενες μικροδομικές ΣΕΕ μπορούμε να πετύχουμε μία μέτρια προσομοίωση, αφού καθεμία από αυτές παραλείπει κάποια βασική διάταξη ινών των δομικών συστατικών του φλεβικού τοιχώματος.

Παράλληλα, λαμβάνοντας υπόψη τις αναλύσεις από τη ΣΕΕ Quadratic elastin + 4 fiber families, εξάγονται αποτελέσματα που έρχονται σε συμφωνία με την ιστολογία για τα υγιή και αναστομωμένα δείγματα. Επομένως, η σύγκριση των μέσων τιμών των παραμέτρων για την ομάδα των υγιών και την ομάδα των αναστομωμένων δειγμάτων ανταποκρίνεται στις παρατηρούμενες δομές από την ιστολογία. Οι χαμηλότερες μέσες τιμές των παραμέτρων της ελαστίνης στα αναστομωμένα δείγματα είναι αναμενόμενες λόγω κατακερματισμού της, καθώς και οι μεγαλύτερες μέσες τιμές των παραμέτρων του κολλαγόνου λόγω ανάπτυξης ινομυϊκής υπερπλασίας. Η πάχυνση του φλεβικού τοιχώματος, που παρατηρείται, είναι αποτέλεσμα της προσπάθειας διατήρησης της ομοιοστασίας του αγγείου, όπως αναλύθηκε στο κεφάλαιο *ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ*.

11. ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Σημαντικές προοπτικές μελέτης και κατανόησης του τοιχώματος των αγγείων ανακύπτουν από την πορεία της έρευνας του συγκεκριμένου ερευνητικού αντικειμένου. Μέχρι τώρα έχει δοθεί έμφαση στην εύρεση ενός μοντέλου που θα περιγράψει τη δομή του αγγειακού τοιχώματος με βάση τη διάταξη των ινών ελαστίνης και κολλαγόνου. Καλύτερη εποπτεία των εμβιομηχανικών αλλοιώσεων του τοιχώματος θα πραγματοποιηθεί με την εύρεση ενός μαθηματικού προτύπου που θα συνδυάζει τη συμπεριφορά των δομικών συστατικών, δηλαδή της ελαστίνης και του κολλαγόνου, με την απόκριση των κυττάρων στις μεταβολές του τοιχώματος των αγγείων. Με αυτό τον τρόπο θα κατανοηθούν πληρέστερα οι εμβιομηχανικές ιδιότητες του φλεβικού και του αρτηριακού τοιχώματος.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου στο δυτικό κόσμο. Το γεγονός αυτό αποτελεί επαρκή λόγο για την αναγκαιότητα μελέτης και περαιτέρω διερεύνησης του καρδιαγγειακού συστήματος, αλλά και των παθήσεών του. Πολλές ερευνητικές μελέτες έως τώρα έχουν επικεντρωθεί στην αιμοδυναμική των αγγείων, ενώ λίγες έχουν ασχοληθεί με τις εμβιομηχανικές ιδιότητες του τοιχώματος αυτών. Οι τελευταίες είναι απαραίτητο να διερευνηθούν περισσότερο, αφού οι αλλαγές στη δομή του τοιχώματος των αγγείων αποτελούν το βασικότερο παράγοντα εμφάνισης παθήσεων, όπως η ινομυϊκή υπερπλασία του έσω χιτώνα που εμφανίζεται κυρίως στη φλέβα πέριξ της αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης, η θρόμβωση και η στένωση. Πολλοί ασθενείς υπόκεινται σε αιμοκάθαρση λόγω χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας με παρατεταμένη τλαιπωρία, αλλά και σημαντικό κόστος της υγειονομικής τους περίθαλψης. Συνεπώς, είναι αναγκαίο να μελετηθεί η δομή του φλεβικού τοιχώματος, αλλά και του αρτηριακού κοντά στην αρτηριοφλεβική αναστόμωση, ώστε η τοποθέτηση αρτηριοφλεβικών μοσχευμάτων να είναι επιτυχής σε μεγαλύτερα ποσοστά και τα μοσχεύματα να έχουν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής, χωρίς να προκαλούνται οι παθήσεις που προαναφέρθηκαν. Τελικά, η συνεισφορά του ερευνητικού αντικειμένου, στο οποίο εντάσσεται η παρούσα διπλωματική εργασία, στο επιστημονικό πεδίο της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας εκτιμάται ότι θα είναι σημαντική τόσο για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια όσο και για την κοινωνία.

ΓΛΩΣΣΑΡΙ

- ✓ **Anastomosis – Αναστόμωση:** Αναστόμωση ορίζεται η συνένωση δύο νευρικών κλάδων, των στομών δύο αγγείων ή δύο τμημάτων του πεπτικού σωλήνα.
- ✓ **Arteriovenous fistulas (AVF) – Αρτηριοφλεβική επικοινωνία:** Αρτηριοφλεβική επικοινωνία είναι μια σύνδεση ή πέρασμα μεταξύ μιας αρτηρίας και φλέβας. Μπορεί να υπάρχει εκ γενετής, ενώ χειρουργικά δημιουργείται για θεραπείες αιμοκάθαρσης ή για επίκτητες καταστάσεις προκαλούμενες από παθολογικές διαδικασίες, όπως είναι το τραύμα και η διάβρωση του αρτηριακού ανeurύσματος.
- ✓ **Constitutive law – Εννοιολογικός νόμος:** Είναι η μαθηματική σχέση που εκφράζει σύνδεση δύο ή περισσότερων φυσικών μεγεθών (πχ. σχέση τάσης-παραμόρφωσης) και η οποία στηρίζεται σε μη αξιωματικούς νόμους (διατήρηση μάζας, ενέργειας, 2^{ος} νόμος μηχανικής κλπ).
Οι εννοιολογικοί νόμοι βασίζονται σε πειραματικά ευρήματα και συγκεκριμένα αξιώματα.
- ✓ **ePTFE graft – ePTFE μόσχευμα:** Ορίζεται το αρτηριοφλεβικό μόσχευμα από εκτεταμένο πολυτετραφλουοροαιθυλένιο (*expanded polytetrafluoroethylene, ePTFE*) για αγγειακή προσπέλαση [*Dixon et al. 2002, Pisoni et al. 2002, Schwab et al. 1999*].
- ✓ **Hemodialysis – Αιμοδιάλυση:** Αιμοδιάλυση ορίζεται η μέθοδος καθαρισμού από τοξίνες του αίματος, κατά την οποία το αίμα κυκλοφορώντας εντός εξωσωματικού κυκλώματος έρχεται σε επαφή με μία ημιπερατή μεμβράνη διαμέσου της οποίας επιτρέπει την απομάκρυνση από αυτό των άχρηστων ουσιών και της περίσσειας νερού από τον οργανισμό.
- ✓ **Histology – Ιστολογία:** Η Ιστολογία είναι επιστημονικός κλάδος της Βιολογίας που αντικείμενό της είναι η έρευνα της εσωτερικής μορφολογίας και συγκεκριμένα της μικροσκοπικής ανατομικής των φυτικών και ζωικών ιστών. Αυτός ο επιστημονικός κλάδος ασχολείται με τη μελέτη της λεπτής υφής των ιστολογικών οργάνων των διαφόρων οργανισμών.
- ✓ **Homeostatic levels – Ομοιοστατικά επίπεδα:** Ομοιοστατικά επίπεδα ορίζονται τα επίπεδα του οργανισμού, όπου οι συνθήκες του εσωτερικού του περιβάλλοντος, δηλαδή η θερμοκρασία και οι συγκεντρώσεις διαφόρων συστατικών, διατηρούνται σταθερές παρά τις εξωτερικές μεταβολές.
- ✓ **Isotropic material – Ισοτροπικό υλικό:** Ένα υλικό ορίζεται ως ισοτροπικό, από μηχανικής απόψεως, όταν η εφαρμογή οποιασδήποτε ιστορίας παραμόρφωσης (φόρτισης) ως προς οποιονδήποτε αρχικό προσανατολισμό στοιχείου του υλικού, δίδει την ίδια ιστορία φόρτισης (παραμόρφωσης).
- ✓ **Jugular vein – Σφαγίτιδα φλέβα:** Η σφαγίτιδα φλέβα είναι φλέβα που μεταφέρει αποξυγονωμένο αίμα από το κεφάλι πίσω προς την καρδιά μέσω της άνω κοίλης φλέβας. Αυτό το είδος φλεβών κατηγοριοποιείται στις έσω και έξω σφαγίτιδες φλέβες.

- ✓ **Residual stress – Παραμένουσα τάση:** Παραμένουσα τάση ορίζεται η τάση που παραμένει, ακόμη και όταν έχει αφαιρεθεί η αρχική αιτία επιβολής της. Παραμένει, δηλαδή, κατά μήκος της διατομής του αγγείου ακόμη και χωρίς την εξωτερική αιτία. Υπάρχουν διάφορες αιτίες που προκαλούν την ύπαρξη των παραμενουσών τάσεων, συμπεριλαμβανομένων των ανελαστικών παραμορφώσεων.
- ✓ **Shear stress – Διατμητική τάση:** Διατμητική τάση ορίζεται το πηλίκο της παράλληλης ή εφαπτομενικής δύναμης που εφαρμόζεται σε μια επιφάνεια ρευστού, προς το εμβαδόν της επιφάνειας αυτής.
- ✓ **Structure - function relation – Μικροδομική ΣΕΕ:** Μικροδομική ΣΕΕ ορίζεται η συνάρτηση ελαστικής ενέργειας, της οποίας οι παράμετροι έχουν φυσικό νόημα, λαμβάνοντας υπόψη μεμονωμένα τη συνεισφορά κάθε δομικού συστατικού του τοιχώματος του αγγείου (ελασίνη, κολλαγόνο, λεία μυϊκά κύτταρα) [Rezakhaniha & Stergiopoulos 2008].
- ✓ **Transmural stress – Διατοιχωματική τάση:** Διατοιχωματική τάση ορίζεται η τάση που ασκείται εσωτερικά στα τοιχώματα ενός αγγείου. Αυτή επηρεάζεται από τις αλλαγές που προκαλούνται στη μορφολογία του αγγείου από την εισαγωγή stent ή αρτηριοφλεβικού μοσχεύματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Alan, S., Κίττας, Χ., *Ιστολογία του Ανθρώπου*. 1999.
- Andrady, A.L., Mark, J.E. , *Thermoelasticity of swollen elastin networks at constant composition*. Biopolymers, 1980. **19**: p. 849.
- 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.
- 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.
- Asif, A., et al., *Inflow stenosis in arteriovenous fistulas and grafts: a multicenter, prospective study*. Kidney Int, 2005. **67**(5): p. 1986-92.
- Baaijens, F., Bouten, C., Driessen, N., *Modeling collagen remodeling*. J Biomech, 2010. **43**:166–175.
- Bassiouny, H.S., White, S., Glagov S., et al., *Anastomotic intimal hyperplasia: mechanical injury or flow induced*, J Vasc Surg, 1992. **15**: 708–717.
- 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.
- Beathard, G.A., *The treatment of vascular access graft dysfunction: a nephrologist's view and experience*. Adv Ren Replace Ther, 1994. **1**(2): p. 131-147.
- 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.
- Benetos, A., et al., *Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population*. Hypertension, 1997a. **30**(6): p. 1410-5.
- Benetos, A., et al., *Large artery stiffness in hypertension*. J Hypertens Suppl, 1997b. **15**(2): p. S89-97.
- 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.
- 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.
- 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.
- Brownlee, R.D. and B.L. Langille, *Arterial adaptations to altered blood flow*. Can J Physiol Pharmacol, 1991. **69**(7): p. 978-83.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- Chamley-Campbell, J.H. and G.R. Campbell, *What controls smooth muscle phenotype?* *Atherosclerosis*, 1981. **40**(3-4): p. 347-57.
- Chuong, C.J. and Y.C. Fung, *Three-dimensional stress distribution in arteries*. *J Biomech Eng*, 1983. **105**(3): p. 268-74.
- Chuong, C.J. and Y.C. Fung, *On residual stresses in arteries*. *J Biomech Eng*, 1986. **108**(2): p. 189-92.
- 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.
- 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.
- 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.
- Dajnowiec, D. and B.L. Langille, *Arterial adaptations to chronic changes in haemodynamic function: coupling vasomotor tone to structural remodeling*, *Clin. Sci. (Lond.)*, 2007. **113**: 15–23.
- Davies, M.J., W., N., *Atherosclerosis in Ischaemic Heart Disease. The Mechanism*. Science Press, 1990.
- Davies, P.F., *Flow-mediated endothelial mechanotransduction*. *Physiol Rev*, 1995. **75**(3): p. 519-60.
- Delfino, A., Stergiopoulos, N., Moore, J.E., et al, *Residual strain effects on the stress field in a thick wall finite element model of the human carotid bifurcation*. *J Biomech*, 1997. **18**: 777–786.
- Desch, G.W. and H.W. Weizsäcker, *A model for passive elastic properties of rat vena cava*, *J Biomech*, 2007. **40**: 3130–3145.
- 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.
- 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.

- Dobrin, P.B., Littooy, F.N., Golan, J., et al., *Mechanical and histologic changes in canine vein grafts*, *J Surg Res*, 1988a. **44**: 259–265.
- Dobrin, P.B., Schwarcz, T.H. and W.H. Baker, *Mechanisms of arterial and aneurysmal tortuosity*, *Surgery*, 1988b. **104**: 568–571.
- Dobrin, P.B., *Mechanical factors associated with the development of intimal and medial thickening in vein grafts subjected to arterial pressure: a model of arteries exposed to hypertension*, *Hypertension*, 1995. **26**: 38–43.
- Dorrington, K.L., McCrum, N.G., *Elastin as a rubber*. *Biopolymers* 1977. **16**: p. 1201-1222.
- Driessen, N.J., Bouten, C.V., Baaijens, F.P., *A structural constitutive model for collagenous cardiovascular tissues incorporating the angular fiber distribution*. *J Biomech Eng*, 2005. **127**: 494–503.
- 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.
- 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.
- 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.
- Fan, P.Y. and S.J. Schwab, *Vascular access: concepts for the 1990s*. *J Am Soc Nephrol*, 1992. **3**(1): p. 1-11.
- Fanning, J.C., Yates, N.G., Cleary, E.G. , *Elastin-associated microfibrils in aorta: Species differences in large animals*. *Micron* 1981. **12** : p. 339.
- Feldman, S.A. and S. Glagov, *Transmedial collagen and elastin gradients in human aortas: reversal with age*. *Atherosclerosis*, 1971. **13**(3): p. 385-94.
- Feldman, H.I., et al., *Hemodialysis vascular access morbidity in the United States*. *Kidney Int*, 1993. **43**(5): p. 1091-6.
- Feldman, H.I., S. Kobrin, and A. Wasserstein, *Hemodialysis vascular access morbidity*. *J Am Soc Nephrol*, 1996. **7**(4): p. 523-35.
- 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.
- Fillinger, M.F., Reinitz, E.R., Schwartz, R.A., et al., *Beneficial effects of banding on venous intimal-medial hyperplasia in arteriovenous loop grafts*, *Am J Surg*, 1989. **158**: 87–94.
- Fillinger, M.F., Kerns, D.B., Bruch D., et al., *Does the end-to-end venous anastomosis offer a functional advantage over the end-to-side venous anastomosis in high-output arteriovenous grafts?*, *J Vasc Surg*, 1990a. **12**: 676–688.

- Fillinger, M.F., Reinitz, E.R., Schwartz, R.A., et al., *Graft geometry and venous intimal-medial hyperplasia in arteriovenous loop grafts*, J Vasc Surg, 1990b. **11**: 556–566.
- Fonck, E., Prod'hom, G., Roy, S. et al., *Effect of elastin degradation on carotid wall mechanics as assessed by a constituentbased biomechanical model*, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. **292**: H2754–H2763.
- Fridez, P., et al., *Short-Term biomechanical adaptation of the rat carotid to acute hypertension: contribution of smooth muscle*. Ann Biomed Eng, 2001a. **29**(1): p. 26-34.
- 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, 2001b. **280**(6): p. H2752-60.
- Fridez, P., Zullinger, M., Bobard, F. et al., *Geometrical, functional, and histomorphometric adaptation of rat carotid artery in induced hypertension*, J Biomech, 2003. **36**: 671–680.
- 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.
- Fung, Y.C., Fronek, K., Patitucci, P., *Pseudoelasticity of arteries and the choice of its mathematical expression*. Am J Physiol, 1979. **237**: H620–H631.
- Fung, Y.C., *Biomechanics: motion, flow, stress, growth*. Biomechanics, 1990.
- Fung, Y.C., *What are the residual stresses doing in our blood vessels?* Ann Biomed, 1991. **19**: p. 237-49.
- Fung, Y.C. *Biomechanics: mechanical properties of living tissues*. Springer, New York, 1993.
- Garcia, S.R., et al., *Myogenic tone in coronary arteries from spontaneously hypertensive rats*. J Vasc Res, 1997. **34**(2): p. 109-16.
- 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.
- 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.
- Gillissen, 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.
- Girerd, X., Mourad, J.J., Copie, X. et al., *Noninvasive detection of an increased vascular mass in untreated hypertensive patients*, Am J Hypertens, 1994. **7**: 1076–1094.
- 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.
- Gleason, R.L., Dye, W.W., Wilson, E., et al., *Quantification of the mechanical behavior of carotid arteries from wild-type, dystrophin-deficient, and sarcoglycan-d knockout mice*. J Biomech, 2008. **41**: 3213–3218.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Guzman, R.J., K. Abe and C.K. Zarins, *Flow-induced arterial enlargement is inhibited by suppression of nitric oxide synthase activity in vivo*, Surgery, 1997. **122**: 273–280.
- 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.
- Han, H.C., Zhao, L., Huang, M. et al., *Postsurgical changes of the opening angle of canine autogenous vein graft*, J Biomech Eng, 1998. **120**: 211–216.
- Hansen, L., Wan, W., Gleason, R.L., *Microstructurally motivated constitutive modeling of mouse arteries cultured under altered axial stretch*. J Biomech Eng, 2009. **131**: 101015.
- Harley, R., et al., *Phonons and the elastic moduli of collagen and muscle*. Nature, 1977. **267**(5608): p. 285-7.
- Haruguchi, H. and S. Teraoka, *Intimal hyperplasia and hemodynamic factors in arterial bypass and arteriovenous grafts: a review*, J Artif Organs, 2003. **6**: 227–235
- Hayashi, K., K. Mori and H. Miyazaki, *Biomechanical response of femoral vein to chronic elevation of blood pressure in rabbits*, Am J Physiol Heart Circ, 2003. **284**: H511–H518.
- Hayashi, K., Matsumoto T., *Biomechanical Response of Aortic Wall to Hypertension in the Rat* p. 231-239.
- Hayashi, K. and T. Sugimoto, *Biomechanical response of arterial wall to DOCA-salt hypertension in growing and middleaged rats*, J Biomech, 2007. **40**: 1583–1593.
- Heinbockel, J.H., *Introduction to Tensor Calculus and Continuum Mechanics*. Trafford Publishing, December 2001.
- Himmelfarb, J. and T. Saad, *Hemodialysis vascular access: emerging concepts*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 1996. **5**(6): p. 485-91.
- Hoeve, C.J., Flory, P.J., *The elastic properties of elastin*. J Am Chem Soc, 1958. **80**: p. 6253.
- Hofstra, L., Bergmans, D.C., Leunissen, K.M., 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**: 1625–1633.

- Holzapfel, G.A., Gasser, C.T., Ogden, R.W., *A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models*. J Elast, 2000. **61**: 1–48.
- Holzapfel, G.A., Ogden, R.W., *Constitutive modelling of arteries*. Proc R Soc A, 2010. **466**: 1551–1597.
- Hudetz, A.G., *Incremental elastic modulus for orthotropic incompressible arteries*, J Biomech, 1979. **12**: 651–655.
- Humphrey, J.D., *Mechanics of the arterial wall: review and directions*. Crit Rev Biomed Eng, 1995. **23**: 1–162.
- Humphrey, J.D., *An evaluation of pseudoelastic descriptors used in arterial mechanics*. J Biomech Eng, 1999. **121**: 259–262.
- Humphrey, J.D., *Cardiovascular Solid Mechanics: Cells, Tissues, and Organs*, Springer-Verlag, New York, 2002.
- 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.
- 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.
- 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.
- Junqueira, L.C., Carneiro, J., *Basic Histology Text and Atlas*. 2005 (11th edition: MC Graw-Hill).
- Kamiya, A. and T. Togawa, *Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery*, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1980. **239**: H14–H21.
- Kanterman, R.Y., Vesely, T.M., Pilgram, T.K. et al., *Dialysis access grafts: anatomic location of venous stenosis and results of angioplasty*, Radiology, 1995. **195**: 135–139.
- Kassab, G.S., Gregersen, H., Nielsen, S.L. et al., *Remodelling of the left anterior descending artery in a porcine model of supravalvular aortic stenosis*, J Hypertens, 2002. **20**: 2429–2437.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- Kovalik, E.C., Schwab, S.J. , *Can Venous Stenosis Be Prevented?* Seminars in Dialysis, 1999. **12**(3): p. 144-145.
- Koyama, H., et al., *Fibrillar collagen inhibits arterial smooth muscle proliferation through regulation of Cdk2 inhibitors.* Cell, 1996. **87**(6): p. 1069-78.
- Kritharis, E.P., Kakisis, J.D., Gianini, A.T., et al., *Biomechanical, morphological and zero-stress state characterization of jugular vein remodeling in arteriovenous fistulas for aimodialysis.* Biorheology, 2011. **578**: 297-319.
- 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.
- Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th edition.* Elsevier Saunders, 2005.
- 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.
- Lacolley, P., et al., *Aortic distensibility and structural changes in sinoaortic-denervated rats.* Hypertension, 1995. **26**(2): p. 337-40.
- 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.
- 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.
- 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.
- Li, L., et al., *Neointimal hyperplasia associated with synthetic hemodialysis grafts.* Kidney Int, 2008. **74**(10): p. 1247-61.
- Libby, P. and R.T. Lee, *Matrix matters.* Circulation, 2000a. **102**(16): p. 1874-6.
- Libby, P., *Changing concepts of atherogenesis.* J Intern Med, 2000b. **247**(3): p. 349-58.
- Liu, S.Q. and Y.C. Fung, *Relationship between hypertension, hypertrophy, and opening angle of zero stress state of arteries following aortic constriction,* J Biomech Eng, 1989. **111**: 325–335.
- Liu, J., et al., *Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. **24**(8): p. 1359-66.
- Longest, P.W. and C. Kleinstreuer, *Computational haemodynamics analysis and comparison study of arterio-venous grafts,* J Med En Technol, 2000. **24**: 102–110.
- Loth, F., P.F. Fischer and H.S. Bassiouny, *Blood flow in end-to-side anastomoses,* Annu Rev Fluid Mech, 2008. **40**: 367–393.

- Lu, X., Zhao, J.B., Wang, G.R., et al., *Remodeling of the zero-stress state of femoral arteries in response to flow overload*, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001. **280**: H1547–H1559.
- 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.
- Manos, T.A., Sokolis, D.P., Giagini, A.T. et al., *Local hemodynamics and intimal hyperplasia at the venous side of a porcine arteriovenous shunt*, IEEE Trans Inf Technol Biomed, 2010. **14**: 681–690.
- 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.
- Masuda, H., Zhuang, Y.J., Singh, T.M. et al., *Adaptive remodeling of internal elastic lamina and endothelial lining during flow-induced arterial enlargement*, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. **19**: 2298–2307.
- Matsumoto, T. and K. Hayashi, *Mechanical and dimensional adaptation of rat aorta to hypertension*, J Biomech Eng, 1994. **116**: 278–283.
- Matsumoto, T. and K. Hayashi, *Stress and strain distribution in hypertensive and normotensive rat aorta considering residual strain*, J Biomech Eng, 1996a. **118**: 62–73.
- Matsumoto, T., M. Tsuchida, and M. Sato, (2) *Change in intramural strain distribution in rat aorta due to smooth muscle contraction and relaxation*. Am J Physiol, 1996b. **271**(4 Pt 2): p. H1711-6.
- Milesi, V., Rebolledo, A., Paredes, F.A. et al., *Mechanical properties of human saphenous veins from normotensive and hypertensive patients*, Ann Thorac Surg, 1998. **66**: 455–461.
- Monos, E. and J. Csengody, *Does hemodynamic adaptation take place in the vein grafted into an artery?*, Pflügers Arch, 1980. **384**: 177–182.
- Monos E., Contney S.J., A.W. Cowley Jr. and W.J. Stekiel, *Effect of long-term tilt on mechanical and electrical properties of rat saphenous vein*, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1989. **256**: H1185–H1191.
- Monos, E., M. Lorant and E. Feher, *Influence of long-term experimental orthostatic body position on innervation density in extremity vessels*, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001. **281**: H1606–H1612.
- 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.
- Nestler, F.H., et al., *Flexibility of collagen determined from dilute solution viscoelastic measurements*. Biopolymers, 1983. **22**(7): p. 1747-58.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- Osol, G., *Mechanotransduction by vascular smooth muscle*. *J Vasc Res*, 1995. **32**(5): p. 275-92.
- Pisoni, R.L., Young, E.W., Dykstra, D.M. et al., *Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS*, *Kidney Int*, 2002. **61**: 305-316.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rachev, A., *A model of arterial adaptation to alterations in blood flow*. *Journal of Elasticity*, 2000. **61**: p. 83-111.
- Rachev, A. and S.E. Greenwald, *Residual strains in conduit arteries*. *J Biomech*, 2003. **36**(5): p. 661-70.
- Reneman, R.S., et al., *Age-related changes in carotid artery wall properties in men*. *Ultrasound Med Biol*, 1986. **12**(6): p. 465-71.
- Rezakhaniha, R. and N. Stergiopoulos, *A structural model of the venous wall considering elastin anisotropy*, *J Biomech Eng*, 2008. **130**: 031017.
- 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.
- Robert, L., *Cell-elastin interaction and signaling*. *Pathol Biol (Paris)*, 2005. **53**(7): p. 399-404.
- 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.
- Ross, R., *The elastic fiber: a review*. *J Histochem Cytochem* 1973. **21**: p. 199-208.

- Ross, M.H., Pawlina, W., *Histology: A text and Atlas with Corrected Cell and Molecular Biology, 5th edition*. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- Rotmans, J.I., Velema, E., Verhagen, H.J. et al., *Rapid, arteriovenous graft failure due to intimal hyperplasia: a porcine, bilateral, carotid arteriovenous graft model*, J Surg Res, 2003. **113**: 161–171.
- Rotmans, J.I., Velema, E., Verhagen, H.J. et al., *Matrix metalloproteinase inhibition reduces intimal hyperplasia in a porcine arteriovenous-graft model*, J Vasc Surg, 2004. **39**: 432–439.
- 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**: 1112–1127.
- Rutherford, *Vascular Surgery, 6th ed.* Elsevier Inc. 2005. **Chapter 11**: p. 149.
- 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.
- 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.
- Schwab, S.J., et al., *Prevention of hemodialysis fistula thrombosis. Early detection of venous stenoses*. Kidney Int, 1989. **36**(4): p. 707-11.
- Schwab, A.J., Harrington, J.T., Singh, A., *Vascular access for hemodialysis*. Kidney Int, 1999. **55**: p. 2078-2090.
- 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.
- Schubert, R. and M.J. Mulvany, *The myogenic response: established facts and attractive hypotheses*. Clin Sci (Lond), 1999. **96**(4): p. 313-26.
- Shu, M.C. and H. Hwang, *Haemodynamics of angioaccess venous anastomoses*, J Biomed Eng, 1991. **13**: 103–112.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sokolis, D.P., Kefaloyannis, E.M., Kouloukoussa, M. et al., *A structural basis for the aortic stress-strain relation in uniaxial tension*. J Biomech, 2006. **39**: 1651–1662.
- Sokolis, D.P., *Passive mechanical properties and structure of the aorta: segmental analysis*, Acta Physiol, 2007. **190**: 277–289.

- Sokolis, D.P., *Passive mechanical properties and constitutive modeling of blood vessels in relation to microstructure*. Med Biol Eng Comput, 2008. **46**: 1187–1199.
- Sokolis, D.P., *A passive strain-energy function for elastic and muscular arteries: correlation of material parameters with histological data*. Med Biol Eng Comput, 2010. **48**: 507–518.
- Sokolis, D.P., Sassani, S., Kritharis, E.P., Tsangaris, S., *Differential histomechanical response of carotid artery in relation to species and region: mathematical description accounting for elastin and collagen anisotropy*. Med Biol Eng Comput, 2011. **784**.
- 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.
- 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.
- 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.
- Stavropoulou, E., Dafalias, Y.F., Sokolis, D.P., *Biomechanical and histological characteristics of passive esophagus Experimental investigation and comparative constitutive modeling*. J Biomech, 2009. **42**: 2654–2663.
- 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.
- Szentivanyi, M. Jr., Nadasy, G.L., Toth, M. et al., *Biomechanics of the saphenous artery and vein in spontaneous hypertension in rats*, Pathophysiology, 1998. **4**: 295–302.
- Taber, L.A., *A model for aortic growth based on fluid shear and fiber stresses*. J Biomech Eng, 1998. **120**(3): p. 348-54.
- Takamizawa, K., Hayashi, K., *Strain energy density function and uniform strain hypothesis for arterial mechanics*. J Biomech, 1987. **20**:7–17.
- Takamizawa, K., Hayashi, K., *Uniform strain hypothesis and thin-walled theory in arterial mechanics*. Biorheology, 1988. **25**: 555–565.
- Thyberg, J., *Differentiated properties and proliferation of arterial smooth muscle cells in culture*. Int Rev Cytol, 1996. **169**: p. 183-265.
- Thyberg, J., *Phenotypic modulation of smooth muscle cells during formation of neointimal thickenings following vascular injury*. Histol Histopathol, 1998. **13**(3): p. 871-91.
- Tong, P., Fung, Y.C., *The stress–strain relationship for skin*. J Biomech, 1976. **9**:649–657.

- *UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM: 1997 USRDS Annual Report. Ann Arbor, University of Michigan. 1997.*
- *UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM: Annual Report. United States Renal Data System, Ann Arbor 1999.*
- *UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM: 2000 USRDS Annual Report. Minneapolis, United States Renal Data System. 2000.*
- Vito, R.P., Dixon, S.A., *Blood vessel constitutive models 1995–2002. Ann Rev Biomed Eng, 2003. 5:413–439.*
- 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.*
- Weizsäcker, H.W., Holzapfel, G.A., Desch, G.W. et al., *Strain energy density function for arteries from different topographical sites. Biomed Technol, 1995. 2:139–141.*
- Wesley, R.L.R., Vaishnav, R.N., Fuchs, J.C.A., et al., *Static linear and nonlinear elastic properties of normal and arterialized venous tissue in dog and man, Circ Res, 1975. 37: 509–520.*
- 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.*
- Wicker, B.K., Hutchens, H.P., Wu, Q., Yeh, A.T., Humphrey, J.D., *Normal basilar artery structure and biaxial mechanical behavior. Comput Methods Biomech Biomed Eng, 2008. 11:539–551.*
- Windus, D.W., *Permanent vascular access: a nephrologist's view. Am J Kidney Dis, 1993. 21(5): p. 457-71.*
- Xie, J.P., Liu, S.Q., R.F. Yang and Y.C. Fung, *The zero-stress state of rat vena cava and veins, J Biomech Eng, 1991. 113: 36–41.*
- 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, 2006a. 128(3): p. 409-18.*
- Yang, W., et al., *3D Mechanical properties of the layered esophagus: experiment and constitutive model. J Biomech Eng, 2006b. 128(6): p. 899-908.*
- 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.*
- Zulliger, M.A., Fridez, P., Hayashi, K. et al., *A strain energy function for arteries accounting for wall composition and structure. J Biomech, 2004. 37: 989–1000.*
- Τσαγγάρης Σωκράτης, *Βιορευστομηχανική και Βιοϊατρική Τεχνολογία, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα 2004.*
- www.coryi.org.