

ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΠΡΟΓΥΜΝΑΣΗ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΣΤΗΝ ΙΣΧΑΙΜΙΑ: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ

Ελένη Μόκα, Αναισθησιολόγος
Ιδιωτικό Νοσοκομείο Creta InterClinic

Η **Ισχαιμική Προγύμναση / Ισχαιμική Προετοιμασία (Ischaemic Preconditioning – IP)** ενός ιστού ή οργάνου αποτελεί διαδικασία ενδογενούς κυτταρικής προστασίας, κατά την οποία το μικρής διάρκειας, σχεδόν «θανατηφόρο», ισχαιμικό stress αυξάνει την ιστική αντοχή σε επακόλουθη δυνητικά βλάβη από παρατεταμένη ισχαιμία. Στη διαδικασία αυτή εντάσσονται κυτταροπροστατευτικοί μηχανισμοί με άμεσες – πρώιμες και αργότερες – όψιμες επιδράσεις (**Acute / Rapid – Delayed IP**), που όμως αποτρέπουν να προκληθεί αφενός συσσωρευμένη εξάντληση των υψηλής ενέργειας φωσφορικών συμπλεγμάτων, αφετέρου απώλεια της κυτταρικής λειτουργίας.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι αν ακολουθηθεί **Επαναιμάτωση μετά από Ισχαιμία**, τότε η προκαλούμενη ιστική βλάβη ίσως είναι μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή που προκαλείται αμιγώς από την ίδια την ιστική ισχαιμία (**Ischaemic Reperfusion Injury – IR**). Ουσιαστικά, όταν αναφερόμαστε στην ισχαιμική προγύμναση ενός οργάνου ή ιστού περιγράφουμε την προστατευτική δράση που ασκούν σε αυτό μικρές περιόδους ισχαιμίας πριν την έκθεσή του σε ισχαιμία με μεγαλύτερη διάρκεια. Το άμεσο IP οδηγεί σε ανοχή στην ισχαιμία από λεπτά ως ώρες μετά την εφαρμογή του, ενώ το αργότερο IP απαιτεί ημέρες πριν προστατευτική του επίδραση με αυξημένη ανοχή στην ισχαιμία. Και ενώ το φαινόμενο αυτό περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Murray CE και συν το 1986 για το μυοκάρδιο, εντούτοις σήμερα υπάρχουν ενδείξεις ότι αντίστοιχο φαινόμενο παρατηρείται και σε άλλους ιστούς ή όργανα μεταξύ των οποίων ο εγκέφαλος και ο νωτιαίος μυελός.

Από τη στιγμή εκείνη που η αορτή αποκλείστηκε για την πραγματοποίηση επεμβάσεων επιδιόρθωσης ανευρύσματος, η παράλυση των κάτω άκρων αποτελεί πιθανή και ιδιαίτερα «τρομακτική» επιπλοκή. Η παραπληγία αποτελεί σοβαρή, συνήθως μη αναστρέψιμη επιπλοκή επεμβάσεων κατιούσας θωρακικής και θωρακοκοιλιακής αορτής, προκαλούμενη από ισχαιμική βλάβη του νωτιαίου μυελού (NM), στην προσπάθεια χειρουργικής επιδιόρθωσης ανευρύσματος. Η συχνότητα εμφάνισης παραπάρησης ή παραπληγίας στις προαναφερθείσες επεμβάσεις είναι αρκετές φορές απρόβλεπτη και κυμαίνεται από 0.25% (εκλεκτικές επεμβάσεις υπονεφρικού ανευρύσματος κοιλιακής αορτής) έως και 48% σε εκτεταμένα υψηλού κινδύνου ανευρύσματα θωρακοκοιλιακής αορτής τύπου II κατά Crawford. Ο κίνδυνος εμφάνισης νευρολογικής βλάβης μόνιμης ή παροδικής είναι επίσης πολύ υψηλός σε ασθενείς που προσέρχονται με ρήξη ανευρύσματος είτε στην κοιλιακή αορτή (2.5%), είτε στην κατιούσα θωρακική και τη θωρακοκοιλιακή αορτή (18% και 22 – 26% αντίστοιχα). Γίνεται αντιληπτό λοιπόν γιατί ίσως σε κανένα άλλο σύστημα η ιστική προστασία να μην είναι τόσο κρίσιμη σημασίας όσο στο νευρικό σύστημα, αφού η δυσλειτουργία του ΚΝΣ και η βλάβη του NM αποτελούν σοβαρή αιτία αυξημένης θνητότητας και νοσηρότητας περιεγχειρητικά.

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση παραπληγίας σχετίζονται με ανατομικές ιδιαιτερότητες του ασθενούς, το είδος της αναισθητικής φροντίδας που εφαρμόζεται διεγχειρητικά και τη χειρουργική τεχνική που επιλέγεται. Ιδιαίτερη σημασία διαδραματίζουν ο χρόνος αποκλεισμού της αορτής, ο χρόνος ισχαιμίας στις μεσοπλευρίες αρτηρίες και το οίδημα εξαιτίας της μεταίσχαιμικής υπεραϊμίας. Ο κίνδυνος για την εμφάνιση νευρολογικής βλάβης καθορίζεται από την αλληλεπίδραση τεσσάρων ανεξάρτητων μηχανισμών που περιγράφονται ως εξής: α) ελάττωση χορήγησης στεροειδών, δισμουτάσης του υπεροξειδίου και αποκλειστών διαύλων ασβεστίου, εφαρμογή προκλητών δυναμικών κα). Παρ' όλες τις προσπάθειες όμως καμία μέθοδος δεν αποδείχθηκε απόλυτα ασφαλής και αποτελεσματική στην πρόληψη εμφάνισης παραπληγίας, έστω και αν τα ποσοστά εμφάνισης αυτής της επιπλοκής έχουν μειωθεί αρκετά.

Πολλαπλοί χειρισμοί έχουν προταθεί στην προσπάθεια ελαχιστοποίησης του κινδύνου από ισχαιμία του NM σε τέτοιες επεμβάσεις θωρακοκοιλιακών ανευρύσματος, με δυστυχώς αμφιλεγόμενα μέχρι σήμερα αποτελέσματα (παροχέτευση ENY, συστηματική και περιοχική υποθερμία, χρήση CPB, αναστολέσεις κρίσιμων μεσοπλευριών αγγείων, περιφερική αιμάτωση αορτής, υπαραχνοειδής παπαβερίνη, συστηματική χορήγηση στεροειδών, δισμουτάσης του υπεροξειδίου και αποκλειστών διαύλων ασβεστίου, εφαρμογή προκλητών δυναμικών κα). Παρ' όλες τις προσπάθειες όμως καμία μέθοδος δεν αποδείχθηκε απόλυτα ασφαλής και αποτελεσματική στην πρόληψη εμφάνισης παραπληγίας, έστω και αν τα ποσοστά εμφάνισης αυτής της επιπλοκής έχουν μειωθεί αρκετά.

Ανάμεσα σε όλους αυτούς τους χειρισμούς, έχει περιγραφεί, σε πειραματικό επίπεδο, ότι το IP δυνητικά μπορεί να έχει προστατευτική επίδραση σε μεγάλης διάρκειας περιόδους ισχαιμίας του νευρικού ιστού. Με αυτό το μηχανισμό, αυξάνεται η ιστική αντίσταση έναντι της προκαλούμενης βλάβης από επαναιμάτωση, υπάρχει μεγαλύτερη κυτταρική προστασία σε περιόδους χαμηλής παροχής οξυγονωμένου αίματος, συντίθενται νευροπροστατευτικές και αντιαποπτωτικές πρωτεΐνες, μειώνεται η έκταση κυτταρικής νέκρωσης ή απόπτωσης και επαναπρογραμματίζεται η ιστική απάντηση στο ερέθισμα της ισχαιμίας, με τη μορφή ενός είδους **κυτταρικής αδρανοποίησης – χειμέριας νάρκης** και ελάττωση μεταβολικών αναγκών (**hibernation**). Τελικά η προσθήκη του IP στις νευροπροστατευτικές στρατηγικές που εφαρμόζονται ίσως να αποτελεί σημαντικό βήμα στην προσπάθεια αποφυγής ισχαιμίας του NM σε επεμβάσεις θωρακικής και κοιλιακής αορτής, αλλά και σε επεμβάσεις ΣΣ που ενοχοποιούνται ως ένα βαθμό για εμφάνιση μόνιμης βλάβης του NM.

Η νευρωνική βλάβη του NM κατά τον αποκλεισμό της αορτής σχετίζεται με τη διακοπή της αιματικής ροής σε αυτόν (ελάττωση O₂ και θρεπτικών συστατικών) και την εκκίνηση δευτερευόντων μηχανισμών (ελεύθερες ρίζες O₂, υπεροξειδωσή λιπιδίων). Διατήρηση της αιματικής ροής σε τέτοια περίπτωση και πρόληψη / αποφυγή του δευτερογενούς νευροτοξικού καταρράκτη αντιδράσεων είναι απαραίτητη για να προστατευτεί ο NM από τη βλαπτική επίδραση της ισχαιμίας. Η κυτταροπροστατευτική επίδραση του IP αποδίδεται στην ενεργοποίηση των ενδοκυττάρων κινασών, των υποδοχέων αδενωσίνης A1 και των ειδικών διαύλων K⁺ (K_{ATP}) με επακόλουθη φωσφορυλίωση ενδοκυττάρων διαβιβαστών, στην τροποποίηση της φλεγμονώδους απάντησης μετά την ισχαιμία και στην επίδραση στη συγκέντρωση των κατεχολαμινών και στην περιοχική αιματική ροή του NM (πρώιμο / άμεσο IP). Επίσης, αποδίδεται καθώς στη σύνθεση νέων πρωτεϊνών (π.χ. HSP 70) και αντιοξειδωτικών ενζύμων και στην τροποποιημένη γενετική έκφραση των προστατευτικών πρωτεϊνών που έχουν συνθεθεί (αργότερο IP).

Η προστασία που παρέχεται στο NM από το IP φαίνεται ότι εξαρτάται από τη διάρκεια της ισχαιμικής προγύμνασης, το χρονικό παράθυρο μεταξύ προγύμνασης και επακόλουθης ισχαιμίας μεγαλύτερης διάρκειας, τη συχνότητα εφαρμογής επεισοδίων ισχαιμικής προγύμνασης και το χρόνο ανάνηψης μετά την ισχαιμία παρατεταμένης διάρκειας. Το IP προστατεύει το νευρικό ιστό από την πιθανή βλάβη του νευροδιαβιβαστικού συστήματος, αλλά ελαττώνει και την έκταση νέκρωσης νευρικών κυττάρων. Παρατεταμένη αλλά ήπια υποάρδευση και αναστρέψιμο οξειδωτικό stress των νευρώνων του ιπποκάμπου προκαλούν ανοχή σε επακόλουθο δυνητικά θανατηφόρο ισχαιμία. Εντούτοις, ακόμα και ένα βραχύ μη θανατηφόρο ισχαιμικό επεισόδιο, που επαναλαμβάνεται σε μικρά χρονικά διαστήματα πριν από ένα μεγάλο επεισόδιο ισχαιμίας, μπορεί να προκαλέσει σοβαρή νευρωνική βλάβη. Φαίνεται ότι το IP για να εξασκήσει νευροπροστατευτική δράση, πρέπει να περιλαμβάνει χρόνο επαναιμάτωσης μεταξύ μη θανατηφόρου και δυνητικά θανατηφόρου ισχαιμίας μεγαλύτερο από 1 – 2 ημέρες, όχι όμως πάνω από 14 ημέρες. Ένα τόσο ευρύ χρονικό παράθυρο υποδεικνύει ότι πιθανόν περισσότεροι από έναν μηχανισμοί ευθύνονται για την προστατευτική δράση που ασκεί η ισχαιμική προγύμναση σε επίπεδο ΚΝΣ.

Πράγματι, οι Matsuyama και συν (1997) και οι Munyao και συν (1998) εφάρμοσαν σε πειραματικό επίπεδο σε σκύλους και ποντίκια IP για πρόληψη βλάβης NM σε επεμβάσεις αορτής. Η διάρκεια της ισχαιμίας κατά το IP (αποκλεισμός αορτής) ήταν 20 και 12.5 min αντίστοιχα και ο χρόνος επαναιμάτωσης (12h ή 48h), πριν την εφαρμογή ισχαιμίας για άλλα 60 ή 30 min, με επακόλουθο χρόνο επαναιμάτωσης – ανάνηψης 24 – 48 h. Τα αποτελέσματα ήταν ευεργετικά όσον αφορά τη προστατευτική δράση που ασκούσε το IP με μεγάλο χρόνο επαναιμάτωσης στη δυνητικά προκαλούμενη βλάβη του NM από τη μετέπειτα μη αναστρέψιμη ισχαιμία και επαναιμάτωση, ενώ βρέθηκαν αυξημένα τα επίπεδα **πρωτεΐνης HSP (Heat Shock Protein)** κατά την ανοσοιστοχημική μελέτη του NM όλων των πειραματοζώων που υπέστησαν IP και αυτών που δεν υπέστησαν παραπληγία παρά τον αποκλεισμό της αορτής. Πειραματικές μελέτες από τον Kitagawa και συν καταλήγουν ότι σε επίπεδο λειτουργίας εγκέφαλου, IP με μικρότερα ενδιάμεσα χρονικά διαστήματα επαναιμάτωσης (10 min – 6 h) παρέχουν εξίσου ικανοποιητική νευροπροστασία επιτρέποντας

«ανάνηψη» αυτού χωρίς μορφολογικά εμφανή βλάβη μετά από επακόλουθη περίοδο «θανατηφόρου» ισχαιμίας (**Ανοχή στην Ισχαιμία – Ischaemic Tolerance**). Ο μηχανισμός απόκτησης ανοχής στην ισχαιμία δεν είναι γνωστός, παρόλο που η απάντηση στο stress έχει προταθεί ως αιτία. Ως απάντηση στο stress της ισχαιμίας του NM αυξάνεται η σύνθεση πρωτεϊνών HSP 70 (συνήθως 4h μετά το ισχαιμικό ερέθισμα), οι οποίες συμβάλλουν στην ανοχή στην ισχαιμία, σταθεροποιώντας την κυτταρική μεμβράνη των νευρώνων και διευκολύνοντας την αποδόμηση των μη αναστρέψιμα κατεστραμμένων πρωτεϊνών από την ισχαιμία του NM. Επιπρόσθετα, οι πρωτεΐνες αυτές περιορίζουν την απελευθέρωση κατεχολαμινών και επιταχύνουν την έκκριση ταυρίνης και αδενosίνης.

Αντίθετα, η ομάδα των Zvara DA και συν, καταλήγει ότι σε ποντίκια, ένα επεισόδιο IP διάρκειας 3 min με χρόνο επαναιμάτωσης μόνο 30 min πριν από αποκλεισμό αορτής για 12 min, ελαττώνει το ποσοστό της εμφανιζόμενης νευρολογικής βλάβης 24 και 48 h μετά, εκτιμώμενης τόσο κλινικά όσο και ιστολογικά. Σε παρόμοια αποτελέσματα καταλήγουν οι Kakimoto M και συν σε πειραματικό μοντέλο ισχαιμίας NM σε κουνέλια. Σύμφωνα με αυτούς, αποκλεισμός αορτής για 5 min πριν τον αποκλεισμό αυτής για 17 min, με 30 min χρόνο επαναιμάτωσης, προστατεύει το NM από ενδεχόμενη νευρωνική βλάβη, με τη διαφορά όμως ότι η προστασία διαρκεί μόνο 24h και όχι ως και 7 ημέρες μετά, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η προστατευτική επίδραση του IP είναι παροδική. Το συμπέρασμά τους συμβαδίζει με αυτό των Sirin BH και συν, οι οποίοι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το άμεσο IP δυναμικά μπορεί να προστατέψει το NM από επακόλουθη ισχαιμική βλάβη μέχρι και 3 ημέρες μετά την εφαρμογή του. Ουσιαστικά, η άμεση ισχαιμική προγύμναση μπορεί να καθυστερήσει αλλά όχι να προλάβει βλάβη του NM μετά από επακόλουθη ισχαιμία. Παρόλο που η προστατευτική δράση της ισχαιμικής προετοιμασίας δεν είναι μόνιμη, εντούτοις είναι ευεργετική γιατί μπορεί να παρατείνει το θεραπευτικό παράθυρο μετά την ισχαιμική βλάβη. Για το λόγο αυτό, η ομάδα των Basaran και συν καταλήγουν ότι υπερθερμικό IP διάρκειας 5 min με χρόνο επαναιμάτωσης 30 min πριν από ισχαιμία για 45 min, παρέχει νευροπροστασία για 48 ώρες. Πιθανόν να υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ πρώιμης / άμεσης προστασίας από την ισχαιμική προγύμναση και απώτερης από την απελευθέρωση πρωτεϊνών HSP. Έτσι, άμεση μόνο ισχαιμική προγύμναση του NM, ίσως δεν παρέχει τον απαιτούμενο χρόνο για έκφραση των παραπάνω πρωτεϊνών, που, όπως προαναφέρθηκε, ασκούν νευροπροστατευτική δράση, σταθεροποιώντας την κυτταρική μεμβράνη και καθυστερώντας τις διαδικασίες απόπτωσης και νέκρωσης.

Ισχαιμική βλάβη NM προκαλεί συσσώρευση κατεχολαμινών, αγγειόσπασμο και νέκρωση με επακόλουθο ελάττωση της περιοχικής αιματικής ροής αυτού (regional SC Blood Flow – rSCBF). Πρόσφατες πειραματικές μελέτες σε κουνέλια (Fan T και συν) κατέληξαν ότι μετά από IP διάρκειας 5 min που εφαρμόστηκε μια – δυο φορές, με ενδιάμεση επαναιμάτωση για 20 min, η περιοχική αιματική ροή του NM αυξήθηκε και διατηρήθηκε σε επακόλουθη μη αναστρέψιμη ισχαιμία αυτού, αυξάνοντας την ανοχή του στο ισχαιμικό stress και διατηρώντας τη λειτουργικότητά του, γεγονός που επιβεβαιώθηκε με εφαρμογή προκλητών δυναμικών. Παράλληλα, οι ίδιοι μελετητές καταλήγουν ότι η ισχαιμική προγύμναση τελικά οδήγησε σε ελαττωμένη απελευθέρωση νορεπινεφρίνης και 5 – HT, συμβάλλοντας έτσι στην πρόληψη βλάβης NM, αφού οι προαναφερθείσες ουσίες ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για τον αγγειόσπασμο του NM. Μικρή εξάρτηση αποτελεί η αύξηση αρχικά της νορεπινεφρίνης κατά τη φάση της ισχαιμικής προγύμνασης, γεγονός που αιτιολογεί την μετέπειτα διατήρηση – αύξηση της περιοχικής αιματικής ροής στο NM. Αυτό γιατί οι κατεχολαμίνες και ιδιαίτερα η νορεπινεφρίνη διεγείρουν τους υποδοχείς της αδενosίνης A1 με αποτέλεσμα παραγωγή cAMP και κινητοποίηση όλων των ευεργετικών επιδράσεων του IP.

Παρά το γεγονός ότι πολλαπλές μελέτες αποδεικνύουν την ευεργετική επίδραση του IP στη μετέπειτα ισχαιμία του NM και στο μέγεθος της νευρωνικής βλάβης που αυτή προκαλεί, εντούτοις, υπάρχει ακόμα αμφιβολία για τη χρονική διάρκεια της ισχαιμικής προγύμνασης, προκειμένου να είναι όντως αποτελεσματική η προστασία που μπορεί να προσφέρει. Έτσι, σε πειραματικό επίπεδο σε μικρά ζώα, αναφέρεται ότι το προστατευτικό αποτέλεσμα του IP είναι εμφανές μετά από 3 min ισχαιμίας και 30 min επαναιμάτωσης (Zvara DA), 2 και 5 min ισχαιμίας και 48 min επαναιμάτωσης (Abraham SV), 5 min ισχαιμίας και 48 min επαναιμάτωσης (Isbir SC) και 10 min ισχαιμίας και 2 ημέρες επαναιμάτωσης (Sakurai M και συν). Όπως και να 'χει, η ισχαιμία πρέπει να εφαρμοστεί για τουλάχιστον 5 min προκειμένου να γίνουν εμφανή τα ευεργετικά αποτελέσματα της ισχαιμικής προγύμνασης. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από τα αποτελέσματα της μελέτης των de Haan και συν. Εδώ, 6 λεπτά ισχαιμικής προγύμνασης σε κουνέλια, 24 ώρες πριν την εφαρμογή αορτικού αποκλεισμού για 26 λεπτά, δε βελτίωσαν τη νευρολογική έκβαση ούτε περιορίσαν τις ιστολογικά ανιχνευόμενες βλάβες 24 και 48 ώρες μετά, παρόλο που τα επίπεδα της πρωτεΐνης HSP 70 αυξήθηκαν. Ακόμα περισσότερο, κατά την ομάδα των Yo QJ και συν, 4 επαναλαμβανόμενοι κύκλοι ισχαιμικής προγύμνασης 5 λεπτών με ενδιάμεση επαναιμάτωση 5 λεπτών πριν από ισχαιμία 45 λεπτών και μετέπειτα χρόνο ανάνηψης 7 ημερών, προλαμβάνει ή ελαττώνει την ισχαιμική βλάβη του NM σε πειραματικό μοντέλο με κουνέλια. Η επανάληψη των βραχέων επεισοδίων ισχαιμίας απελευθερώνει παράγοντες που επιδρούν στη διαπερατότητα και τη λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης των νευρώνων, ενώ υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ κυτταρικής καταστροφής και μεταβολών κατανομής και συγκέντρωσης ιχνοστοιχείων κατά την επαναιμάτωση. Ίσως η κατ' επανάληψη ισχαιμική προγύμναση μπορεί να σταθεροποιήσει τα επίπεδα αβεστίου, χαλκού, μαγνησίου και ψευδάργυρου και να προκαλέσει εξισορρόπηση τους στη φάση της επαναιμάτωσης, ενεργοποιώντας τους διαύλους K^{+}_{ATP} , γεγονός που εξηγεί τις ευεργετικές της επιδράσεις απώτερα.

Ιδιαίτερα, σε μεγάλα πειραματόζωα (χοίροι), που προσομοιάζουν περισσότερο στον ανθρώπινο οργανισμό, αποκλεισμός αορτής για 20 min και 35 min με ενδιάμεσο χρόνο επαναιμάτωσης 80 min, οδήγησε σε πρόληψη βλάβης NM ισχαιμικής αιτιολογίας, γεγονός που αποδεικνύονται κλινικά (νευρολογική εκτίμηση) 24, 48, 120 ώρες μετά την ισχαιμία, με την προϋπόθεση φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης (Τουμπούλης ΙΚ και συν). Οι παρατηρούμενες ιστολογικές αλλοιώσεις ήταν ανάλογες της εκτιμώμενης νευρολογικής κλίμακας, με περισσότερο σοβαρή αλλά και εκτεταμένη βλάβη της φαιάς ουσίας στα ζώα που εκδήλωσαν τη χειρότερη νευρολογική έκβαση. Εκτός όμως από την ευεργετική επίδραση του άμεσου IP, η ίδια ομάδα ερευνητών συγκρίνοντας το με το απώτερο IP, καταλήγει ότι η πρώιμη ισχαιμική προγύμναση ασκεί περισσότερο ευεργετικά αποτελέσματα σε σχέση με την απώτερη / «καθυστερημένη» (χρόνος επαναιμάτωσης: 48 h) σε πειραματικό μοντέλο ισχαιμίας NM σε χοίρους, μετά από τον υπερβολικά παρατεταμένο χρόνο αποκλεισμού της κατιούσας θωρακικής αορτής για 45 min.

Η **μνήμη (Memory)** είναι ίσως το μοναδικό χαρακτηριστικό στη διαδικασία IP που επιτρέπει στο όργανο που υποβάλλεται σε ισχαιμία – επαναιμάτωση προκαταβολικά να αποθηκεύσει και να μεταφέρει την πληροφορία της ισχαιμίας, οδηγώντας το έτσι να αντιδράσει διαφορετικά όταν εκτεθεί ξανά στην ίδια διαδικασία ισχαιμίας – επαναιμάτωσης. Η πληροφορία από το αρχικό επεισόδιο ισχαιμίας – επαναιμάτωσης φαίνεται ότι τελικά μεταφέρεται όχι μόνο στην περιοχή του ιστού η οποία υποβλήθηκε σε ισχαιμία, αλλά και σε παρακείμενες υγιείς ιστικές περιοχές του ίδιου οργάνου, καθώς και σε άλλα διαφορετικά όργανα του σώματος. Σε πειραματικό μοντέλο ισχαιμίας NM σε κουνέλια, η εφαρμογή άμεσου-απευθείας IP (5 λεπτά, μια φορά) με αποκλεισμό αορτής ή/και έμμεσου-εξ' αποστάσεως (remote) IP με αποκλεισμό αριστερής νεφρικής αρτηρίας (5 λεπτά, 2 φορές), αποτελεί αποτελεσματικό τρόπο στην ελαχιστοποίηση της ισχαιμικής βλάβης του NM από τον αποκλεισμό της αορτής για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (40 λεπτά). Το άμεσο IP αποδεικνύεται περισσότερο αποτελεσματικό, ενώ ο συνδυασμός των δύο μεθόδων δεν παρέχει μεγαλύτερη προστασία.

Τέλος, εκτός από την ισχαιμική προγύμναση φαίνεται ότι και η ισχαιμική μεταγύμναση ασκεί προστατευτικό ρόλο στην ελαχιστοποίηση της βλάβης από επαναιμάτωση μετά από ισχαιμία στο NM. Η ομάδα των Huang H και συν (2007), εφαρμόζοντας τρία βραχεία επεισόδια ισχαιμίας 3 λεπτών, 3 λεπτά μετά από αποκλεισμό αορτής για 30 λεπτά σε κουνέλια, με μεσοδιαστήματα επαναιμάτωσης 3 λεπτών, κατέληξαν ότι υπήρχε ευεργετική επίδραση τόσο κλινικά, όσο και ιστολογικά, αναφορικά με τις προκαλούμενες από την επαναιμάτωση νευρωνικές βλάβες, 24 και 48 ώρες μετά. Ο συνδυασμός ισχαιμικής προγύμνασης και μεταγύμνασης δεν πρόσθεσε περισσότερες ευεργετικές επιδράσεις, πιθανόν γιατί οι δύο μηχανισμοί περιλαμβάνουν αλληλοεπικαλυπτόμενα στοιχεία στις νευρωνικές και μεταβολικές οδούς διαβίβασής τους, γεγονός που έχει επιβεβαιωθεί για το μυοκάρδιο. Πιθανόν, ο τρόπος με τον οποίο ασκεί προστατευτική δράση η ισχαιμική μεταγύμναση να σχετίζεται με την ελάττωση παραγωγής ελευθέρων ριζών, παραγόμενων από O₂ (ROS – Reactive Oxygen Species) και κατ' επέκταση με ελάττωση της εκλούμενης φλεγμονώδους αντίδρασης.

Συμπερασματικά, η ισχαιμική προγύμναση του NM προστατεύει από τις βλαπτικές επιδράσεις του αποκλεισμού της αορτής, γεγονός που δυναμικά έχει εφαρμογή σε επεμβατικές θωρακικών και θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων. Πρόκειται για διφασικό φαινόμενο, που έχει καταγραφεί τόσο σε μικρά πειραματόζωα, όσο και σε μεγάλα θηλαστικά. Αν και πολλά υποσχόμενη μέθοδος νευροπροστασίας NM, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται προκειμένου να διασαφηνιστούν οι υποκείμενοι μηχανισμοί και να έχει εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη.

Βιβλιογραφία

1. Abraham SV, Swain JA, Forgash AJ, et al. Ischemic preconditioning protects against paraplegia after transient occlusion in the rat. *Ann Thorac Surg*, 2000; 69: 475 – 479.
2. Basaran M. Early ischemic preconditioning provides transient protection. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005; 129 (5): 1204.
3. Basaran M, Kafali E, Sayin O, et al. Heat stress increases the effectiveness of early ischemic preconditioning in spinal cord protection. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005; 28 (3): 467 – 472.
4. Carmel Jb, Kakinohana O, Mestrlil R, et al. Mediators of ischaemic preconditioning identified by microarray analysis of rat spinal cord. *Exp Neurol*, 2004; 185 (1): 81 – 96.
5. Chen J, Simon R. Ischemic tolerance in the brain. *Neurology*, 1997; 48 (2): 306 – 311.
6. Contreras ISB, Moreira LFP, Ballester G, et al. Immediate ischemic preconditioning based on somatosensory evoked potentials seems to prevent spinal cord injury following descending thoracic aorta cross – clamping. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005; 28 (2): 274 – 279.
7. Fan T, Wang CC, Wang FM, et al. Experimental study of the protection of ischemic preconditioning to spinal cord ischemia. *Surg Neurol*, 1999; 52 (3): 299 – 305.
8. Gurcun U, Discigil B, Boga M, et al. Is remote preconditioning as effective as direct ischemic preconditioning in preventing spinal cord injury? *Journal of Surgical Research*, 2006; 135 (2): 385 – 393.
9. de Haan P, Vanicky I, Jacobs MJHM, et al. Effect of ischemic pretreatment on heat shock protein 72, neurologic outcome and histopathologic outcome in a rabbit model of spinal cord ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 120 (3): 513 – 519.
10. Hawaleshka A, Jacobson E. Ischaemic preconditioning: mechanisms and potential clinical applications. *Can J Anaesth*, 1998; 45 (7): 670 – 682.
11. Huang H, Zhang L, Wang Y, et al. Effect of ischemic post – conditioning on spinal cord ischemic – reperfusion injury in rabbits. *Can J Anaesth*, 2007; 54 (1): 42 – 48.
12. Isbir CS, Koray AK, Kurtkaya O, et al. Ischemic preconditioning and nicotinamide in spinal cord protection in an experimental model of transient aortic occlusion. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003; 23 (6): 1028 – 1033.
13. Isbir CS, Koray AK. Reply to Toumpoulis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003; 24 (5): 853.
14. Kakimoto M, Kawaguchi M, Sakamoto T et al. Evaluation of Rapid Ischemic Preconditioning in a rabbit model of spinal cord ischaemia. *Anesthesiology*, 2003; 99 (5): 1112 – 1117.
15. Kawata M, Takamoto S. Protection of the central nervous system during thoracic aortic surgery. *Masui*, 2007; 56 (3): 271 – 279.
16. Keane RW, Kraydieh S, Lotocki G, et al. Apoptotic and anti – apoptotic mechanisms following spinal cord injury. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2001; 60: 422 – 429.
17. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, et al. Ischemic tolerance phenomenon found in the brain. *Brain Res*, 1990; 528: 21 – 24.
18. Kouchoukos NT, Dougenis D. Surgery of the thoracic aorta. *NEJM*, 1997; 336 (26): 1876 – 1888.
19. Lee JM, Grabb MC, Zipfel GJ, et al. Brain tissue responses to ischemia. *The Journal of Clinical Investigation*, 2000; 106 (6): 723 – 731.
20. Marber M, Walker D, Yellon D. Spinal Cord stimulation or ischaemic preconditioning? *BMJ*, 1993; 307 (6906): 737.
21. Matsumoto M, Ishida K, Sakabe T. Brain and spinal cord preconditioning for the protection against ischemic injury. *Masui*, 2007; 56 (3): 285 – 297.
22. Matsuyama K, Chiba Y, Ihaya A, et al. Effect of Spinal Cord preconditioning on paraplegia during cross – clamping of the thoracic aorta. *Ann Thorac Surg*, 1997; 63 (5): 1315 – 1320.
23. de Monaco BA, Benicio A, Contreras IS, et al. Ischemic Preconditioning and spinal cord function monitoring in the descending thoracic aorta approach. *Arq Bras Cardiol*, 2007; 88 (3): 291 – 296.
24. Muryao N, Kaste M, Lindsberg PJ. Tolerization against loss of neuronal function after ischaemia reperfusion injury. *Neuroreport*, 1998; 9: 321 – 325.
25. Murray CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischaemia: a delay of lethal cell injury in ischaemic myocardium. *Circulation*, 1986; 74: 1124 – 1136.
26. Nishikawa T. Preface and comments: Protection of the brain and spinal cord. *Masui*, 2007; 56 (3): 246 – 247.
27. Orendacova J, Ondrejčák T, Kucharova K, et al. Fluoro – Jade B evidence of induced ischemic tolerance in the rat spinal cord ischemia: physiological, neurological and histopathological consequences. *Gen Physiol Biophys*, 2005; 24: 75 – 87.
28. Orendacova J, Racekova E, Kucharova K, et al. Ependyma as a possible morphological basis of ischemic preconditioning tolerance in rat spinal cord ischemia model: Nestin and Fluoro – Jade B Observations. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2004; 24 (3): 477 – 489.
29. Rock P, Yao Z. Ischemia reperfusion injury, preconditioning and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2002; 15 (2): 139 – 146.
30. Sakurai M, Abe K, Tabayashi K. Which cell dose supports motor neurons' survival? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003; 125 (5): 1177 – 1178.
31. Sirin BH, Ortac R, Cerrahoglu M, et al. Ischemic preconditioning reduces spinal cord injury in transient ischaemia. *Acta Cardiol*, 2002; 57: 279 – 285.
32. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, et al. Variables predictive of outcome in 832 patients undergoing repair of the descending thoracic aorta. *Chest*, 1993; 104: 1248 – 1253.
33. Svensson LG, Hess KR, D' Agostino, et al. Reduction of neurologic injury after high – risk thoracoabdominal aortic operation. *Ann Thorac Surg*, 1998; 66 (1): 132 – 138.
34. Toumpoulis IK. The role of early ischemic preconditioning in spinal cord protection after transient aortic occlusion. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003; 24 (5): 852.
35. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Drossos GE, et al. Early ischaemic preconditioning without hypotension prevents spinal cord injury caused by descending thoracic aortic occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003; 125 (5): 1030 – 1036.
36. Toumpoulis IK, Papacostas Jc, Matsagas MI, et al. Superiority of early relative to late ischaemic preconditioning in spinal cord protection after thoracic aorta occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004; 128 (5): 724 – 730.
37. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE. Rapid ischemic preconditioning for spinal cord protection after transient aortic occlusion. *Anesthesiology*, 2004; 101 (1): 261 – 262.
38. Toumpoulis IK. Immediate ischemic preconditioning for spinal cord protection following descending thoracic aortic cross – clamping. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006; 29 (1): 126.
39. Yu QJ, Wang YL, Zhou QS, et al. Effect of repetitive ischemic preconditioning on spinal cord ischemia in a rabbit model. *Life Sciences*, 2006; 79: 1479 – 1483.
40. Zvara DA, Colonna DM, Deal DD et al. Ischemic preconditioning reduces neurologic injury in a rat model of spinal cord ischemia. *Ann Thorac Surg*, 1999; 68 (3): 874 – 880.