

ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΠΡΟΓΥΜΝΑΣΗ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΣΤΗΝ ΙΣΧΑΙΜΙΑ

Κλινικές Προεκτάσεις

Ελένη Μόκα

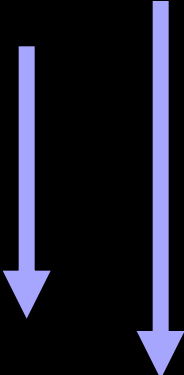
Αναισθησιολόγος

Creta InterClinic, Ηράκλειο Κρήτης



Ισχαιμική Προγύμναση – Προετοιμασία Ischaemic Preconditioning – IPC Ιστική Ανοχή στην Ισχαιμία – Tolerance

Διαδικασία Ενδογενούς Κυτταρικής Προστασίας

- Ισχυρός Μηχανισμός
 - Βραχεία, Μικρής διάρκειας
 - Σχεδόν «θανατηφόρα» Ισχαιμικά Επεισόδια
 - Ένα ή Πολλαπλά
 - Περίοδος Επαναιμάτωσης
- 
- Προσαρμογή Ιστού – Οργάνου
 - Παράδοση ↑ **Ιστικής Ανοχής** σε επακόλουθη δυνητικά θανατηφόρο βλάβη από παρατεταμένη ισχαιμία

Ισχαιμική Προγύμναση – Προετοιμασία

Ischaemic Preconditioning – IPC

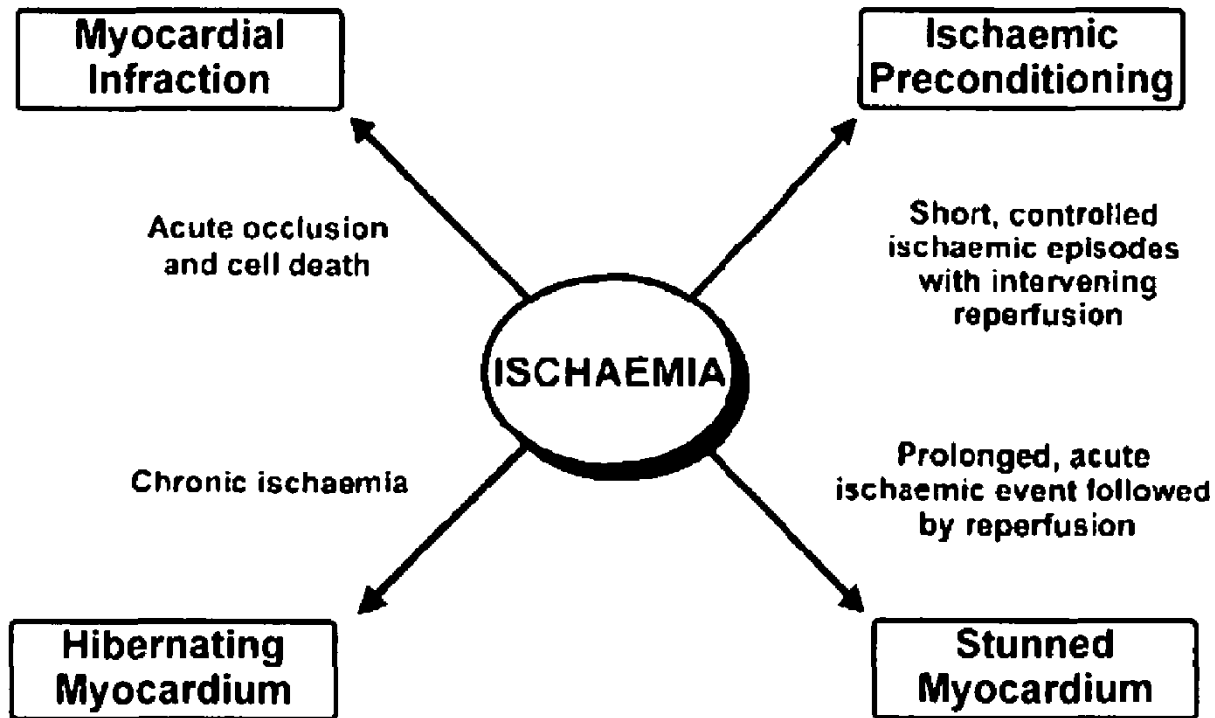
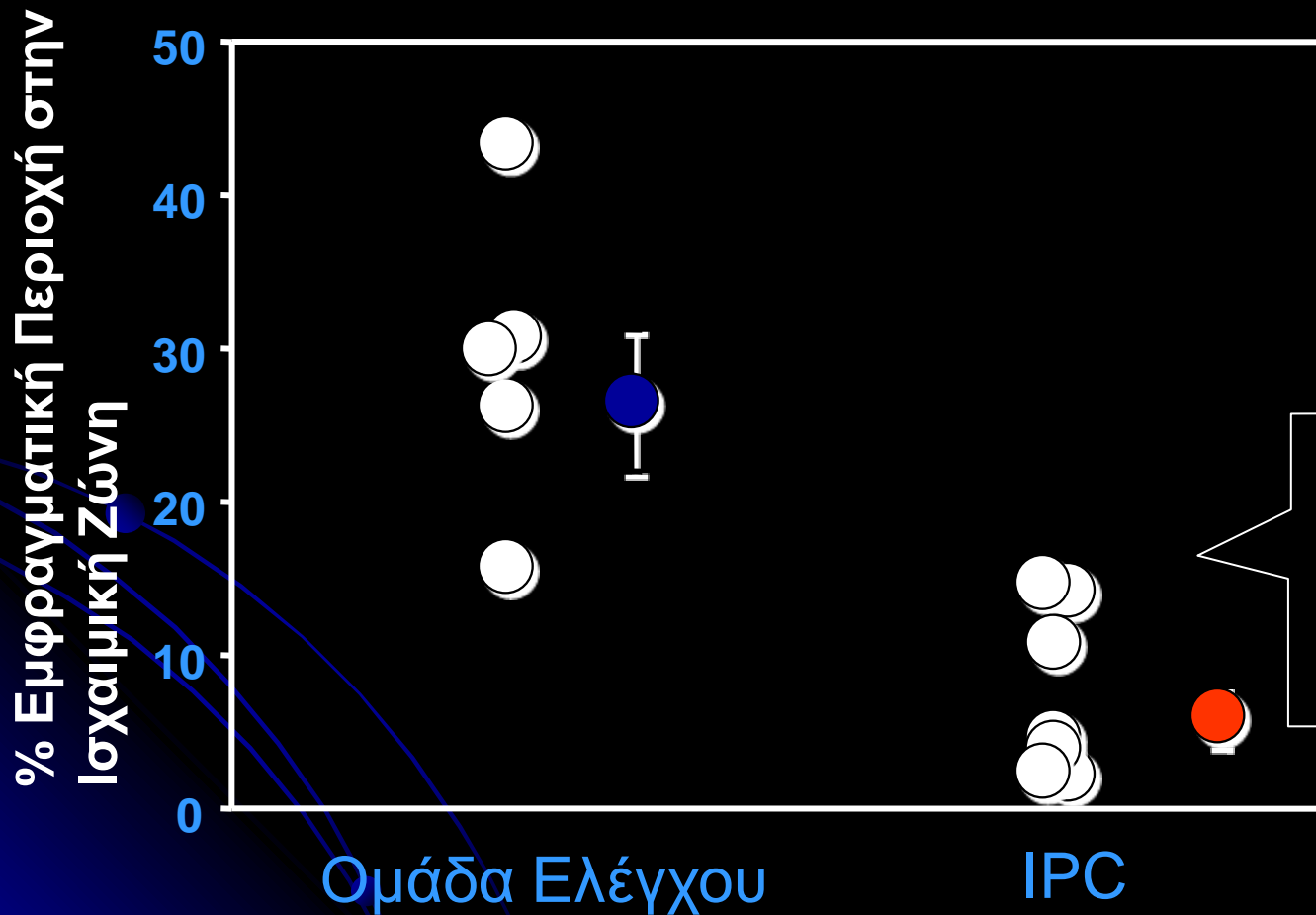
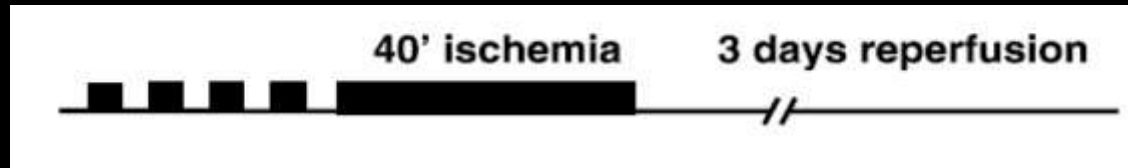


FIGURE 1 The spectrum of myocardial ischaemia.

Ισχαιμική Προγύμναση (σε σκύλους)

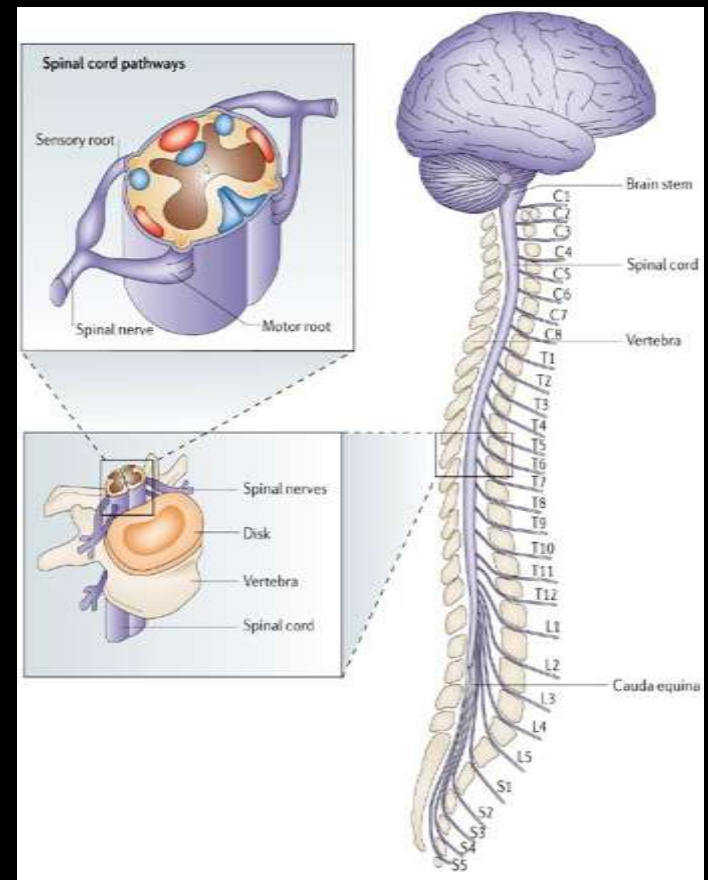


Τροποποίηση μεγέθους εμφραγματικής ζώνης

Ισχαιμική Προγύμναση – Προετοιμασία

Ischaemic Preconditioning – IPC

- Μυοκάρδιο
- Εγκέφαλος
- Νωτιαίος Μυελός
- Αμφιβληστροειδής Χιτώνας
- Πνεύμονες
- Ήπαρ
- Σκελετικοί Μύες



Hawaleshka A & Jacobsohn E, Can J Anaesth 1998; 45 (7): 670 – 682

Rock P & Zhenhai Y, Curr Opin Anaesthesiol 2002; 15: 139 – 146

Bradbury *et al*, Nature Reviews Neuroscience, August 2006; 7: 644–653

Οξεία Βλάβη ΝΜ (Acute SCI)



- Νεαρά Άτομα
- Ατυχήματα
- **US: 10.000 νέα περιστατικά / έτος**
- Συνολικός Επιπολασμός: 200.000
- **Επεμβάσεις Σκολίωσης: 1% - 2% Βλάβη ΝΜ**
- Μακροχρόνια Φροντίδα – Υποστήριξη
- Υψηλό Κόστος

ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΑ ΘΩΡΑΚΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΟΡΤΗΣ



ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ
ΠΑΡΑΠΛΗΓΙΑ – ΠΑΡΑΠΑΡΕΣΗ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Table 7. Paraplegia and Paraparesis in Contemporary Series of Extent II Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Repairs

Author, Year	Extent II (n)	Paraplegia/ Paraparesis, n (%)
Frank et al, 1994 [5]	12	0
Gilling-Smith et al, 1995 [6]	19	6 (32%)
Kouchoukos et al, 1995 [7]	13	0
Bavaria et al, 1995 [9]	18	4 (22%)
Mauney et al, 1996 [10]	14	1 (7%)
Acher et al, 1998 [13]	66	13 (20%)
Safi and Miller, 1999 [14]	131	20 (15%)
Cambria et al, 2000 [15]	30	4 (13%)
Current series	439 ^a	33 (8%)

^a Excludes 3 patients with preoperative paraplegia.

Ποσοστό Εμφάνισης Νευρολογικής Βλάβης

ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ	Νο ΑΣΘ	ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ	ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΕΠΕΜΒΑΣΗ	ΠΑΡΑΠΛΗΓΙΑ / ΠΑΡΑΠΑΡΕΣΗ (%)
Svensson LG, 1993	1509			243 / 1509 (16%)
Janusz MT, 1994	48	3 / 48	10 / 48	2 / 48 (4%)
Verdant A, 1995	366	83 / 366	67 / 366	0
Schepens MA, 1995	50	13 / 50	7 / 50	9 / 50 (18%)
Gilling – Smith GL, 1995	110	11 / 110	20 / 110	8 / 110 (7%)
Scwartz LB, 1996	45	0 / 45	0 / 45	3 / 45 (7%)
Safi HJ, 1996	94	35 / 94		8 / 94 (9%)
Grabitz K, 1996	260	43 / 260	38 / 160	13 (5%) 26 (10%)
Cambria RP, 1997	160	29 / 160	36 / 160	11 / 160 (7%)
Archer CW, 1998	176	25 / 176	65 / 176	17 / 176 (10%)
Svensson LG, 1998	33	20 / 33	11 / 33	9 / 33 (27%)
Safi HJ, 1998	87	87 / 87	12 / 87	14 / 87 (16%)
Jacobs MJHM, 1999	52	17 / 52	5 / 52	1 / 52 (2%)
LeMaire SA, 2003	1220	318 / 1220	112 / 1220	56 / 1220 (4.6%)

Βλάβη NM – Θωρακοκοιλιακά Ανευρύσματα: Παράγοντες Κινδύνου

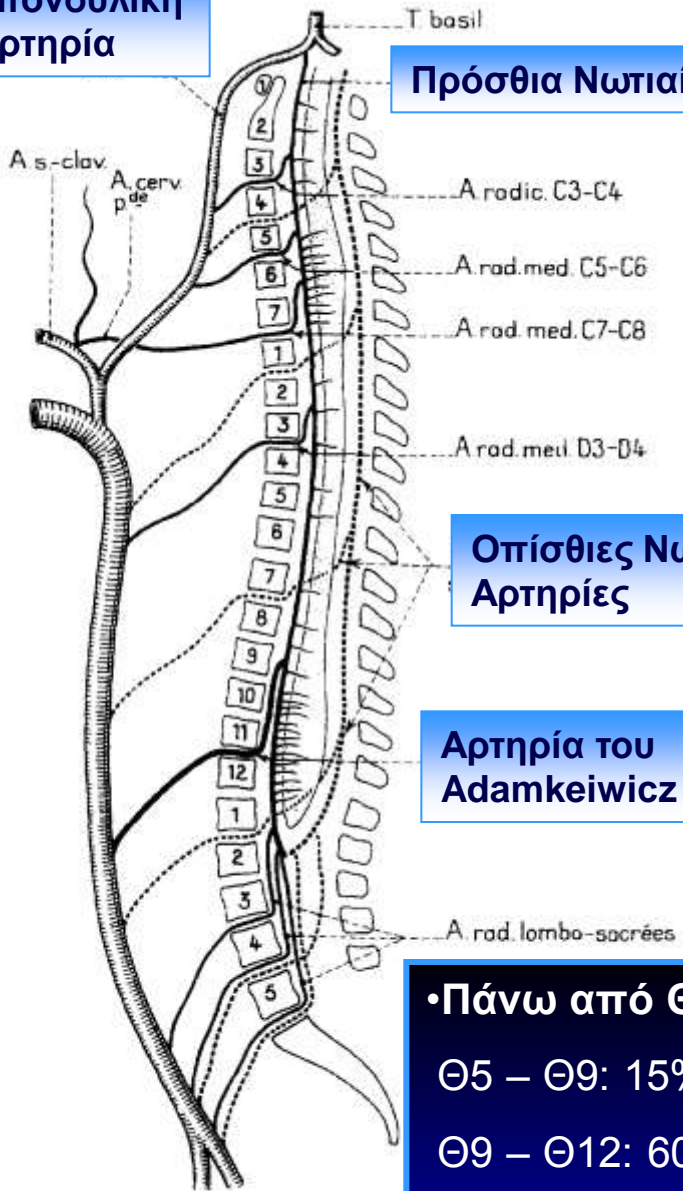
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ

- Ηλικία
- Ανατομικές Ιδιαιτερότητες
- Αιμάτωση NM
- Θέση Ανευρύσματος
- Έκταση Ανευρύσματος
- Διαχωρισμός – Ρήξη
- Οξεία Συμπτωματολογία

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Νεφρική Δυσλειτουργία προ Χ/Γ
- Περιεγχειρητική \uparrow Glu
- Χειρουργική Τεχνική
- Είδος Αναισθητικής Φροντίδας
- Διάρκεια Αποκλεισμού Αορτής
- Βαθμός Περιεγχειρητικής ΑΥ
- Διάρκεια Περιεγχειρητικής ΑΥ
- Χρόνος Ισχαιμίας
Μεσοπλεύριων – Οσφυϊκών
Αρτηριών
- Πίεση ENY
- Βλάβη από Επαναιμάτωση
- Οίδημα: Μεταϊσχαιμικής Υπεραιμίας

Σπονδυλική Αρτηρία



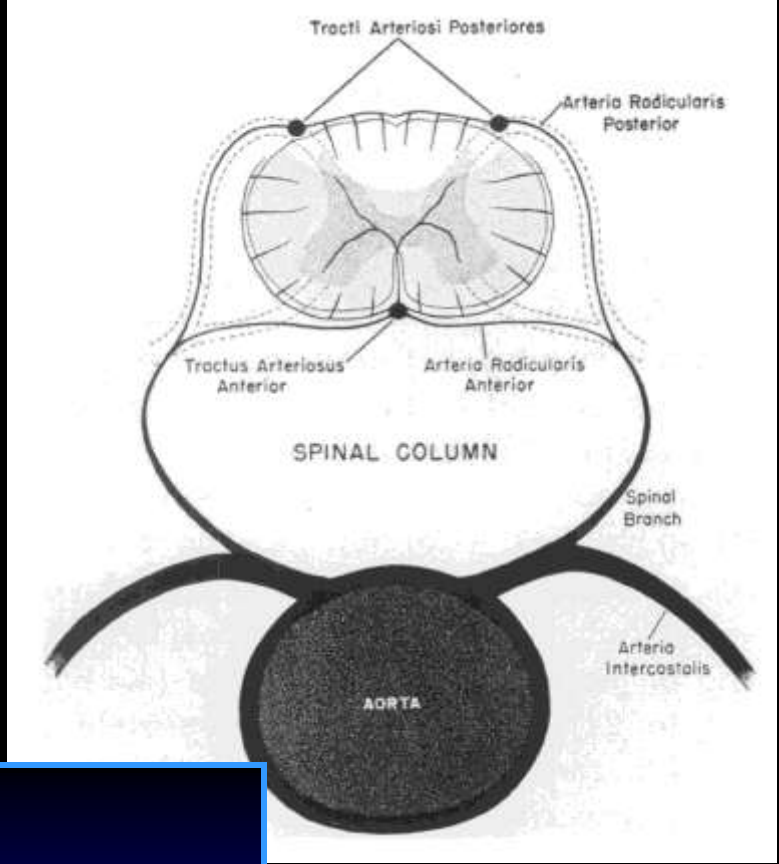
Πρόσθια Νωτιαία Αρτηρία

Οπίσθιες Νωτιαίες Αρτηρίες

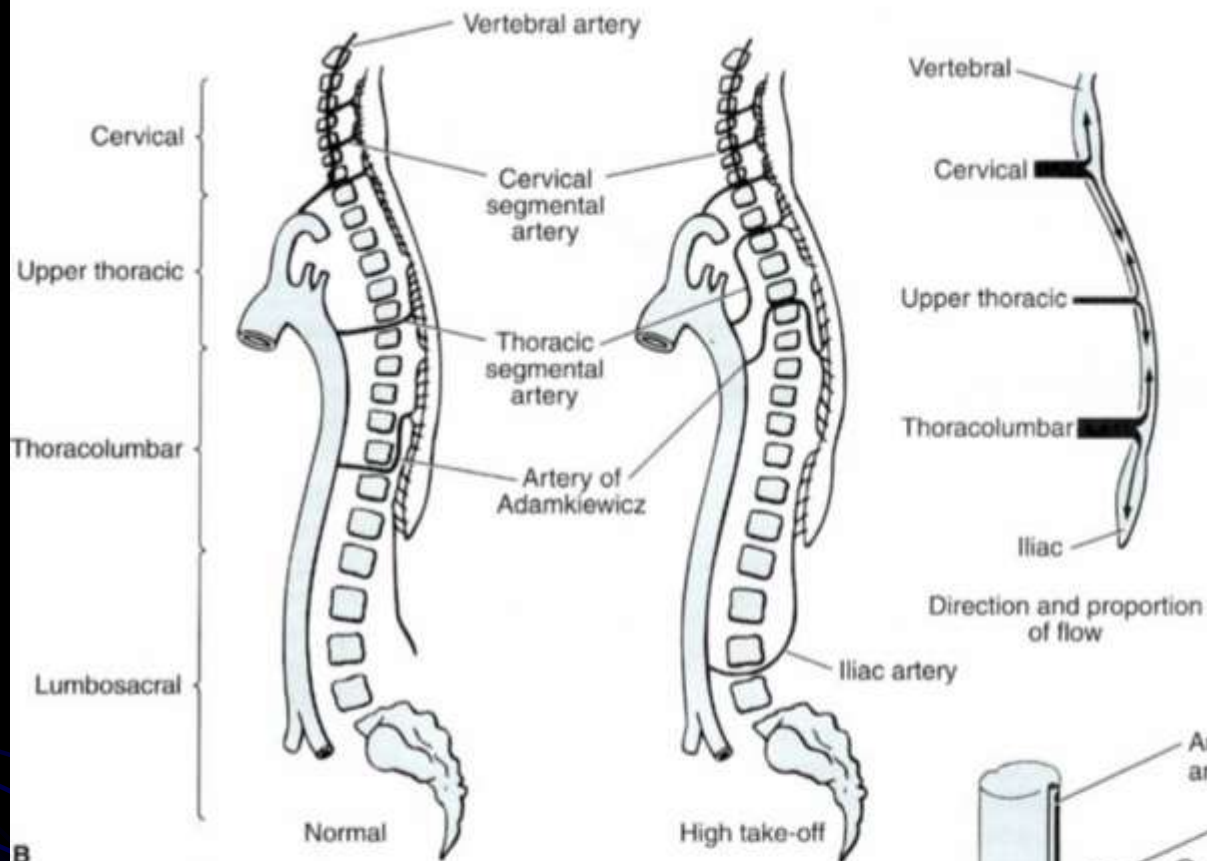
Αρτηρία του Adamkiewicz

Fig 2. Diagram of the blood supply of anterior and posterior radiculo-medullary view. (Reprinted with permission.¹¹²)

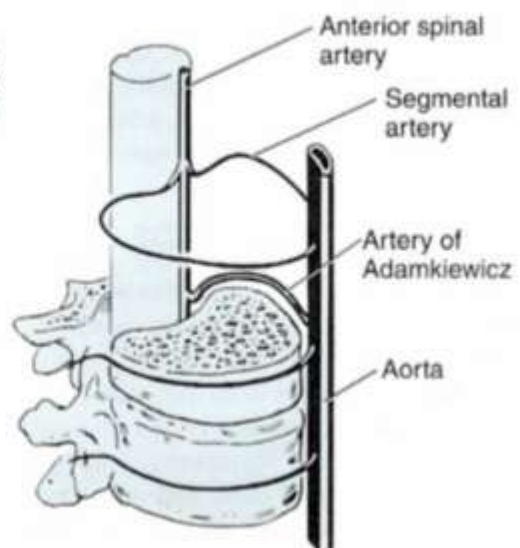
Adams HD, van Geertruyden HH:
Neurologic Complications of Aortic Surgery
Annals of Surgery, 1956; 144 (4): 574 – 609



- Πάνω από Θ12: 75%
- Θ5 – Θ9: 15% ΑΣΘ
- Θ9 – Θ12: 60%
- Κάτω από Θ12: 25%
- Αιμάτωση: Κατώτερα πρόσθια 2/3 NM



B



C

Kleinman W.
Spinal, Epidural and Caudal Blocks
 in: Morgan Michail,
Clinical Anesthesiology, 2004
 chapter 16, pages 253 – 281

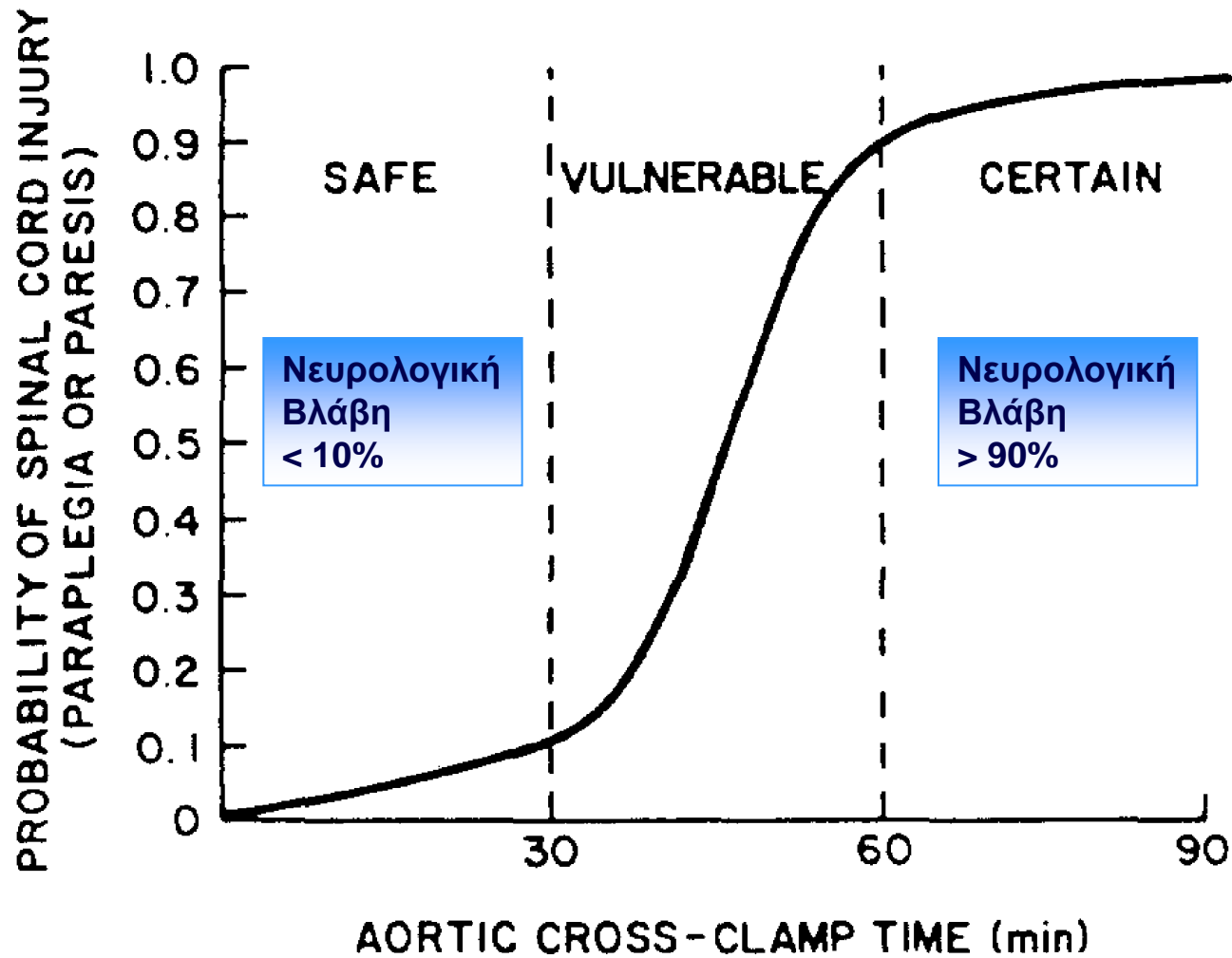


Fig 1. Relationship of duration of aortic cross-clamping in high-risk patients to probability of spinal cord injury. (Reprinted with permission.¹⁸)

Svensson LG et al, 1988

**Table 7 Frequency of Postoperative Spinal Cord Injury
After DTA Surgery**

Location of Surgery	Incidence Paraparesis/Paraplegia	
	(Without Dissection)	(With Dissection)
Descending aorta to renal arteries (Crawford type I)	8% to 10%	21%
Entire thoracic and abdominal aorta (Crawford type II)	21%	40%
Distal descending aorta and varying seg- ments of abdominal aorta (Crawford type III)	2% to 3%	14%

Adapted with permission ¹²⁶

Μέτρα για Ελάττωση Νευρολογικής Βλάβης

- Ελάττωση Διάρκειας Ισχαιμίας
- Ελάττωση «Έντασης» Ισχαιμίας
- Διατήρηση – Αύξηση Αιμάτωσης NM
- Διατήρηση – Αύξηση Πίεσης Διήθησης NM

- Shunts
- Bypass (Αριστερό A – F, F – F)
- Επανεμφύτευση μεσοπλεύριων αρτηριών
- Επανεμφύτευση οσφυϊκών αρτηριών
- Παροχέτευση ENY
- Υποθερμία
- Συστηματική
- Περιοχική
- Υπαραχνοειδής
- Φαρμακοθεραπεία
- SSEPs, MEPs

Shenag SA, Svensson LG, J Cardiothorac Vasc Anesth 1993; 7 (1): 81 – 94

O' Connor CJ, Rothenberg DM, J Cardiothorac Vasc Anesth 1995; 9 (6): 734 – 737

Open Surgical Repair of 2286 Thoracoabdominal Aortic Aneurysms

Joseph S. Coselli, MD, John Bozinovski, MD, and Scott A. LeMaire, MD

The Texas Heart Institute at St. Luke's Episcopal Hospital and Division of Cardiothoracic Surgery, Michael E. DeBakey Department of Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Table 1. Results of 2286 Open Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Repairs

Extent of Repair	Patients (n)	30-day Survival, n (%)	Paraplegia/Paraparesis, n (%)	Renal Failure, n (%)
I	706	671 (95.0)	23 (3.3)	19 (2.7)
II	762	716 (94.0)	48 (6.3)	63 (8.3)
III	391	370 (94.6)	10 (2.6)	24 (6.1)
IV	427	414 (97.0)	6 (1.4)	23 (5.4)
Total	2286	2171 (95.0)	87 (3.8)	129 (5.6)

(Ann Thorac Surg 2007;83:S862-4)

© 2007 by The Society of Thoracic Surgeons

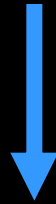
Εμφάνιση νευρολογικής βλάβης μετά ισχαιμία NM



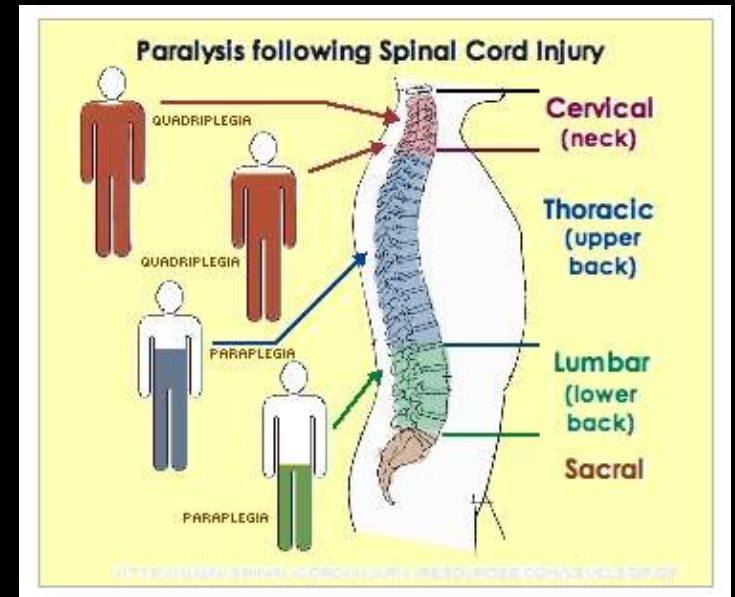
- ↓ **Αιματικής Ροής** NM
- Αλλοίωση Ρυθμού **Νευρωνικού Μεταβολισμού**
- Βλάβη από **Επαναιμάτωση** μετά από Ισχαιμία
- **Ροή Αίματος** μετά από Επαναιμάτωση

ΡΟΛΟΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ΠΡΟΓΥΜΝΑΣΗΣ
ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΣΤΗΝ ΙΣΧΑΙΜΙΑ ????

Ισχαιμική Βλάβη ΝΜ



- Ισχαιμική Προγύμναση ΝΜ
- Φαρμακευτική Προγύμναση ΝΜ
- Αναισθησιολογικό IPC ΝΜ
- Φαρμακευτική Νευροπροστασία ΝΜ



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ ????

Nothing to Disclose

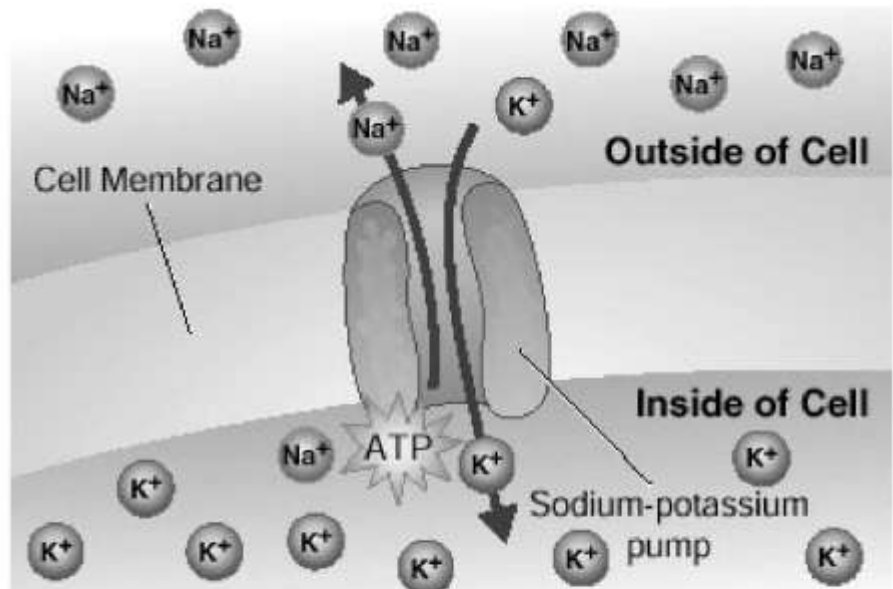


Except: YOU WILL NEED YOUR THINKING CAPS!

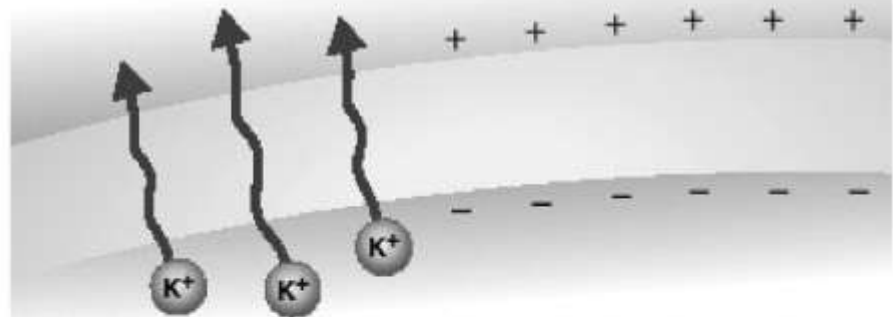
Neurons Have Excitable Membranes Due to Ion Concentration Gradients

Na^+ , K^+ -ATPase pumps Na^+ out of the cell and K^+ into the cell – requires ATP.

Leakiness to K^+ (100-fold greater than Na^+) balances with K^+ pumped in and attraction of negative charge to facilitate K^+ balance.



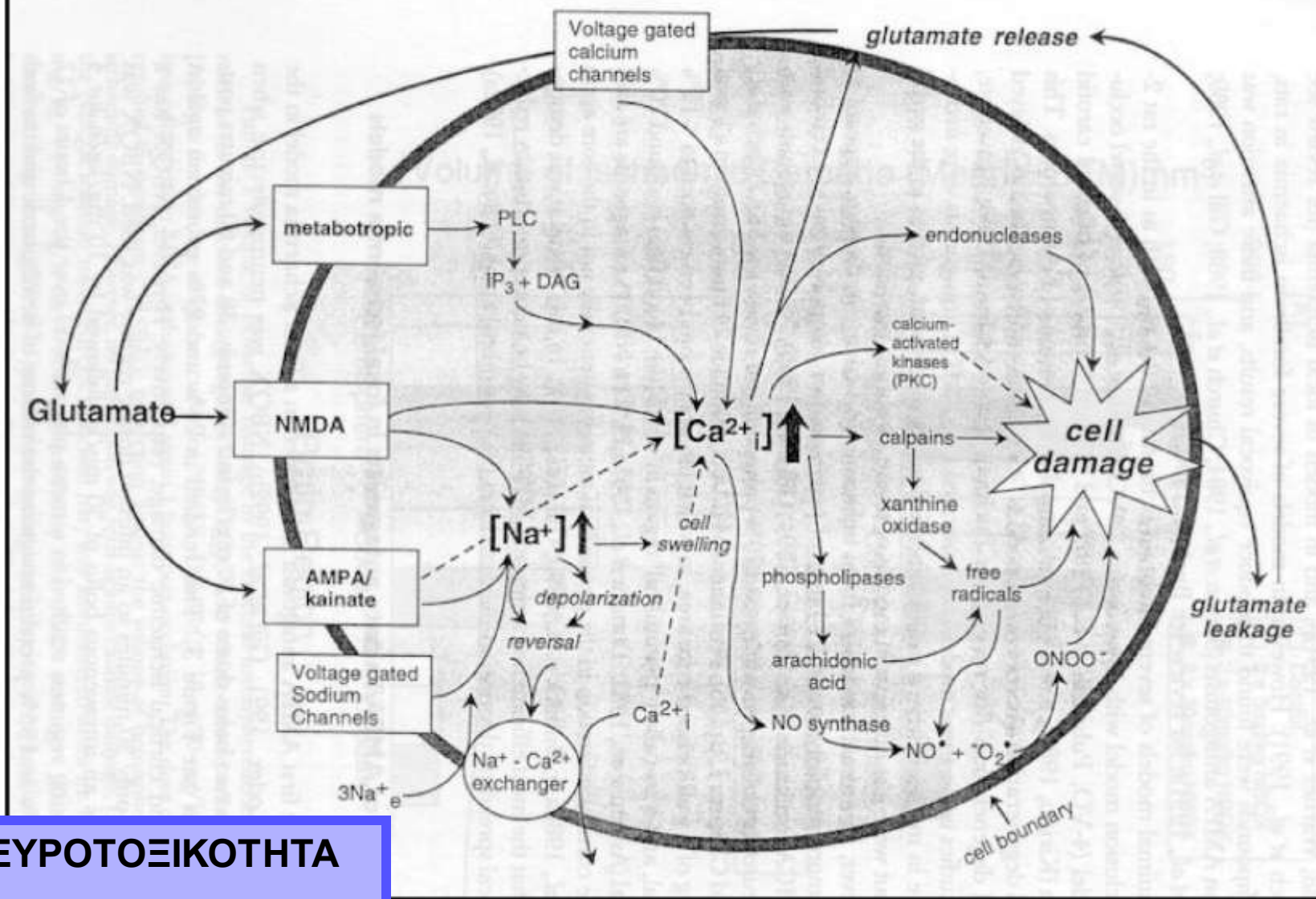
A A protein pump in the neuron cell membrane uses the energy of ATP to pump Na^+ out of the cell, and at the same time to pump K^+ in.



B The cell membrane is leakier to K^+ than it is to Na^+ . Because more positive charges leak out of the cell than leak in, the inside of the cell becomes negatively charged with respect to the outside.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΒΛΑΒΗΣ ΝΜ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΙΣΧΑΙΜΙΑ

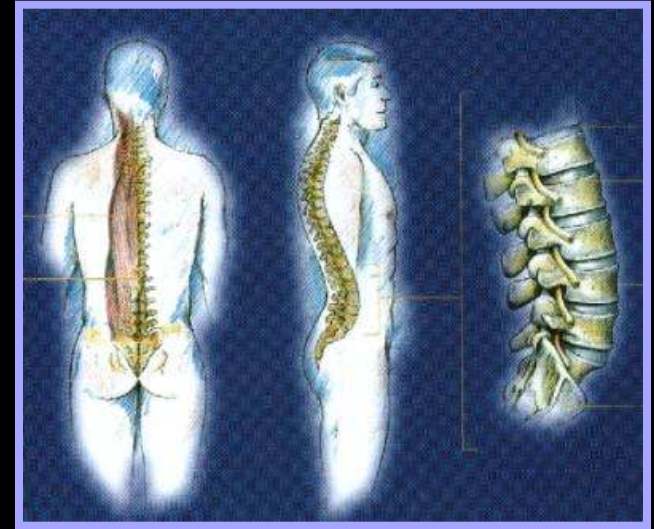
Glutamate elevates cytosolic Ca^{2+} concentration to toxic levels



ΝΕΥΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ
ΓΛΟΥΤΑΜΙΚΟΥ

Εμφάνιση Βλάβης ΝΜ μετά από Ισχαιμία

- Τοξικότητα Νευροδιαβιβαστών (Excitotoxicity)
 - Glutamate
 - Ντοπαμίνη
 - Ψευδάργυρος
- Ανοξική Εκπόλωση
- Συσσώρευση ενδοκυττάρριου Ca^{++}
- Κυτταρικό Οίδημα
- Πρωτεϊνική Κινάση C (PKC)
- MAP Κινάσες (Mitogen Activated Proteins)
JNKs, p38, ERKs



Lee JM et al:

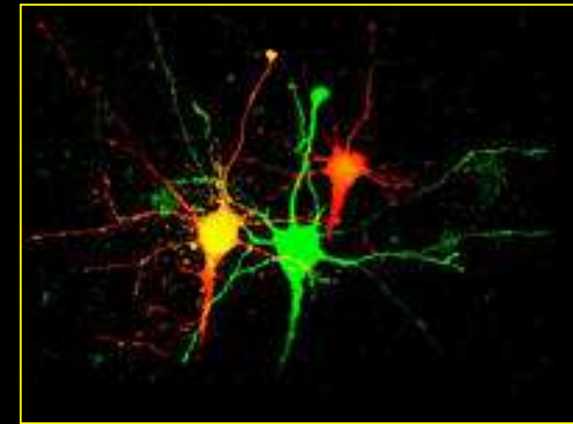
Spinal cord Tissue Responses to Ischaemia
The Journal of Clinical Investigation, 2000
106 (6): 723 – 731

Εμφάνιση βλάβης ΝΜ

ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΙΣΧΑΙΜΙΑ

(ischaemic – reperfusion injury)

- Παραγωγή **ελευθέρων ριζών**: υπεροξειδίου, OH, NO
Διάσπαση DNA – Διέγερση PARP
iNOS – eNOS – nNOS (παραγωγή NO)
- **Υπεροξειδωση λιπιδίων**
Φωσφολιπάσες PLC, PLA2
- Συσσώρευση **ενδοκυττάριου Ca⁺⁺**
- **Πρωτεόλυση**
Καλπαΐνες
- **Απώλεια αυτορρύθμισης**

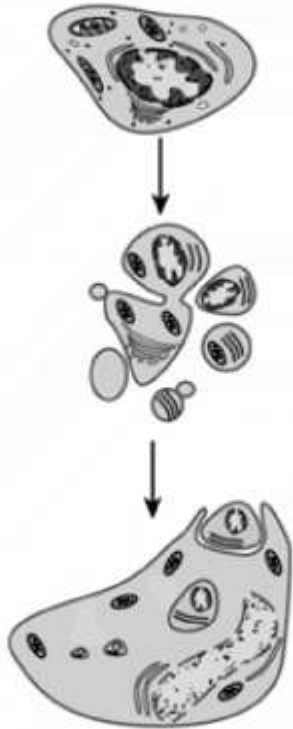


Lee JM et al:

Spinal cord Tissue Responses to Ischaemia
The Journal of Clinical Investigation, 2000
106 (6): 723 – 731

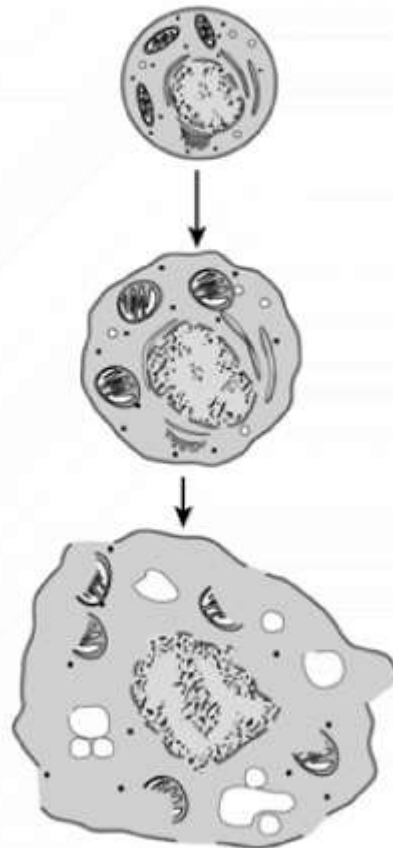
Slow death (days)

Apoptosis



Fast death (hours)

Necrosis



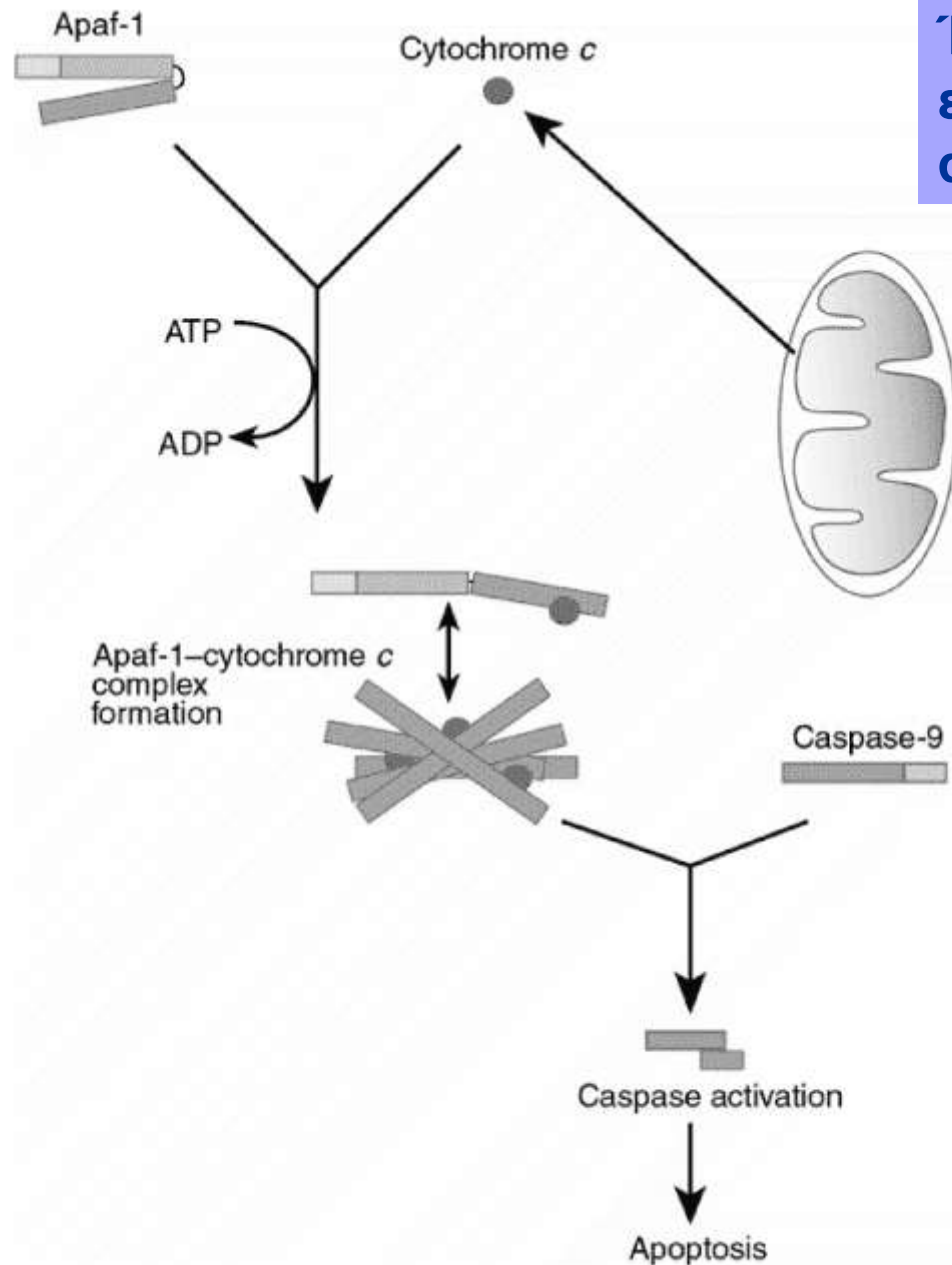
- Φλεγμονή
Κυτοκίνες
TNF- α , IL1 β
Σελεκτίνες
NO
Ουδετερόφιλα
- Απόπτωση
Μετάθεση CytC
Κασπάση – 3
Γονίδιο bcl – 2
- Κυτταρική Νέκρωση

Lee JM et al:

Spinal cord Tissue Responses to Ischaemia

The Journal of Clinical Investigation, 2000

106 (6): 723 – 731

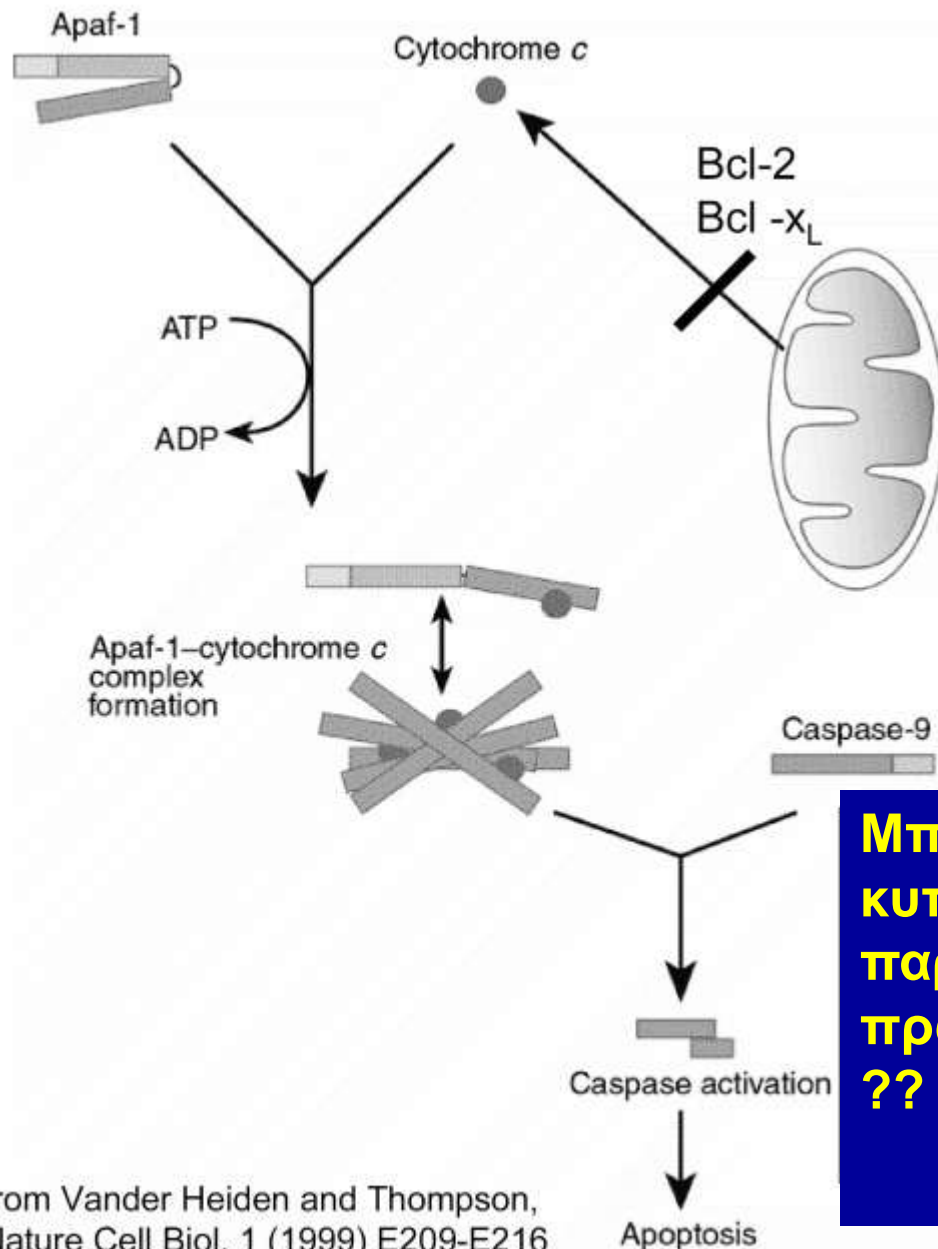


Έναρξη Απόπτωσης με ελευθέρωση κυτοχρώματος C από μιτοχόνδρια

- Released cytochrome c interacts with Apaf-1 (apoptotic protease activating factor 1)
- The complex cyt_c -Apaf-1 activates caspase-9
- Caspase-9 cleaves and activates caspases 3 and 7

ΠΡΟΓΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΟΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ

From Vander Heiden and Thompson, Nature Cell Biol. 1 (1999) E209-E216



Ελευθέρωση κυτοχρώματος C
από μιτοχόνδρια

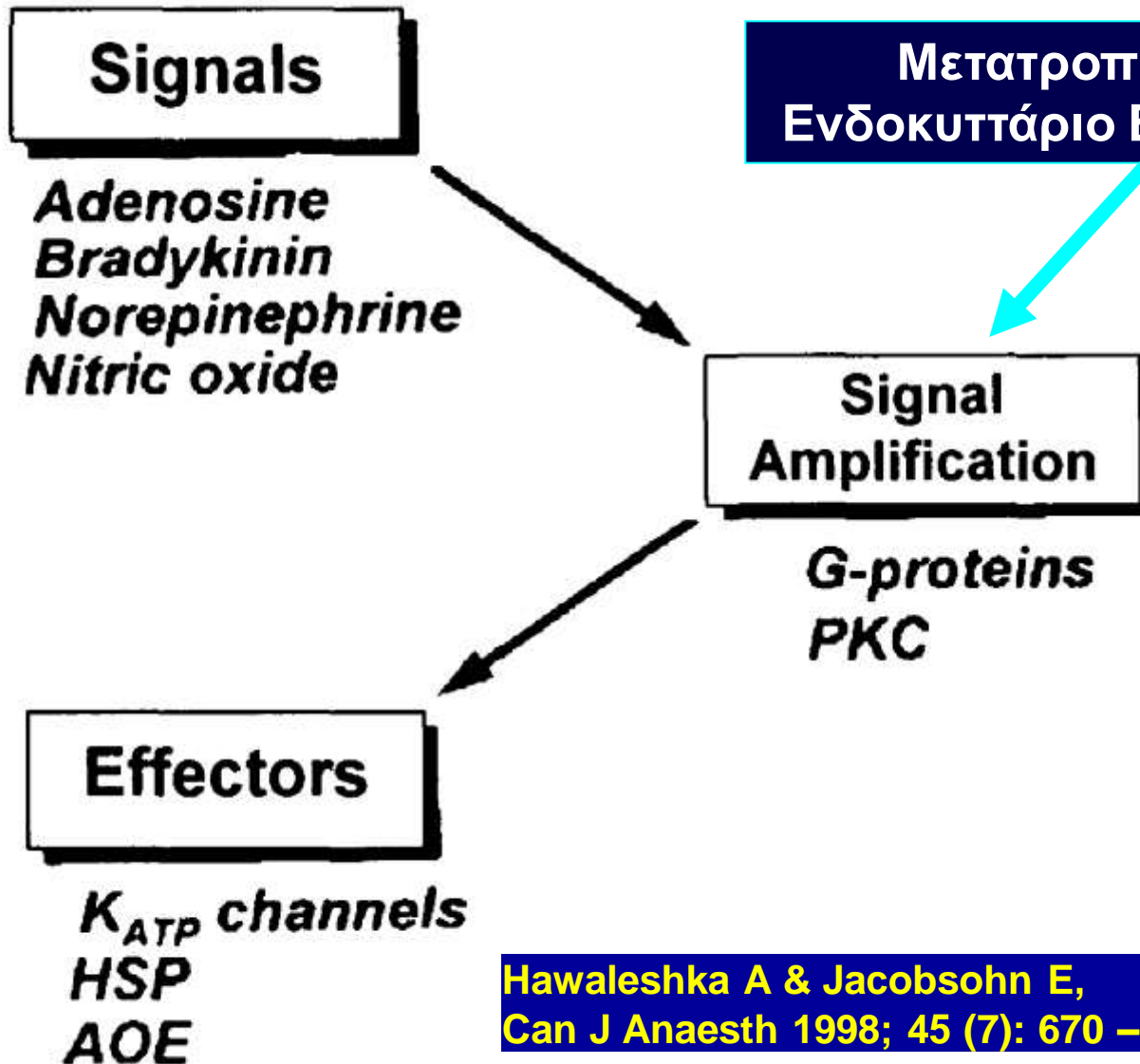
Αναστέλλεται από
αντιαποπρωτικές πρωτεΐνες
Bcl-2, Bcl-xL

Μπορούμε να βελτιώσουμε την
κυτταρική επιβίωση
παρέχοντας αντιαποπρωτικές
πρωτεΐνες στο NM που ισχαιμεί
??

From Vander Heiden and Thompson,
Nature Cell Biol. 1 (1999) E209-E216

Μηχανισμός IPC στο NM

Ερέθισμα IPC



Hawaleshka A & Jacobsohn E,
Can J Anaesth 1998; 45 (7): 670 – 682

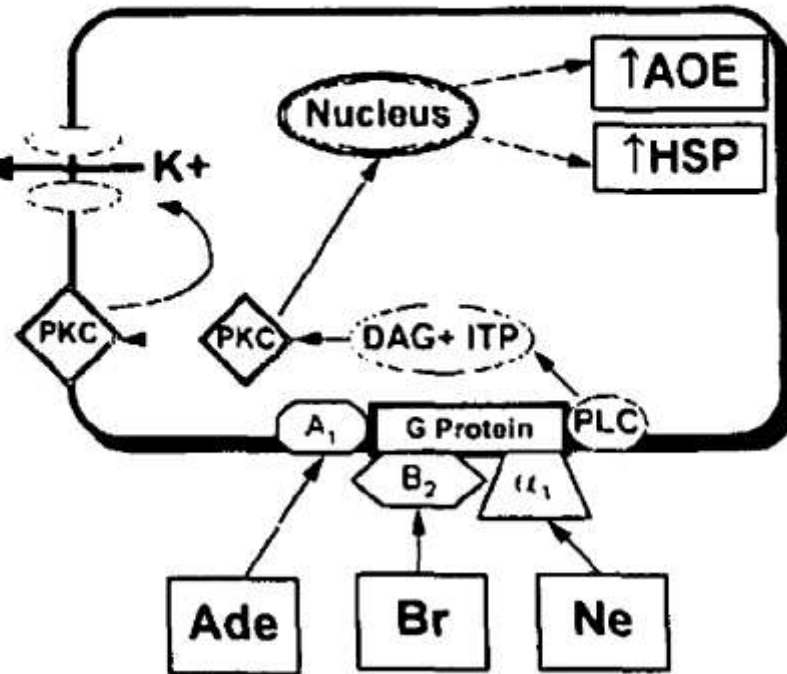
Μηχανισμός IPC στο NM

Hyperpolarization

↓ Ca²⁺ influx

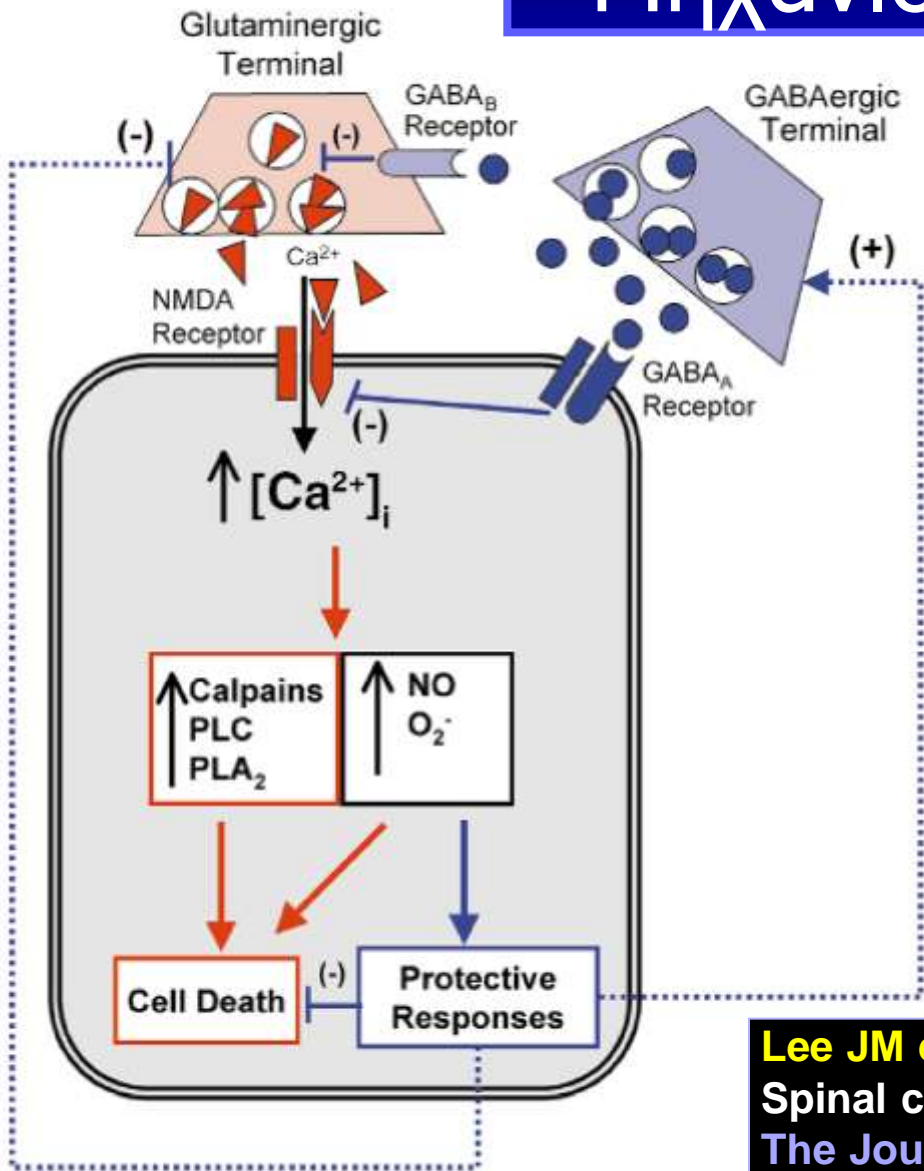
↘ AP duration

Ελάττωση
Κατανάλωσης
Ενέργειας



Hawaleshka A & Jacobsohn E,
Can J Anaesth 1998; 45 (7): 670 – 682

Μηχανισμός IPC στο NM



- Σύνθεση HSP
- Scavengers ελευθέρων ριζών
- GF (αυξητικοί παράγοντες)
- Αντιαποπτωτικοί Παράγοντες
- Προσυναπτική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών

Lee JM et al:

Spinal cord Tissue Responses to Ischaemia
The Journal of Clinical Investigation, 2000
106 (6): 723 – 731

Ισχαιμική Προγύμναση – Προετοιμασία

Ischaemic Preconditioning – IPC

Temporal Nature of 2 windows of Preconditioning

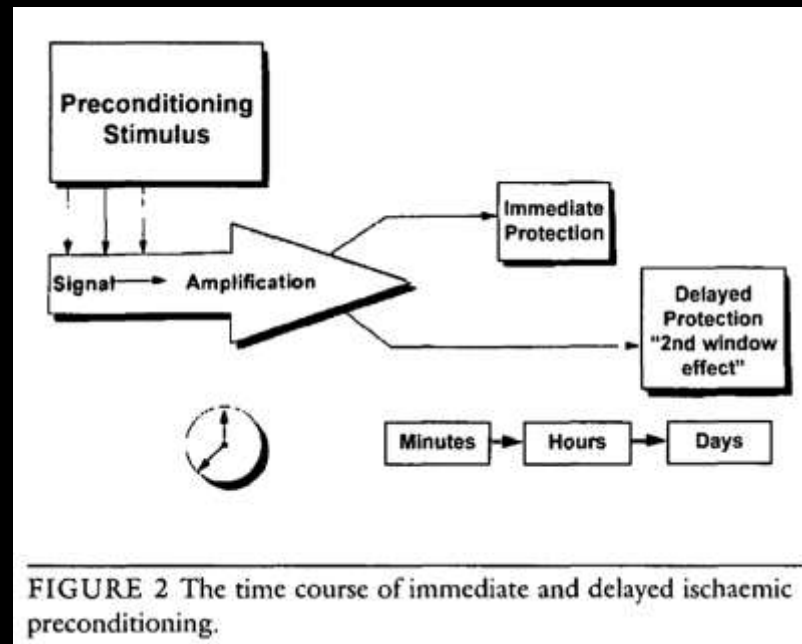
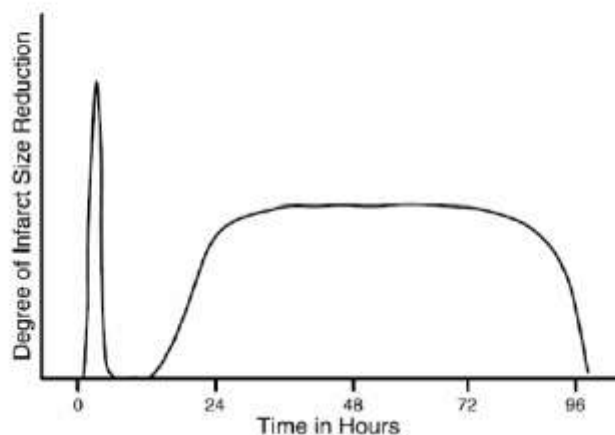


FIGURE 2 The time course of immediate and delayed ischaemic preconditioning.

- **Άμεσο IPC** (1ο Παράθυρο)

Άμεση Προστασία

Acute / Rapid IPC

- **Επιβραδυμένο IPC** (2ο Παράθυρο)

Καθυστερημένη Προστασία

Delayed IPC 2nd Window Effect

Abraham VS et al, Ann Thorac Surg 2000

Korthuis RJ et al, Pathophysiology 1998

Hawaleshka A & Jacobsohn E, Can J Anaesth 1998

IPC στο Νωτιαίο Μυελό

- Πειραματικό μοντέλο σε σκύλους
- Ισχαιμία ΝΜ με ΑοΧ, περιφερικά της αριστερής SCA
- Νευρολογική Εκτίμηση: Δείκτης Tarlov
- Πειραματικό Μοντέλο
IPC (n = 6), CTRL (n = 6)
ΑοΧ 20 min (IPC), Επαναιμάτωση 48 h
ΑοΧ 60 min, Επαναιμάτωση 24 h
Θάνατος πειραματόζωνων – Τομές ΝΜ – Ανοσοϊστοχημεία
- Αποτελέσματα
Απώτερο – Επιβραδυμένο IPC
Ποσοστό Παραπληγίας σε IPC: 0, σε CTRL: 50%
HSP 70 (Heat Shock Protein): ↑ IPC
↑ CTRL χωρίς παραπληγία

IPC στο Νωτιαίο Μυελό

- Πειραματικό μοντέλο σε κουνέλια
- Ισχαιμία NM με ΑοΧ, περιφερικά της αριστερής SCA
- Νευρολογική Εκτίμηση: Δείκτης Tarlov
- Πειραματικό Μοντέλο
 - IPC: 12.5 min
 - Επαναιμάτωση: 12h ή 48h
 - ΑοΧ: 30 min
- Αποτελέσματα
 - Καλύτερα Νευρολογικά Αποτελέσματα: Επαναιμάτωση 12h
 - **Συσχέτιση Νευρολογικού Status & Ιστολογικών Αποτελεσμάτων**
 - Απώτερο IPC

IPC στο Νωτιαίο Μυελό

- Σε κουνέλια με IPC (10 min)
- Ισχαιμία 15 min / 2d μετά:
Αύξηση / Παράταση **έκφρασης HSP70 mRNA**
Επιβίωση κινητικών νευρώνων

Sakurai M et al, J Vasc Surg 1998; 27: 720 – 725

- Σε κουνέλια με IPC (6 min)
- Ισχαιμία 26 min / 24h μετά:
Καμιά διαφορά στη νευρολογική έκβαση
HSPs 72 μετά από 6min / 10min: 1d, 2d

De Haan P et al, J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 120: 513 – 519

Επιβραδυμένο IPC NM

HEAT SHOCK PROTEINS (HSP)

- Κυτταρικό Stress: «Up – Regulation» των HSPs
- Κυτταρική «Επιδιόρθωση»
Αποδόμηση μη αναστρέψιμα κατεστραμμένων πρωτεϊνών από ισχαιμία NM, «Τακτοποίηση»
- «Νευροπροστατευτική» Δράση (Νευρώνες, Νευρογλοία, Σύναψη)
 - Πρόληψη Πρωτεϊνικής «Συσσώρευσης»
 - Αντιφλεγμονώδης Δράση
 - Ελάττωση Κατεχολαμινών
 - Ελάττωση Μεταλλοπρωτεϊνών
 - Επιτάχυνση έκκρισης αδενοσίνης (IPC?)
 - Αντιαποπτωτική Δράση – Έκφραση Bcl-2
 - Περιορισμός κυτταρικής νέκρωσης / Διατήρηση Βιωσιμότητας

Ian R Brown. HSP and protection of the nervous system
Annals of the NY Academy of Science, 2007: in press

Επιβραδυμένο IPC NM

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

- Ανοχή στην ισχαιμία: **Overexpression**
- Δισμουτάση του υπεροξειδίου του μαγγανίου στα μιτοχόνδρια (**MnSOD**)
- Καταλάσες
- Υπεροξειδάση γλουταθειόνης
- Ελεύθερες Ρίζες O₂: όχι άμεσοι μεσολαβητές
- Έκφραση αντιοξειδωτικών γονιδίων
- Διέγερση αντιοξειδωτικών ενζύμων
- Upregulation γονιδίων: c-fos, c-jun, junB, junD

Chen J & Simon R. Ischaemic Tolerance in the brain
Neurology, 1997; 48: 306 – 311

Hyperbaric oxygen preconditioning induces tolerance against spinal cord ischemia by upregulation of antioxidant enzymes in rabbits

Huang Nie, Lize Xiong, Ning Lao, Shaoyang Chen, Ning Xu and Zhenghua Zhu

Department of Anesthesiology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, China

- Επαναλαμβανόμενη Χορήγηση HBO σε κουνέλια: 5d
- HBO PC: ↑δραστηριότητας **AOE (CAT, SOD) - upregulation**
- Scavenger ελευθέρων ριζών: ελαχιστοποίηση δράσης AOE
- Σχέση AOE – ROS
- CAT: PC μέσω ROS, **Αντιαποπρωτική Δράση**
- ROS: Ενεργοποιούν AOE
- Αυτά με τη σειρά τους απομακρύνουν τα ROS
- **Μικρότερη βλάβη NM** από την επαναιμάτωση μετά ισχαιμία

Προστατευτική Δράση IPC στο NM

- Διάρκεια Ισχαιμικής Προγύμνασης
- Χρονικό «Παράθυρο» μεταξύ IPC & Ισχαιμίας
- Συχνότητα Εφαρμογής Επεισοδίων IPC
- Διάρκεια Επαναιμάτωσης μεταξύ τους
- Διάρκεια Ισχαιμίας
- Χρόνος Επαναιμάτωσης μετά την Ισχαιμία
«Ανάνηψη» μετά την ισχαιμία



Άμεσο IPC στο Νωτιαίο Μυελό

- Πειραματικό Μοντέλο: ποντίκια
Άμεση Προστασία από IPC
IPC (ΑοΧ) 3min
Επαναιμάτωση 30min
Ισχαιμία (ΑοΧ) 12min
- Νευρολογική Εκτίμηση: 24h, 48h
- Νευρολογική Έκβαση
Καλύτερη σε IPC: **24h, 48h vs CTRL**
- Ιστολογική Εκτίμηση
Συμβαδίζει με νευρολογική εικόνα
Μεγαλύτερος αριθμός **κφ νευρώνων** σε IPC: **48h**



IPC στο Νωτιαίο Μυελό

- Πειραματικό Μοντέλο: Χοίροι

Άμεσο IPC

Μικρός Χρόνος Επαναιμάτωσης

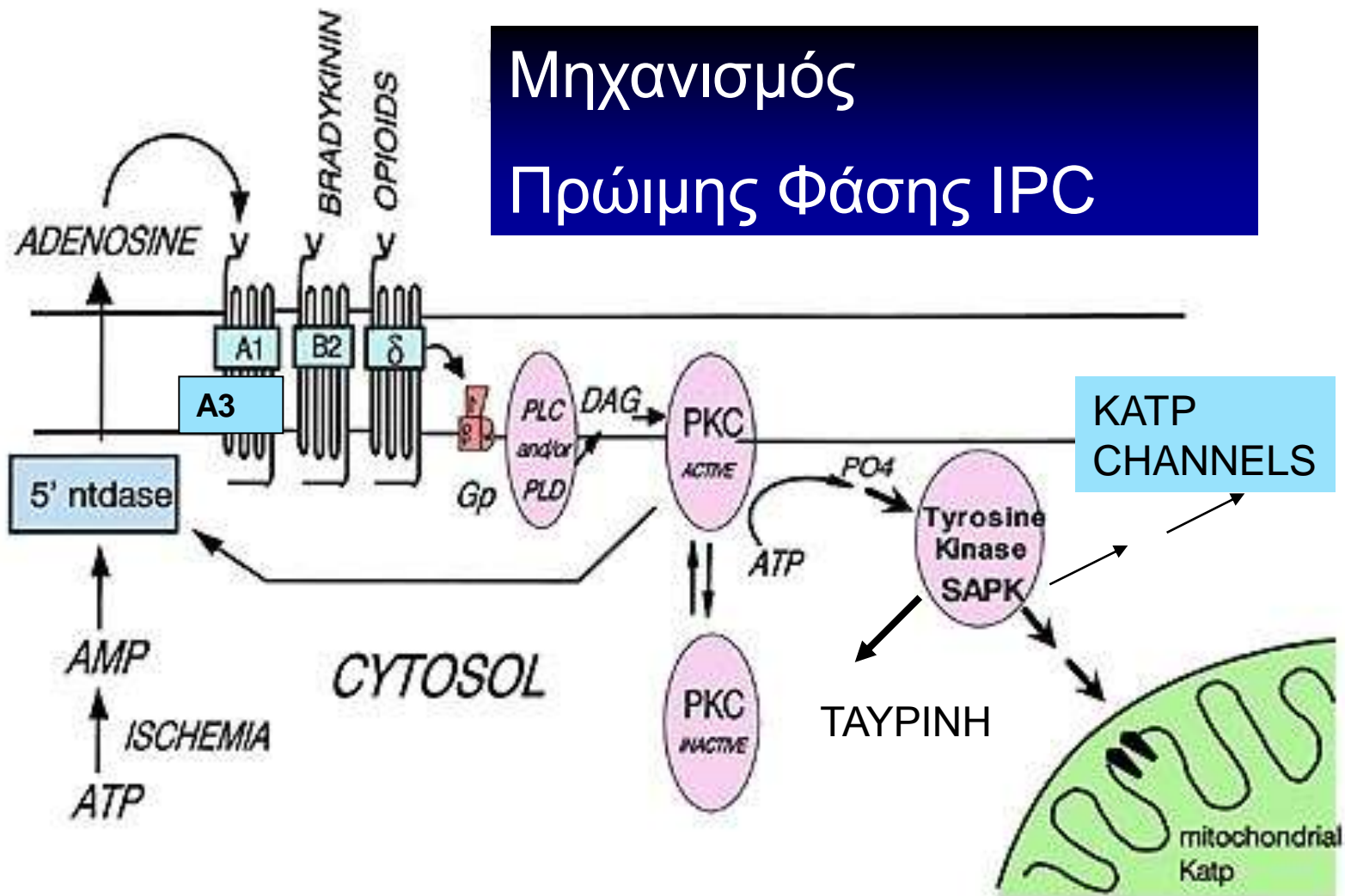
- Ισχαιμία NM: Αποκλεισμός Αορτής
IPC: 20 min, Επαναιμάτωση: 80min
Αποκλεισμός αορτής: 35 min

- Νευρολογική Εκτίμηση: 24h, 48h, 120h

- Ιστολογική Εκτίμηση – Τομές NM: 120h **ΦΑΙΑ ΟΥΣΙΑ**

- Ηωσινοφιλική Νευρωνική Αποδόμηση
- Φλεγμονώδης Κυτταρική Διήθηση
- Νέκρωση
- **60% απώλεια κινητικών νευρώνων CTRL**

Μηχανισμός Πρώιμης Φάσης IPC



Άμεσο IPC - Ρόλος ΚΑΤΡ

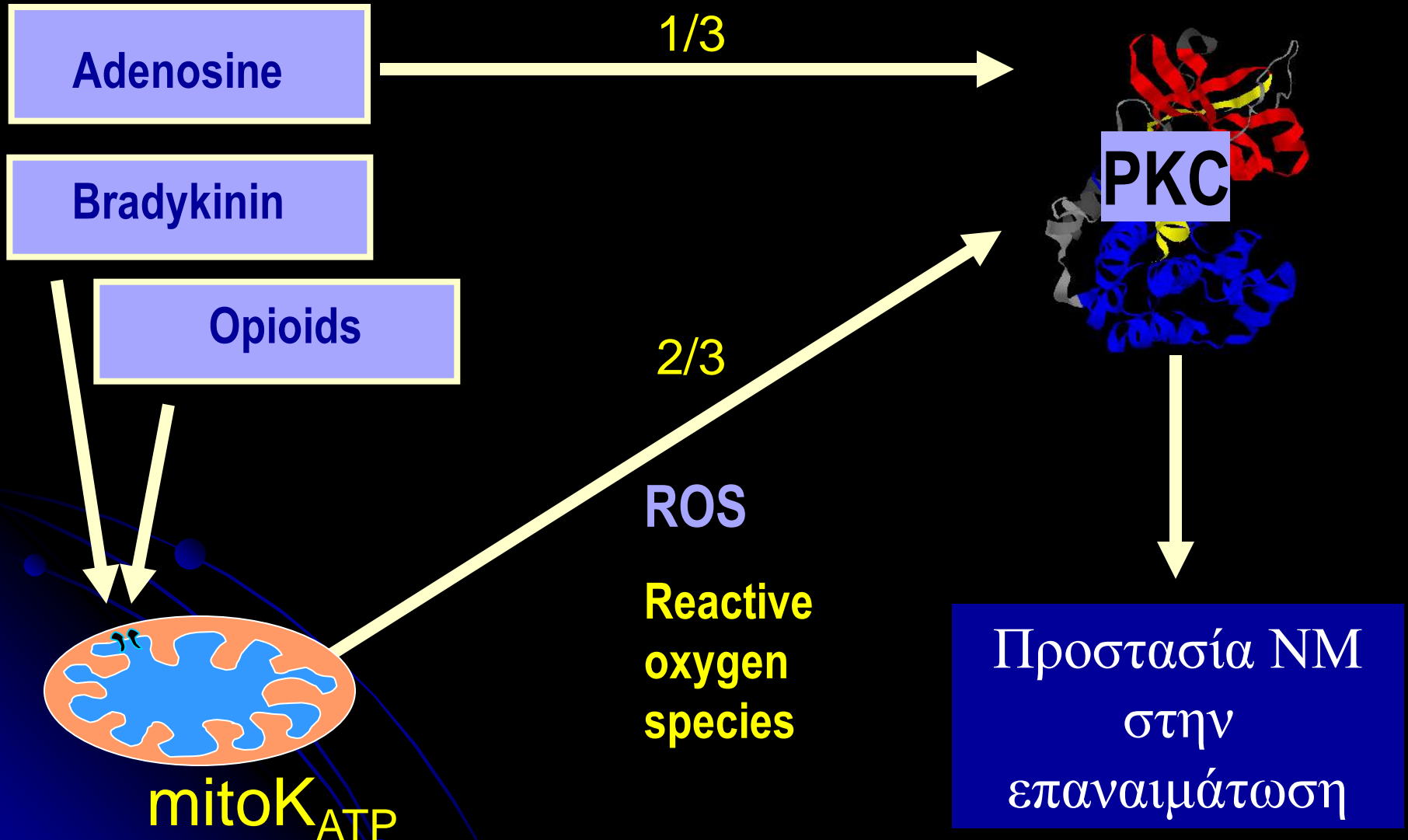
- αναστολή συγκόλλησης **λευκοκυττάρων**
- **υπερπόλωση** κυτταρικής μεμβράνης (K_{ATP})
- πρόληψη ενδοκυττάριας συσσώρευσης **Ca⁺⁺**
- αύξηση αποθεμάτων ενέργειας
- ↓ **κυτταροτοξικότητας** στα ενδοθηλιακά κύτταρα
- ↑ παραγωγής ανιόντων **υπεροξειδίου**
- ↓ **λιπόλυσης**
- **σταθερότητα** κυτταρικής μεμβράνης

Neumar RW et al

Molecular Mechanisms of ischaemic neuronal injury

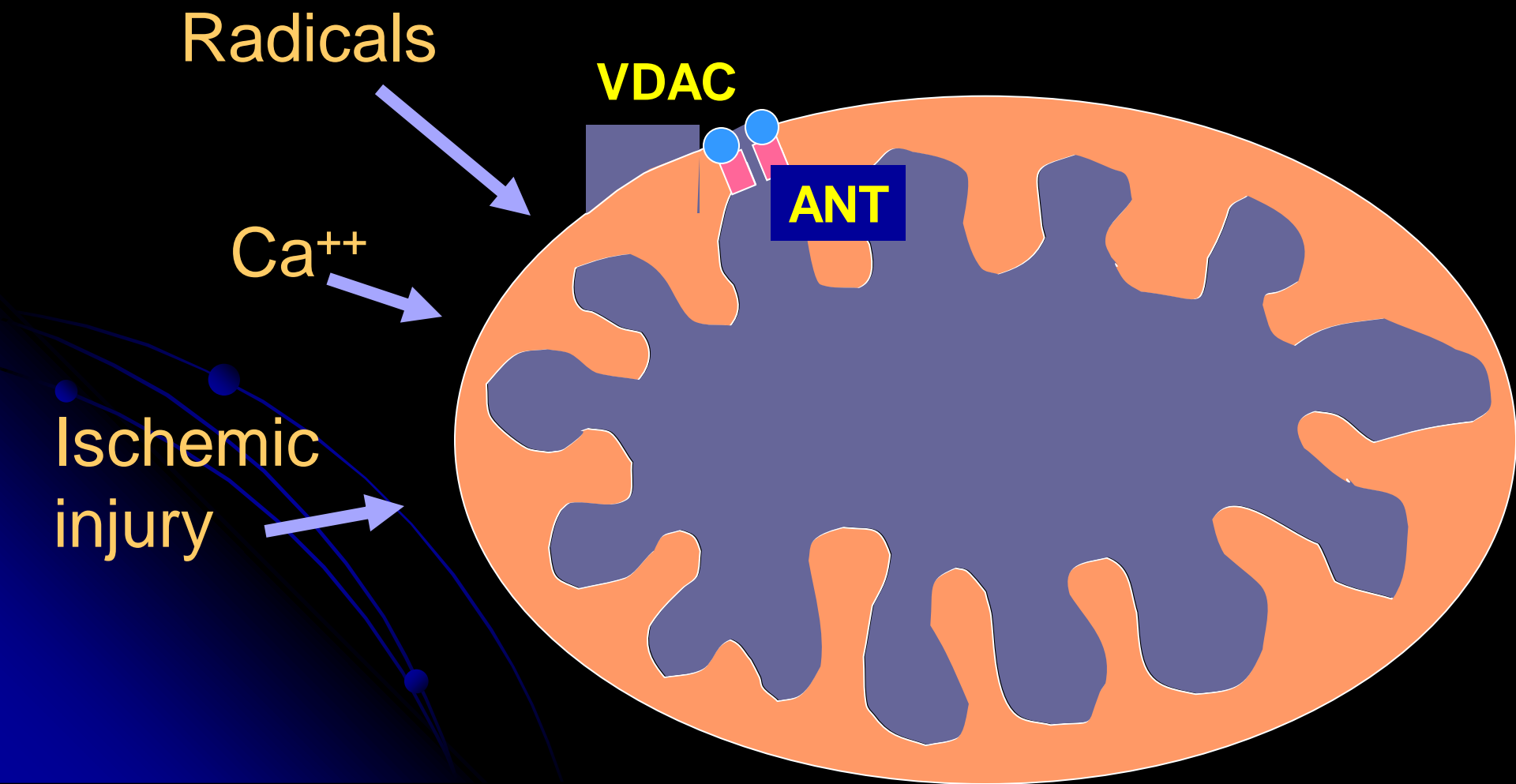
Ann Emerg Med 2000; 36: 483 – 506

Φάση Διέγερσης



Mitochondrial Permeability Transition Pore (MTP)

Σχηματίζονται κατά την επαναιμάτωση



Κατά την Επαναιμάτωση: 3 πληθυσμοί κυττάρων

A. Those that were killed by ischemia

B. Those that had sub-lethal injury and will survive

C. Those that are alive but will die from mPTP opening

Target for preconditioning

**Τι αναστέλλει τη
διάνοιξη των MTP
???**

PI3 kinase & ERK



**Τι διεγείρει την PI3-kinase
κατά την επαναιμάτωση?**

ADENOSINE!



**Τι κάνει τον
προγυμνασμένο NM
ευαίσθητο στη «δική» του
αδενοσίνη ???**

PKC!



ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ



PKC sensitizes A2b receptors

Populate A2b

Activate PI3-K & Erk

Prevents mito MTP

Recover & Survive

Trigger Phase
adenosine and
other surface
receptors couple
through multiple
Pathways to
activate PKC

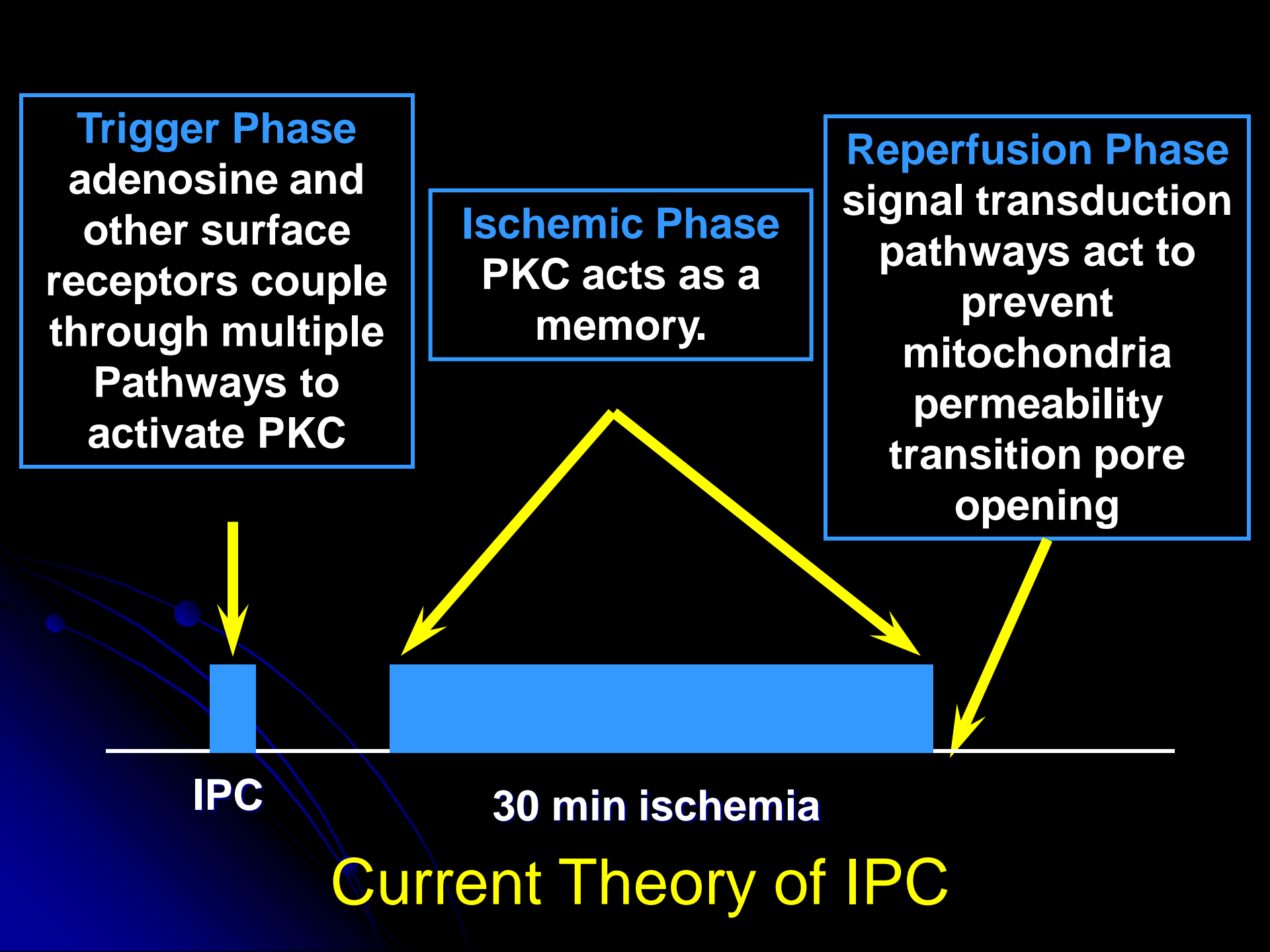
Ischemic Phase
PKC acts as a
memory.

Reperfusion Phase
signal transduction
pathways act to
prevent
mitochondria
permeability
transition pore
opening

IPC

30 min ischemia

Current Theory of IPC



An adenosine A_{2A} agonist, ATL-146e, reduces paralysis and apoptosis during rabbit spinal cord reperfusion

David C. Cassada, MD, Curtis G. Tribble, MD, Victor E. Laubach, PhD, Bao-Ngoc Nguyen, BA, Jayson M. Rieger, BS, Joel Linden, PhD, Aditya K. Kaza, MD, Stewart M. Long, MD, Irving L. Kron, MD, and John A. Kern, MD, *Charlottesville, Va*

J Vasc Surg 2001

- **ATL-126e (αγωνιστής A_{2A} υποδοχέων Αδενοσίνης)**

Πειραματικό Μοντέλο σε ποντίκια

Συστηματική χορήγηση για 3h

15min πριν έναρξη επαναιμάτωσης

Ελαττώνει: παράλυση / απόπτωση

Η φλεγμονή – απόπτωση: ??? Παραπληγία με REPERF

Διαζοξειίδη & IPC

- Διαζοξειίδη: MITOK_{ATP} Opener

Φαρμακευτικό PC, άμεσο – απώτερο

Μοντέλο ισχαιμίας NM σε κουνέλια

Βελτίωση νευρολογικής έκβασης

Πρόληψη νευρολογικής βλάβης σε TAAA

Caparrelli DJ et al, Ann Thorac Surg 2002

- Διαζοξειίδη: MITOK_{ATP} Opener

- Στο NM

Προλαμβάνει τη βλάβη από επαναιμάτωση μετά από ισχαιμία

Βελτίωση νευρολογικής λειτουργικότητας

Ελεύθερες Ρίζες O₂

Αναστολή Αποδόμησης DNA

Αναστολή Απόπτωσης

Roseborough G et al, Am J Pathol 2006

Μηχανισμοί Προστασίας ΝΜ από Πρώιμο (Άμεσο) ΙΡC


- **Αδενοσίνη** – Ευαίσθητοι Δίαυλοι K_{ATP}
- Τροποποίηση **Φλεγμονώδους Διαδικασίας**
μετά την ισχαιμία: Αντιφλεγμονώδης δράση ΙΡC
- Ελάττωση δραστηριότητας μικρογλοιακών κυττάρων
- Επίδραση στη **Αιματική Ροή του ΝΜ**
- Επίδραση στη Συγκέντρωση των **Κατεχολαμινών**
- Μείωση Βλάβης **Νευροδιαβιβαστικού Συστήματος**
- Ελαχιστοποίηση **Ιστοπαθολογικού Νευρωνικού Θανάτου**

Kato H et al, Brain Res Bull 1992; 29 (5): 559 – 565

Kakimoto M et al, Anesthesiology 2003; 99: 1112 – 1117

Perez – Pinzon MA et al, Acta Neuropathol 1999; 97: 495 – 501

Ισχαιμική Βλάβη ΝΜ

- Συσσώρευση Κατεχολαμινών
 - Αγγειόσπασμος
 - «Σχάση» Ενδοθηλιακών Κυττάρων
 - Πολλαπλές Αιμορραγικές Εστίες
 - Νέκρωση
- 
- Ελάττωση **Περιοχικής Αιματικής Ροής ΝΜ (rSCBF)**
 - «Τραυματισμός» ΝΜ

Naoya Y et al, J Vasc Surg 1994; 20: 826 – 833
Osterholm JL et al, J Neurosurg 1972; 36: 8

IPC στο Νωτιαίο Μυελό

- Πειραματικό Μοντέλο: Κουνέλια
Άμεσο IPC, Μικρός Χρόνος Επαναιμάτωσης
Ισχαιμία NM: Αποκλεισμός TAA, SCEPs
IPC: 5 min, Επαναιμάτωση: 20min, AoX: 30 min
- **IPC:**
Αύξηση rSCBF - SCEPs
Μικρή ↑ Κατεχολαμινών, ιδίως NE
Γραμμική συσχέτιση NE / cAMP
↑ Μεταβολικής δραστηριότητας NM
Διέγερση A1 υποδοχέα Αδενοσίνης: cAMP
- **ISCH:** Αύξηση NE, 5 – HT, Dopamine (x 3 – 5)
- **IPC – PROT:** Διατήρηση rSCBF, ↓ Κατεχολαμινών

Άμεσο IPC στο Νωτιαίο Μυελό

- Πειραματικό Μοντέλο: Κουνέλια
Παροδική Προστασία από IPC
IPC (ΑοΧ) 5min
Επαναιμάτωση 30min
Ισχαιμία (ΑοΧ) 17min
- Νευρολογική Εκτίμηση: 3h, 24h, 4d, 7d
- Νευρολογική Έκβαση
Καλύτερη σε IPC: **3h, 24h**
Καμιά Διαφορά: **4d, 7d**
- Ιστολογική Εκτίμηση
Μεγαλύτερος αριθμός **κφ νευρώνων** σε IPC: **24h, όχι 7d**

Άμεσο IPC στο ΚΝΣ

- Πειραματικό Μοντέλο: Κουνέλια (*Sirin BH et al, 2002*)
Αποκλεισμός Αορτής – Ισχαιμία NM
IPC (ΑοΧ) 5min / Επαναιμάτωση 25 min / Ισχαιμία (ΑοΧ) 20 min
Βελτίωση Νευρολογικής Έκβασης: 48h
- Πειραματικό Μοντέλο: Ποντίκια (*Perez – Pinzon MA et al, 1997*)
Ισχαιμία Εγκεφάλου (Global)
IPC 2min / Επαναιμάτωση 30 min / Ισχαιμία 10 min
Βελτίωση Νευρολογικής Έκβασης: 3d, όχι 7d
- Πειραματικό Μοντέλο: Ποντίκια (*Stagliano NE et al, 1999*)
Ισχαιμία Εγκεφάλου (Focal)
IPC 5 min (x1ή x3) / Επαναιμάτωση 30 min / Ισχαιμία 60 min
↓ Εμφράκτου: 24h
- Πειραματικό Μοντέλο: Κουνέλια (*Ueno T et al, 2001*)
Αποκλεισμός Αορτής – Ισχαιμία NM
IPC (ΑοΧ) 3min / Επαναιμάτωση 3 min x 2 / Ισχαιμία (ΑοΧ) 20 min
↑ SCBF OMNM, Μικρή Επίδραση στη Νευρολογική Έκβαση

Heat stress increases the effectiveness of early ischemic preconditioning in spinal cord protection

Murat Basaran^{a,*}, Eylul Kafali^a, Omer Sayin^a, Murat Ugurlucan^a, Melih Hulusi Us^b,
Cicek Bayindir^c, Ahmet Turan Yilmaz^b, Enver Dayioglu^a

^aDepartment of Cardiovascular Surgery, Istanbul University, GATA, Haydarpasa Military Training Hospital, Istanbul 84390, Turkey

^bDepartment of Cardiovascular Surgery, Gata Military Training Hospital, Ankara, Turkey

^cDepartment of Neuropathology, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Άμεσο Υπερθερμικό IPC

- Δεν προλαμβάνει / **Καθυστερεί** βλάβη NM από ισχαιμία
- **Παροδική προστατευτική δράση** – Απώτερη νευρολογική βλάβη
- Ευεργετικό Αποτέλεσμα:
 - Παράταση θεραπευτικού παράθυρου μετά από ισχαιμική βλάβη
 - HSPs σε άμεσο IPC + υπερθερμία
 - Θερμική «προθεραπεία» 24h πριν ισχαιμία, προστασία 48h
 - Ισχαιμική νευρωνική βλάβη: **διαρκής διαδικασία**
 - Καμιά σχέση άμεσου IPC , νευροπροστασίας και HSPs
 - **Δίπλευρη έκφραση HSPs**: άμεσα και απώτερα στη νευροπροστασία

Άμεσο vs Απώτερο IPC στο NM

- Πειραματικό Μοντέλο: Χοίροι
Σύγκριση Άμεσης - Επιβραδυμένης Προστασία από IPC
Group I AoXC, Group II AoXC 20min, Group III AoXC 45min,
Group VI AoXC 20min – REP 28h – 45min
- Νευρολογική Έκβαση (Tarlov Score): 24h, 48h, 120h
Καλύτερη σε άμεσο IPC: 24h, 48h, 120h
- Ιστολογική Εκτίμηση – Τομές NM: 120h
Ιστολογικές Αλλοιώσεις: Ανάλογες με Νευρολογική Έκβαση
- Σημασία διατήρησης ΑΠ κατά την επαναιμάτωση, αλλιώς δεν είναι εμφανές το αποτέλεσμα του IPC
- Άμεσο IPC: μικρός βαθμός φλεγμονής (ήπια)
- Αδενοσίνη, Αγωνιστές A2 υποδοχέων, MITO K_{ATP}
- Down Regulation NMDA receptors

Άμεσο Επαναλαμβανόμενο IPC στο NM

- Πειραματικό Μοντέλο: Σκύλοι
Άμεση Προστασία από IPC, SSEPs
 - CTRL (n=7)
 - IPC x 1 (n=7)
 - IPC x 3 (n=7)
 - AoX 45 1h Επαναιμάτωση
- Νευρολογική Έκβαση (Tarlov Score): 1h ως 72h follow up
Καλύτερη σε IPC x 3
- Ιστολογική Εκτίμηση – Τομές NM: 72h
Ιστολογικές Αλλοιώσεις: Ανάλογες με Νευρολογική Έκβαση
SSEPs αξιόπιστα αποτελέσματα
Με τη χρήση SSEPs: ανοχή μεγάλης ισχαιμίας (δυσνητικά)



Effect of repetitive ischemic preconditioning on spinal cord ischemia in a rabbit model

Qi Jing YU ^{a,b,*}, Yan Ling Wang ^b, Qing Shan Zhou ^a, Hai Bo Huang ^a,
Shu Fang Tian ^c, Dai Ming Duan ^d

- IPC 5min x 4, REP 5min, AoXC 45min, REP 7d
- Άμεση, Ταχεία, Αποτελεσματική νευρωνική προστασία
- Αύξηση ικανότητας NM στην ανοχή ισχαιμίας

- Μηχανισμός:

Αλλαγές στην κατανομή & συγκέντρωση ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων ιχνοστοιχείων κατά τη φάση της ισχαιμίας και επαναιμάτωσης

Ca⁺⁺, K⁺, Na⁺, Mg⁺⁺, Zn⁺⁺, χαλκός

Ischemic Preconditioning and Spinal Cord Function Monitoring in the Descending Thoracic Aorta Approach

Bernardo Assumpção de Mônico, Anderson Benício, Ivan Salvador Bonillo Contreras, Larissa Eckmann Mingrone, Gerson Ballester, Luiz Felipe Pinho Moreira

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP e Universi

Arq Bras Cardiol 2007; 88 (3): 262 - 266

- **Πειραματικό Μοντέλο: σκύλοι (28)**
- C45 (n=7), AoXC 45min / C60 (n=7), AoXC 60min
- IP45 (n=7), IPC x 3, AoXC 45min / IP60 (n=7), IPC x 3, AoXC 60min
- Παρακολούθηση 72h μετά
- **Νευρολογική Εκτίμηση**
- **Συσχέτιση με SSEPs**
- SSEPs πριν, κατά τη διάρκεια, μετά την ισχαιμία
- **Επαναλαμβανόμενο, άμεσο IPC:**
ελαττώνει τη συχνότητα παραπληγίας
- Σημασία έχει ο χρόνος επαναιμάτωσης
- **SSEPs: 75% ευαισθησία, 83% ειδικότητα**

Is Remote Preconditioning as Effective as Direct Ischemic Preconditioning in Preventing Spinal Cord Ischemic Injury?

Ugur Gurcun, M.D.,^{*1} Berent Discigil, M.D.,^{*} Mehmet Boga, M.D.,^{*} Erdem Ozkisacik, M.D.,^{*} M. Ismail Badak, M.D.,^{*} Cigdem Yenisey, Ph.D.,[†] Tunay Kurtoglu, M.D.,^{*} and Ibrahim Meteoglu, M.D.[‡]

^{}Department of Cardiovascular Surgery, [†]Department of Biochemistry, [‡]Department of Pathology, Adnan Menderes University Medical Faculty, Aydın, Turkey*

- **MNHMH IPC:** μοναδικό χαρακτηριστικό της προγύμνασης οργάνων στην ισχαιμία
- Επαναιμάτωση μετά από Ισχαιμία: **Καταγραφή – Αποθήκευση**
- Διαφορετική Αντίδραση σε νέα έκθεση σε Ισχαιμία
- Καταγραφή πληροφορίας για το ίδιο τμήμα ιστού, για διαφορετικά τμήματα του ίδιου οργάνου, για διαφορετικά όργανα
- Προγύμναση «Εξ' Αποστάσεως» (REMOTE IPC)

Is Remote Preconditioning as Effective as Direct Ischemic Preconditioning in Preventing Spinal Cord Ischemic Injury?

Ugur Gurcun, M.D.,^{*1} Berent Discigil, M.D.,^{*} Mehmet Boga, M.D.,^{*} Erdem Ozkisacik, M.D.,^{*}
M. Ismail Badak, M.D.,^{*} Cigdem Yenisey, Ph.D.,[†] Tunay Kurtoglu, M.D.,^{*} and Ibrahim Meteoglu, M.D.[‡]

^{*}Department of Cardiovascular Surgery, [†]Department of Biochemistry, [‡]Department of Pathology, Adnan Menderes University Medical Faculty, Aydin, Turkey

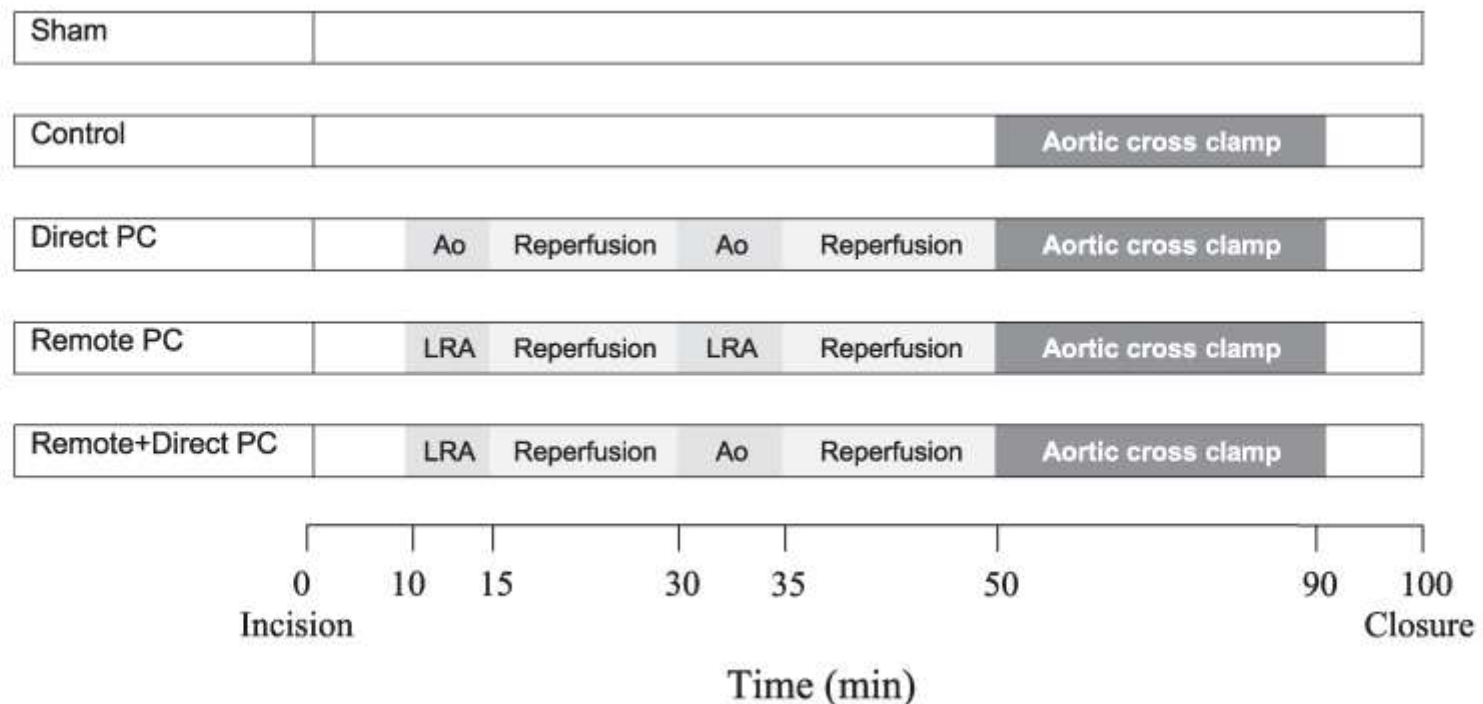


FIG. 1. Experimental protocol. See text for details (Ao = Aortic occlusion; LRA = Left renal artery occlusion).

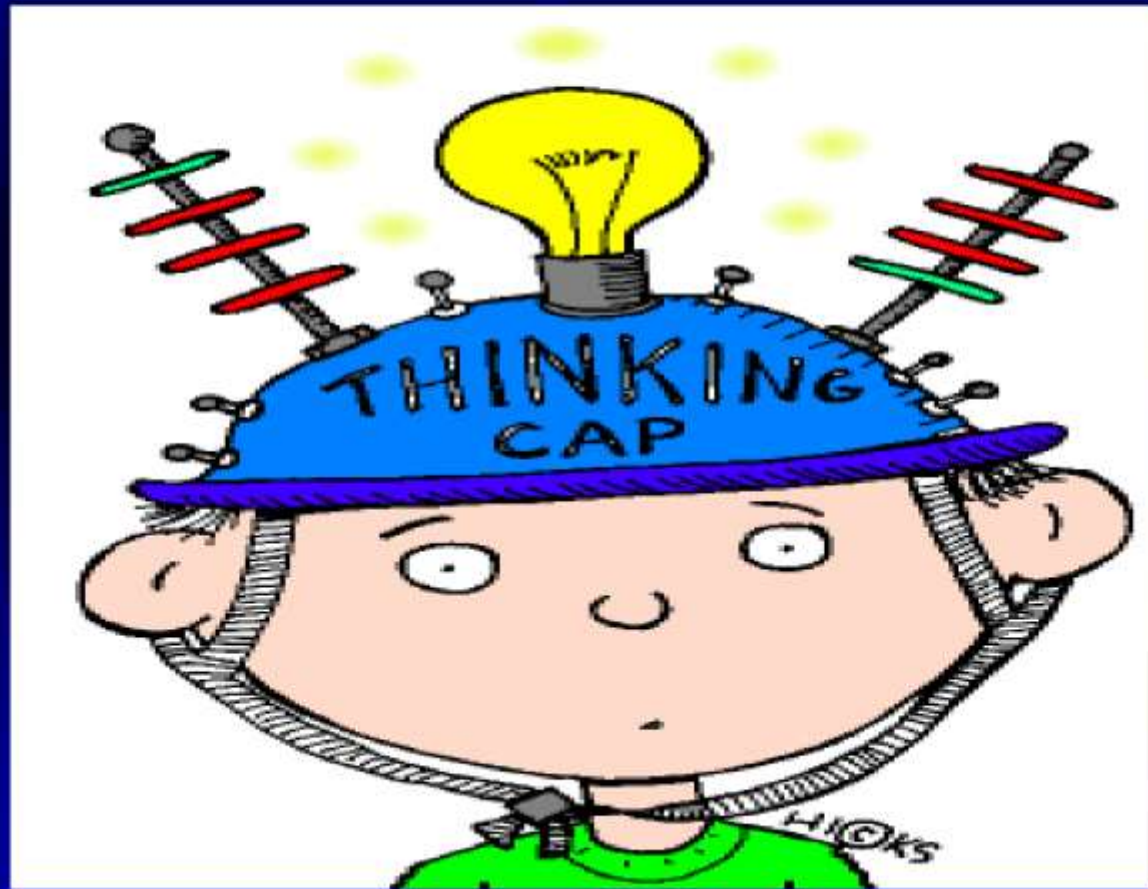
Is Remote Preconditioning as Effective as Direct Ischemic Preconditioning in Preventing Spinal Cord Ischemic Injury?

Ugur Gurcun, M.D.,^{*1} Berent Discigil, M.D.,^{*} Mehmet Boga, M.D.,^{*} Erdem Ozkisacik, M.D.,^{*} M. Ismail Badak, M.D.,^{*} Cigdem Yenisey, Ph.D.,[†] Tunay Kurtoglu, M.D.,^{*} and Ibrahim Meteoglu, M.D.[‡]

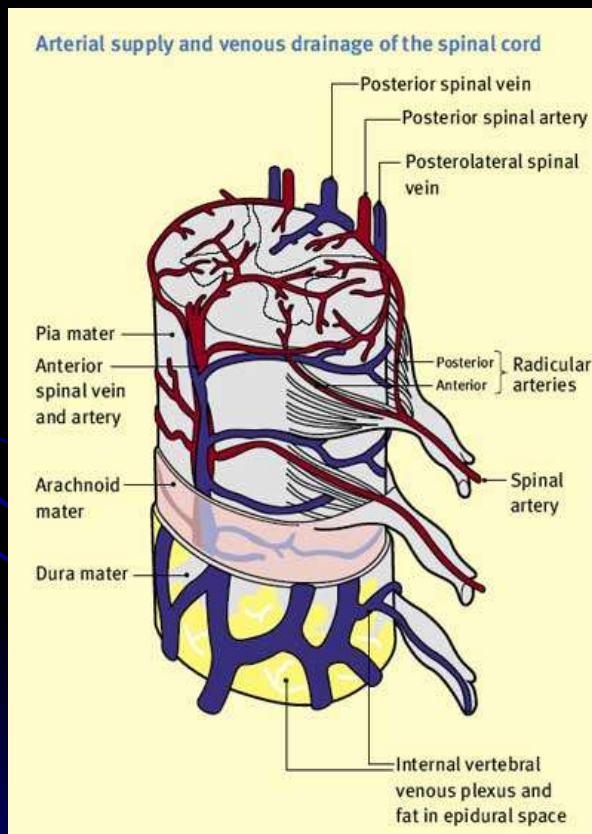
^{}Department of Cardiovascular Surgery, [†]Department of Biochemistry, [‡]Department of Pathology, Adnan Menderes University Medical Faculty, Aydin, Turkey*

- **Νευρολογική Έκβαση Ομάδων IPC:** Καλύτερη από CTRL
- **Εξ' αποστάσεως IPC:** ικανοποιητική προστασία
- **Απευθείας IPC:** πολύ μεγαλύτερη προστασία
- Ο συνδυασμός των δύο: **όχι μεγαλύτερη προστασία**
- **NSE, MDA, NO** σε IPC < CTRL

Are you Thinking YET????



Αναισθησιολογική Προγύμναση ΝΜ (ΑΡC)



Tolerance Against Ischemic Neuronal Injury Can Be Induced by Volatile Anesthetics and Is Inducible NO Synthase Dependent

Krisztian J. Kapinya, MD*; Diana Löwl*; Carsten Fütterer; Martin Maurer, MD;
Klaus F. Waschke, MD; Nikolaj K. Isaev, PhD; Ulrich Dirnagl, MD

Stroke July 2002

- Αναισθησιολογικό PC
- Προχορήγηση ISO 0, 12, 24, 48h προ ισχαιμίας: 1MAC
- Προχορήγηση Αλοθανίου 24h προ ισχαιμίας: 1 MAC
- ISO: Νευροπροστασία άμεσα
- ISO / ΑΛΟΘΑΝΙΟ: Παρατεταμένη νευροπροστασία
- Διατηρείται **μετά το πέρας** της αναισθησίας (24h)
- Άγνωστη η συσχέτιση με μεταβολικό ρυθμό
- ↓Μεταβολικός Ρυθμός: Ερέθισμα για PC, όχι στόχος PC
- PC: ανεξάρτητο φαινόμενο από CBF, Εξαρτώμενο από **iNOS**
- Πτητικά: **Μακροχρόνιες μεταβολές στην έκφραση γονιδίων**

Ισοφλουράνιο (ISO)

L. Xiong, Y. Zheng, M. Wu, L. Hou, Z. Zhu, X. Zhang, Z. Lu, Preconditioning with isoflurane produces dose-dependent neuroprotection via activation of adenosine triphosphate-regulated potassium channels after focal cerebral ischemia in rats, *Anesth. Analg.* 96 (2003) 233–237.

S. Zheng, Z. Zuo, Isoflurane preconditioning reduces Purkinje cell death in an in vitro model of rat cerebellar ischemia, *Neuroscience* 118 (2003) 99–106.

- **Ασκή PC ανάλογο του IPC**
- ↓ Ιστικής βλάβης από Ισχαιμία / Επαναιμάτωση
- Διάνοιξη ΜΙΤΟ Κ_{ΑΤΡ} διαύλων
- Βελτιστοποίηση μιτοχονδριακής παραγωγής ενέργειας
- Έμμεση διέγερση Α1 υποδοχέων αδενοσίνης
- ↓ Συσσώρευση Ενδοκυττάριου Ca⁺⁺
- ↑ Γονιδιακή Έκφραση Κυτταροπροστατευτικών Πρωτεϊνών
- Δοσοεξαρτώμενη νευροπροστασία σε εγκέφαλο

Isoflurane Preconditioning Induces Neuroprotection against Ischemia via Activation of P38 Mitogen-Activated Protein Kinases

Shuqiu Zheng and Zhiyi Zuo

Department of Anesthesiology, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia

Received September 8, 2003; accepted February 12, 2004

This article is available online at <http://molpharm.aspetjournals.org>

- Βραχυπρόθεσμη νευροπροστασία ISO
- Μακροπρόθεσμη βελτίωση νευρολογικής έκβασης (14d)
- Ελάττωση κυτταρικού θανάτου
- Ενεργοποίηση **P38 MAPK** – αυτοφωσφορλίωση
- Νέο Μοντέλο P38 MAPK in vivo:

Η ύπαρξη νευρωνικού θανάτου ή επιβίωσης μετά P38 MAPK εξαρτάται από τη χρονική στιγμή της ενεργοποίησης



Isoflurane preconditioning protects motor neurons from spinal cord ischemia: Its dose–response effects and activation of mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channel

Hee-Pyoung Park^a, Young-tae Jeon^a, Jung-won Hwang^a, Hoon Kang^b,
Seung-Woon Lim^b, Chong-Sung Kim^c, Yong-Seok Oh^{a,*}

- 30 min ISO (1.05, 2.1, 3.15%) 45 min προ ισχαιμίας NM
- Άμεση Προστασία (ως και 72 ώρες μετά επαναιμάτωση)
- ISO PC: Καλύτερη νευρολογική έκβαση
- ISO PC: Περισσότεροι βιώσιμοι νευρώνες
- Δοσοεξαρτώμενη Δράση
- MITO KATP
- ?? Καθυστέρηση / ?? Ελάττωση Απόπτωσης
- ?? Προλαμβάνει Απόπτωση

Isoflurane Produces Delayed Preconditioning against Spinal Cord Ischemic Injury via Release of Free Radicals in Rabbits

Hanfei Sang, M.D., Ph.D.,* Lin Cao, M.D.,† Pengxin Qiu, M.D.,‡ Lize Xiong, M.D., Ph.D.,§ Rongrong Wang, M.D.,† Guangmei Yan, M.D., Ph.D.||

- **Μοντέλο Ισχαιμίας NM:** ΑοΧC 20min (κουνέλια)
- Επαναλαμβανόμενη Χορήγηση **ISO:** 2.1%, 40min
- Απώτερο IPC
Νευρολογική Εκτίμηση - Παθολογοανατομία
- Θεραπευτικό Παράθυρο: 24h, 48h, όχι 72h μετά ισχαιμία
- Διμεθυλουρία: Scavenger ελευθέρων ριζών, Καταργεί IPC NM

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

- Διάνοιξη ΜΙΤΟ ΚΑΤΡ διαύλων
- Ελεύθερες Ρίζες O₂
- Ενεργοποίηση P38 MAPK
- Διάρκεια Προστασίας: άγνωστη

Anesthetic Preconditioning with Sevoflurane Does Not Protect the Spinal Cord After an Ischemic-Reperfusion Injury in the Rat

David A. Zvara, MD*, Andrew J. Bryant, BS*, Dwight D. Deal, BS*, Mario P. DeMarco, BS*, Kevin M. Campos, BS*, Carol M. Mansfield, BS†, and Michael Tytell, PhD†

Departments of *Anesthesiology and †Neurobiology and Anatomy, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina

(Anesth Analg 2006;102:1341-7)

- Έλεγχος για Άμεση / Απώτερη Προστασία
- IPC (3 min) vs APC με SEVO 3.5%, μετά ισχαιμία 12min
- IPC: παρέχει προστασία, SEVO όχι
- SEVO APC: MITO KATP, HSPs (κινητοποίηση υπαρχόντων)
- Φωσφορυλίωση Hsf1, HSPs priming
- ?? Ειδικοί μηχανισμοί στο NM για προστατευτική δράση IPC
- ?? Διαφορετικοί από εγκέφαλο και μυοκάρδιο

TABLE 1. *The proposed neuroprotective agents*

Excitatory amino acid receptor blockers (26):

NMDA (24): MK-801 (10), magnesium (4), CGS-19755 (2), ketamine (2), LY-233053 (2), memantine (2), ATP-MgCl₂ (1), dextrorphan (1)

AMPA (2): LY-293558 (1), NBQX (1)

Free radical scavengers (22): SOD (9), PEG-SOD (2), tirilazad (2), allopurinol (2), deferoxamine (2), L1 (1), dimethylthiourea (1), U-74389G (1),

DMSO (1), Caffeic acid phenethyl ester (1)

Calcium channel blockers (16): KB-2796 (4), nimodipine (4), flunarizine (3), ziconotide (2), lidoflazine (1), conotoxin (1), verapamil (1)

Anesthetics (12): thiopental (8), halothane (2), isoflurane (1), methohexital (1)

Opiate receptor antagonists (8): naloxone (5), WIN-44,441-3 (1), M-154,129 (1), nalmefene (1)

Inhibitors of leukocytes and monocytes (7): anti-CD (5), doxycycline (1), pentoxifylline (1)

Corticosteroids (7): methyl-prednisolone (6), dexamethason (1)

Prostaglandins (6): prostaglandin E1 (3), prostacyclin (3)

Alternative oxygen carriers (5): Fluosol DA (3), diaspirin cross-linked hemoglobin (2)

Adenosine (+-agonist) (4): propentofylline (3), adenosine (1)

Modulators of coagulation (4): tissue pathway factor inhibitor (2), aprotinine (1), heparine (1)

Serotonin antagonists (4): lysergic acid diethylamide (1), 2-bromolysergic acid diethylamide (1), cinanserin (1), cyproheptadine (1)

Sodium channel inhibitors (4): riluzole (2), CPP (1), QX (1)

Local anesthetics (3): tetracaine (2), lidocaine (1)

pH modulators (3): dichloroacetate (2), CO₂ (1)

Modulator of glucose metabolism (3): 2-deoxyglucose (1) and 3-O-methylglucose (1), Insulin (1)

Protein kinase C modulators (3): Staurosporine (1), H-7 (1), 1,2-oleoylacetylgllycerol (1)

GABA modulators (2): muscimol (1), bicuculine (1)

Nitric oxide synthase inhibitor (2): N(G)-nitro-L-arginine-methyl ester (2)

Regenerative agents (2): A4 protein precursor (1), gangliosides (1)

Vasodilators (2): poloxamer 188 (1), papaverine (1)

Plasma expanders (2): pentastarch (1), 6% hydroxyethyl starch (1)

Phenothiazines (2): chlorpromazine (1), trifluoperazine (1)

Inhibition of apoptosis (1): cycloheximide (1)

Additional agents: deprenyl (1), phenylephrine (2)

In brackets: the number of times they were tested.

TABLE 3. *The agents that demonstrated improvement of neurologic outcome in at least two studies*

Agents (references)	Number	Neurology: n Histology: h	T control	Group size	Postischemic recovery
Deferoxamine (80,83)	2	n, n	—	7, 8	4 hours, 24 hours
Fluosol-DA (22,72)	2	n, n	—	8, 6	24 hours, 48 hours
LY-233053 (66,67)	2	n, n	—	14, 10	18 hours, 18 hours
KB-2796 (19,21)	2	n, n	—	6, 6	96 hours, 96 hours
Leucocyte activation inhibitor (12–14,62)	4	n, n, n	(62)	16, 11, 13, 7	18 hours, 18 hours, 18 hours, 5.5 hours
Magnesium (30,89,96)	3	n, n/h, n	(30, 89)	16, 8, 13	48 hours, 24 hours, 24 hours
MK-801 (21,24,51,52,69,86,103)	7	n, n/h, n, n n+/h–, h, n/h	(24)	6, 9, 12, 19, 13, 4, 15	96 hours, 21 days, 72 hours, 24 hours, 48 hours, 2 hours, 48 hours
Naloxone (25,26,28)	3	n, n, n/h	—	9, 9, 15	48 hours, 48 hours, 48 hours
Propentofylline (18,20)	2	n, n	—	6, 6	96 hours, 96 hours
Prostaglandin E1 (39,40,78)	3	n, n, n	(78)	12, 12, 10	7 days, 7 days, 24 hours
Prostacyclin (40,48)	2	n, n	—	12, 6	7 days, 72 hours
Tissue factor pathway inhibitor (54,55)	2	n, n	(54)	20, 7	24 hours, 72 hours
Superoxide dismutase (61,80)	2	n, n	—	12, 7	7 days, 4 hours
Tirilazad (35,36)	2	n, n	—	9, 10	30 days, 96 hours
Thiopental (11,76,77,79,85)	5	n, n, n, n, n	(11)	4, 12, 10, 12, 13	48 hours, 5 days, 48 hours, 48 hours, 48 hours

Number = Number of studies in which neuroprotection was demonstrated. Neurology: n = significant improvement of neurologic outcome. Histology: h = significant improvement of histopathologic outcome, n+/h– = neurologic and histologic outcome were not in agreement. T control = temperature was measured and actively maintained at baseline level in the cited reference. Group size = size of the experimental groups. Postischemic recovery = time between the ischemic insult and the neurologic/histologic endpoints.

For the individual agents in each row, neurology/histology, group size, and postischemic recovery are mentioned in accordance with the sequence in the references.

Μέτρα για Ελάττωση Νευρολογικής Βλάβης

ΦΑΡΜΑΚΑ

Συστηματική Χορήγηση

- Στεροειδή (μεθυλπρεδνιζολόνη)
- Ανταγωνιστές οπιοειδών
Ναλοξόνη
Ναλμεφένη
- Βαρβιτουρικά (θειοπεντάλη)
- Αποκλειστές διαύλων Ca^{++}
- Scavengers ελευθέρων ριζών O_2
- Ανταγωνιστές NMDA υποδοχέων
- Μαγνήσιο
- Fluosol – DA (τεχνητό αίμα)

ΦΑΡΜΑΚΑ

Υπαραχνοειδής Χορήγηση

- Μαγνήσιο
- Παταβερίνη
- Τετρακαΐνη
- Fluosol – DA (τεχνητό αίμα)

Shenaq SA, Svensson LG,
J Cardiothorac Vasc Anesth
1993; 7 (1): 81 – 94

O' Connor CJ, Rothenberg DM,
J Cardiothorac Vasc Anesth
1995; 9 (6): 734 – 737

Table 1. Proposed strategies for neuroprotection

Strategy	Proposed mechanism	Clinical use	Potential risks
Corticosteroids	Stabilization of cell membranes; reduction in postinjury inflammation; reduction in lipid peroxidation	Used in SCI with questionable benefit; no role in TBI	Systemic complications include pneumonia, sepsis, and gastrointestinal hemorrhage
Hypothermia	Depression of cerebral metabolism; reduction in free radical formation; reduction in brain edema	Therapeutic hypothermia is not widely accepted as a treatment for TBI; avoidance of hyperthermia is used to prevent increased ICP and cerebral metabolism	Rapid rewarming after hypothermia may exacerbate neuronal injury; severe hypothermia may lead to coagulopathy
Sex hormones	Powerful antioxidant activity; suppression of neuronal excitotoxicity	Experimental for TBI and SCI; clinical trials underway	Unknown
Minocycline	Inhibition of mitochondrial cytochrome c release; inhibition of caspase-mediated apoptosis	Experimental for TBI and SCI	Unknown
Erythropoietin	Cytokine mediator that decreases inflammation; reduction in lipid peroxidation	Experimental for TBI and SCI	Hematopoietic effects may exacerbate neuronal injury through increased blood viscosity and thrombosis
Magnesium	NMDA antagonist; suppression of neuronal excitotoxicity; reduction in intracellular calcium influx	Experimental for TBI and SCI; used as antiepileptic agent clinically	Extremely high doses may lead to various degrees of neuronal suppression, including weakness and decreased level of consciousness

ICP, intracranial pressure; NMDA, *N*-methyl-D-aspartate; SCI, spinal cord injury; TBI, traumatic brain injury.

Ερυθροποιητίνη (EPO) & Νευροπροστασία

- Ερυθροποιητίνη κ Παράγωγα αυτής:
Χορηγούμενα μετά Βλάβη NM
Βελτίωση Νευρολογικής Έκβασης
- Χορήγηση EPO κ αναλόγων αυτής (asialoEPO)
πριν ισχαιμική βλάβη NM σε ποντίκια – 10mcg/kg
Νευροπροστασία
 - Βελτίωση κινητικής λειτουργίας – 42d
 - Καλύτερα αποτελέσματα αν η χορήγηση γίνει την ώρα της βλάβης
- NM: μεγάλος αριθμός υποδοχέων EPO
- Δράση EPO: μέσω glial fibrillary acidic protein

Erythropoietin protects the central nervous system during prolonged hypothermic circulatory arrest: An experimental study in a canine model

Mitsuhiro Kawata, MD, Shinichi Takamoto, MD, PhD, Kazuo Kitahori, MD, PhD, Hiroyuki Tsukihara, MD, Tetsuro Morota, MD, PhD, Minoru Ono, MD, PhD, Noboru Motomura, MD, PhD, Arata Murakami, MD, PhD, and Yoshihiro Suematsu, MD, PhD

The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery • June 2006

- Πειραματικό μοντέλο σε σκύλους
- EPO 5000 IU/kg

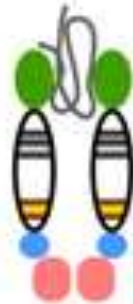
EPO:

- Προλαμβάνει την απόπτωση
- «Σώζει» νευρώνες από την απόπτωση σε ιδιαίτερα «ευαίσθητες» περιοχές
- Τροποποιεί την ανοσοαπάντηση του ΚΝΣ στην ισχαιμία

EPO

EPO receptor homodimer

Primarily found on blood forming cells



ERYTHRO-
POIESIS

Low, constant
blood levels required
for activity

- increases erythrocytes
- increases platelets
- raises blood pressure

EPO receptor β Common on heterocomplex

Present on many tissues

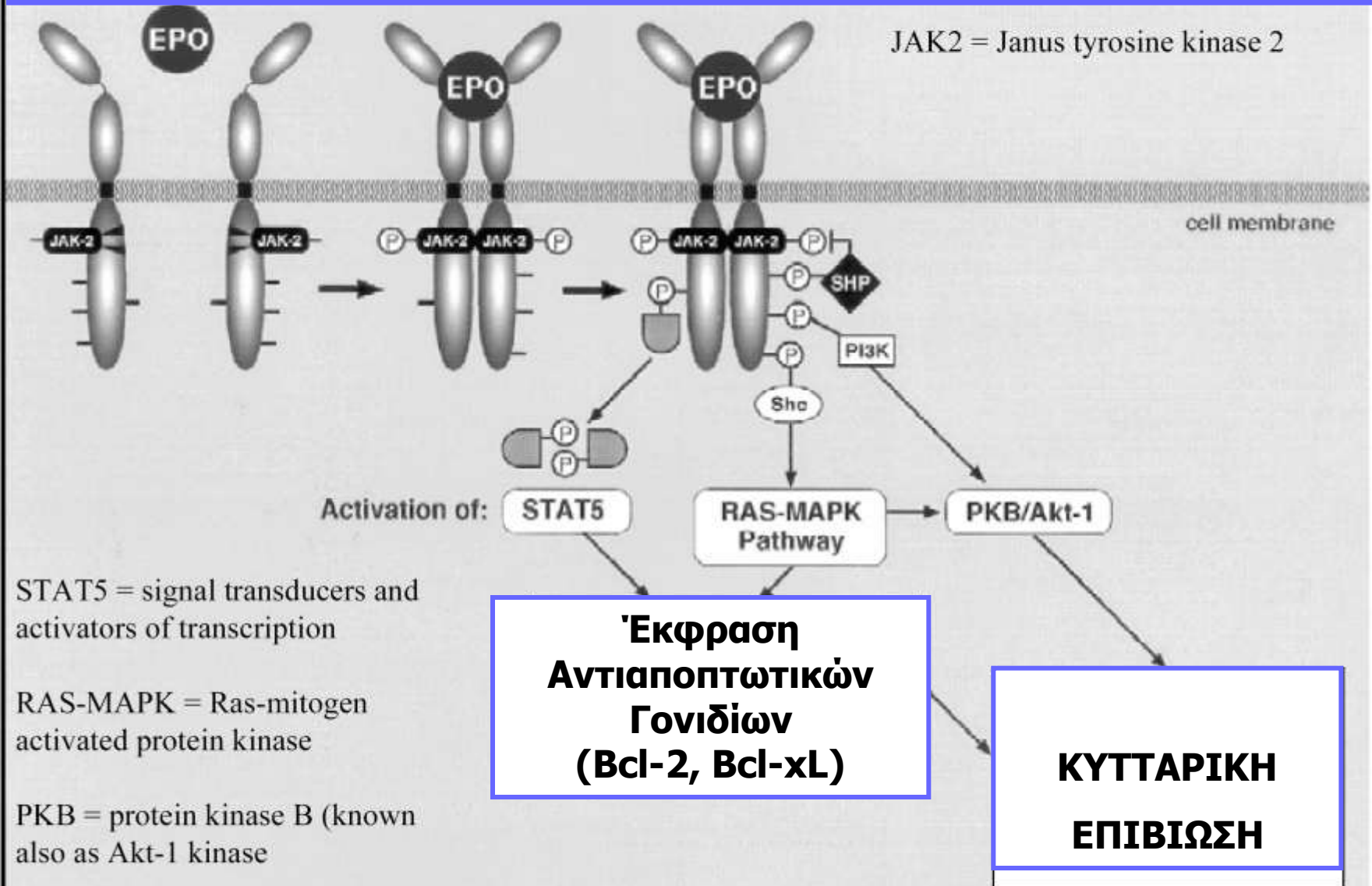


TISSUE
PROTECTION

High, infrequent
blood levels required
for activity

- acts locally
- protects against apoptosis

Οδοί Κυτταρικής Επιβίωσης Ενεργοποιημένοι από Ερυθροποιητίνη (EPO)



NeuroBiology of Disease 2007

- Προχορήγηση
- Μηχανισμός Δράσης
- Άμεση δράση στα μιτοχόνδρια
- Αναστολή διάνοιξης πόρων MPT
- Αντιαποπρωτική Δράση
- Σε Πειραματικά Μοντέλα
- Αμφιλεγόμενα Αποτελέσματα



Available online at www.sciencedirect.com



Pharmacology & Therapeutics 116 (2007) 77–106

Pharmacology
&
Therapeutics

www.elsevier.com/locate/pharmthera

Associate editor: A.L. Morrow

Progesterone: Therapeutic opportunities for neuroprotection and myelin repair

Michael Schumacher^{a,*}, Rachida Guennoun^a, Donald G. Stein^b, Alejandro F. De Nicola^c

- Ελάττωση φλεγμονής – απόπτωσης
- Νευροπροστασία
- Νευροαναδόμηση
- Σχηματισμός νέων ελύτρων μυελίνης
- Εξωγενής χορήγηση: Θεραπεία οξείας βλάβης NM



ELSEVIER

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 18 (2000) 174–181

EUROPEAN JOURNAL OF
CARDIO-THORACIC
SURGERY

www.elsevier.com/locate/ejcts

Ischemic spinal cord injury induced by aortic cross-clamping: prevention by riluzole[☆]

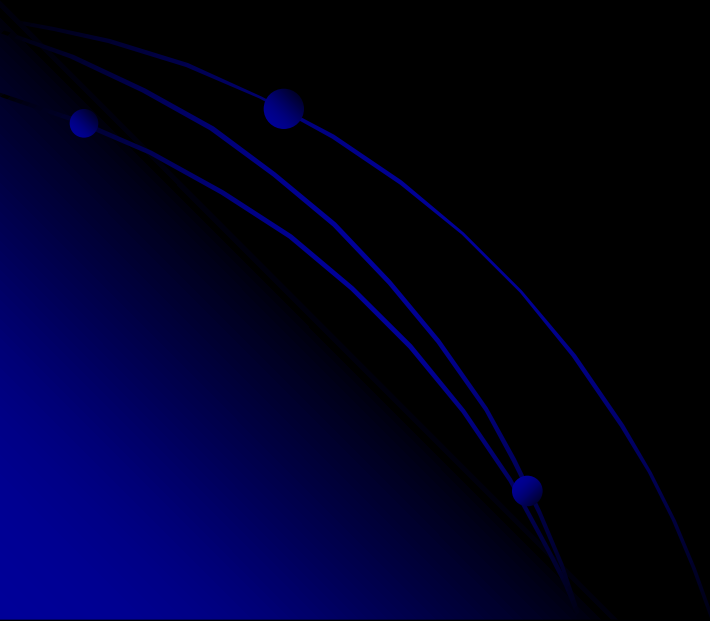
Loïc Lang-Lazdunski^{a,*}, Catherine Heurteaux^b, Alexandre Mignon^c, Jean Mantz^c,
Catherine Widmann^b, Jean-Marie Desmots^c, Michel Lazdunski^b

Ischemic preconditioning and nicotinamide in spinal cord protection in an experimental model of transient aortic occlusion

C. Selim Isbir, Koray Ak, Ozlem Kurtkaya, Ümit Zeybek, Serdar Akgün, Bernd W.
Scheitauer, Aydin Sav and Adnan Cobanoglu
Eur J Cardiothorac Surg 2003;23:1028-1033
DOI: 10.1016/S1010-7940(03)00110-6

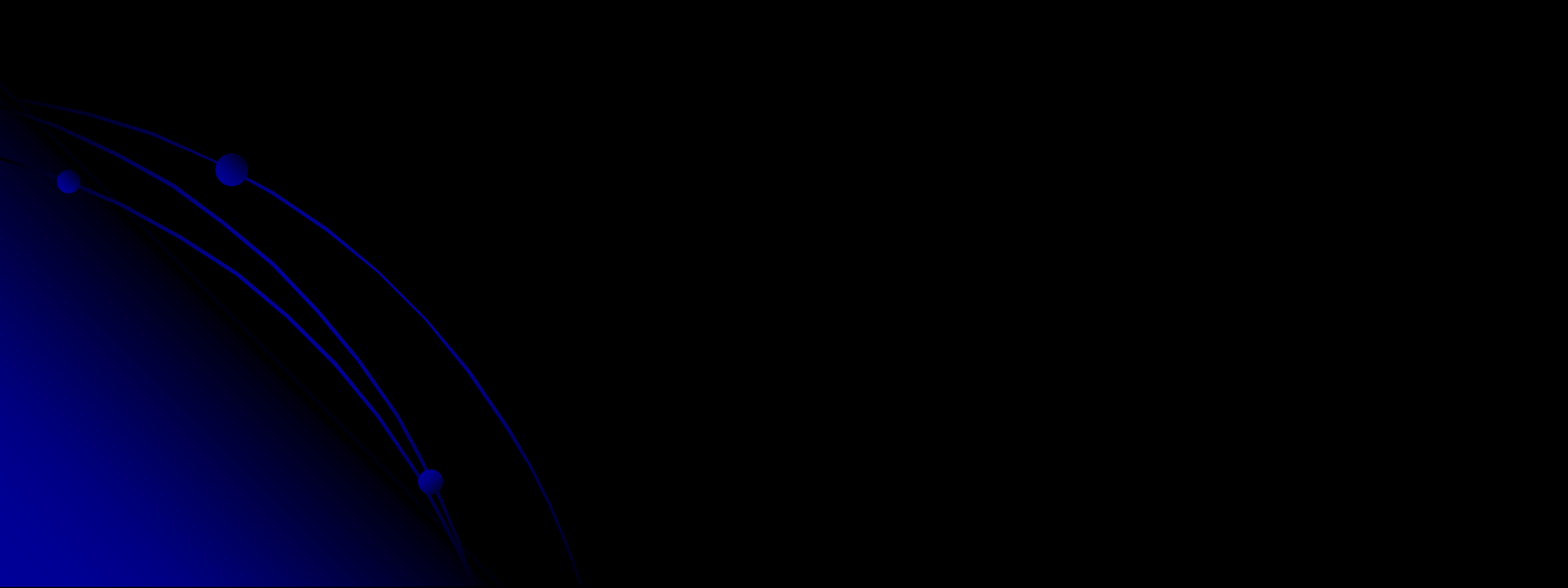
Effects of Interleukin-10 (IL-10) on Pain Behavior and Gene Expression Following Excitotoxic Spinal Cord Injury in the Rat

Jeffery A. Plunkett,^{*‡} Chen-Guang Yu,^{*} Julia M. Easton,^{*}
John R. Bethea,^{*†‡¹} and Robert P. Yeziarski^{*†‡§¹}



Endotoxin preconditioning protects against the cytotoxic effects of $\text{TNF}\alpha$ after stroke: a novel role for $\text{TNF}\alpha$ in LPS-ischemic tolerance

Holly L Rosenzweig¹, Manabu Minami², Nikola S Lessov¹, Sarah C Coste¹, Susan L Stevens¹, David C Henshall³, Robert Meller², Roger P Simon² and Mary P Stenzel-Poore¹



NS-7, a novel Na⁺/Ca²⁺ channel blocker, prevents neurologic injury after spinal cord ischemia in rabbits

Enyi Shi, MD^{a,*}

Teruhisa Kazui, MD, PhD^a

Xiaojing Jiang, MD^b

Naoki Washiyama, MD, PhD^a

Kazuchika Suzuki, MD^a

Katsushi Yamashita, MD, PhD^a

Hitoshi Terada, MD, PhD^a

**The Journal of Thoracic and
Cardiovascular Surgery 2005**

Linolenic acid prevents neuronal cell death and paraplegia after transient spinal cord ischemia in rats

Journal of Vascular Surgery, 2003

Loïc Lang-Lazdunski, MD, PhD,^{a,b} Nicolas Blondeau, PhD,^b Gisèle Jarretou, BS,^b Michel Lazdunski, PhD, DSc, and Catherine Heurteaux, PhD,^b *Clamart and Valbonne, France*



ELSEVIER

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 25 (2004) 105–110

EUROPEAN JOURNAL OF
CARDIO-THORACIC
SURGERY

www.elsevier.com/locate/ejcts

Neuroprotective effects of FK-506, L-carnitine and azathioprine on spinal cord ischemia-reperfusion injury

Serdar Akgun^{a,*}, Atike Tekeli^a, Ozlem Kurtkaya^b, Ali Civelek^a, Selim C. Isbir^a,
Koray Ak^a, Sinan Arsan^c, Aydin Sav^b

Journal of Investigative Surgery , 2005

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713723105>

Neuroprotective Effect of KR-31378, a Novel Potassium Channel Activator, on Spinal Cord Ischemic Injury in Rabbits

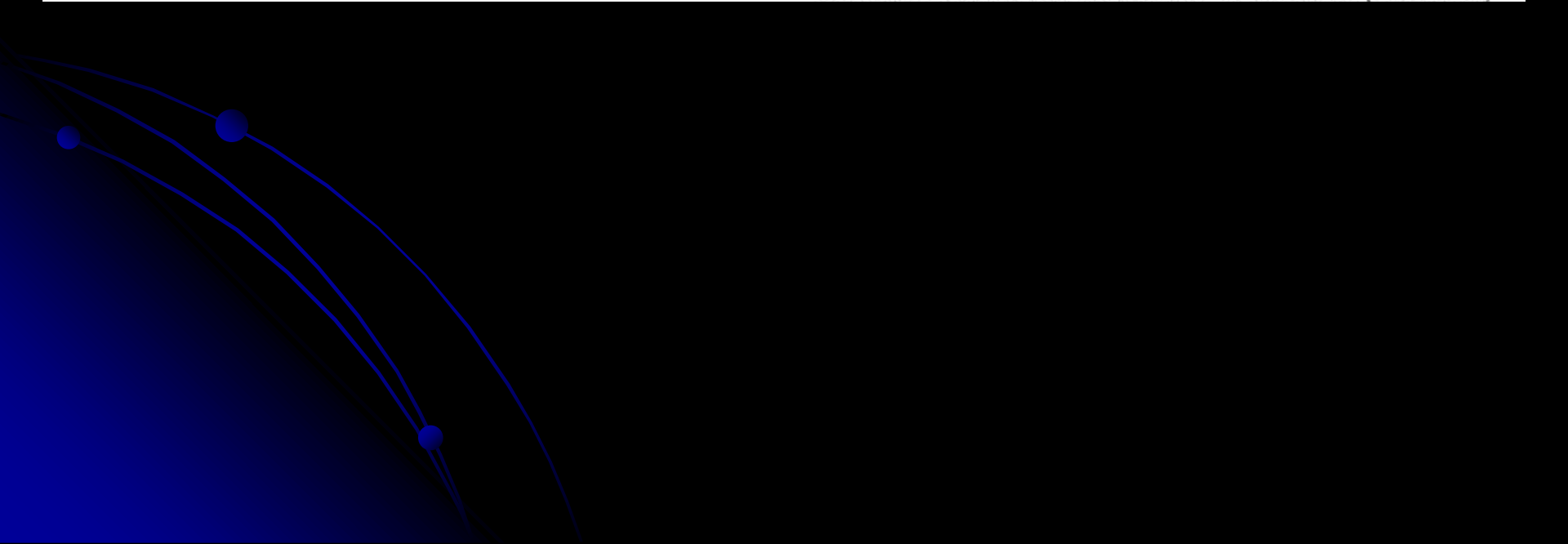
Chang-Ha Lee^a; Ki Young Choi^b; Yong Jin Kim^c; Won Gon Kim^c

TREK-1, a K⁺ channel involved in neuroprotection and general anesthesia

**C Heurteaux¹, N Guy¹, C Laigle,
N Blondeau, F Duprat, M Mazzuca,
L Lang-Lazdunski, C Widmann,
M Zanzouri, G Romey and M Lazdunski***

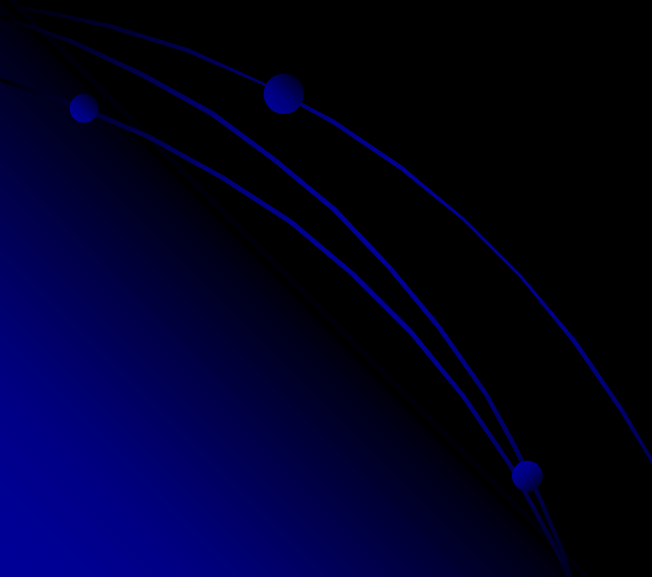
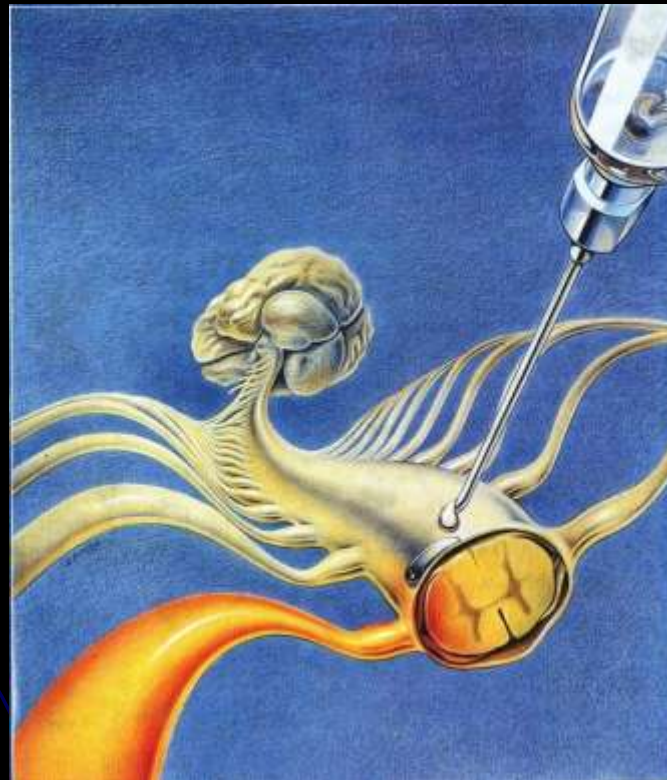
Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS, Institut Paul Hamel, Sophia-Antipolis, Valbonne, France

RECEIVED 12 FEBRUARY 2004; ACCEPTED 12 MARCH 2004




???

Περιοχική Αναισθησία και
Προγύμναση NM στην Ισχαιμία



ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ

- Διαύλων Na^+ εξαρτώμενων από διαφορά δυναμικού
 - Διαύλων K^+
 - Διαύλων Ca^{++}
- 

ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΚΝΣ ?????

Fujitani T et al. Neurisci Lett 1994; 179: 91 – 94

Niiyama S et al. Neurosci Res 2002; 42: 231 – 241

ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Στον εγκέφαλο (πειραματικό επίπεδο)

- ↓ Είσοδος Na^+ ενδοκυττάρια σε υποξική βλάβη ΚΝΣ
- Αναστολή εξάντλησης ATP
- **Αναστολή απώτερης νευρολογικής βλάβης** σε αποκλεισμό καρωτίδων αν γίνει έγχυση ΤΑ (προθεραπεία) στις κοιλίες του εγκεφάλου

Fujitani T et al. Neurisci Lett 1994; 179: 91 – 94

Niiyama S et al. Neurosci Res 2002; 42: 231 – 241

Στο NM: άγνωστη η δράση ΤΑ

The effects of moderate hypothermia and intrathecal tetracaine on glutamate concentrations of intrathecal dialysate and neurologic and histopathologic outcome in transient spinal cord ischaemia in rabbits

- Τετρακαΐνη υπαραχνοειδώς σε ισχαιμική βλάβη NM
 - Πειραματικό μοντέλο σε κουνέλια
 - Αποτυχία αναστολής απελευθέρωσης γλουταμικού κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας
 - Αποτυχία βελτίωσης της νευρολογικής έκβασης
- Κλινικά
Ιστοπαθολογικά

Effects of intrathecal bupivacaine in conjunction with hypothermia on neuronal protection against transient spinal cord ischemia in rats

J.-R. LEE¹, S.-M. HAN², J.-G. LEEM² and S.-J. HWANG³

¹Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Inje University, College of Medicine, Ilsan and Departments of ²Anesthesiology and Pain Medicine and ³Anatomy and Cell Biology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea

- Προχορήγηση **BUPI 3min προ ισχαιμίας**
- Ισχαιμία **12 min**, μετά επαναιμάτωση
- Εκτίμηση: 2h, 24h μετά επαναιμάτωση
- **BUPI**: Όχι νευροπροστατευτική δράση από μόνη της
- **BUPI + ΥΠΟΘΕΡΜΙΑ**:
Ενίσχυση της νευροπροστατευτικής δράσης της υποθερμίας
- Κλινική Εφαρμογή BUPI σε ενδεχόμενη ισχαιμία NM

Is Intrathecal Magnesium Sulfate Safe and Protective Against Ischemic Spinal Cord Injury in Rabbits?

Hiroshi Saeki, MD, Mishiya Matsumoto, MD, Shuichi Kaneko, MD, Shunsuke Tsuruta, MD, Ying Jun Cui, MD, Kazunobu Ohtake, MD, Kazuyoshi Ishida, MD, and Takefumi Sakabe, MD

Department of Anesthesiology-Resuscitology, Yamaguchi University School of Medicine, Japan

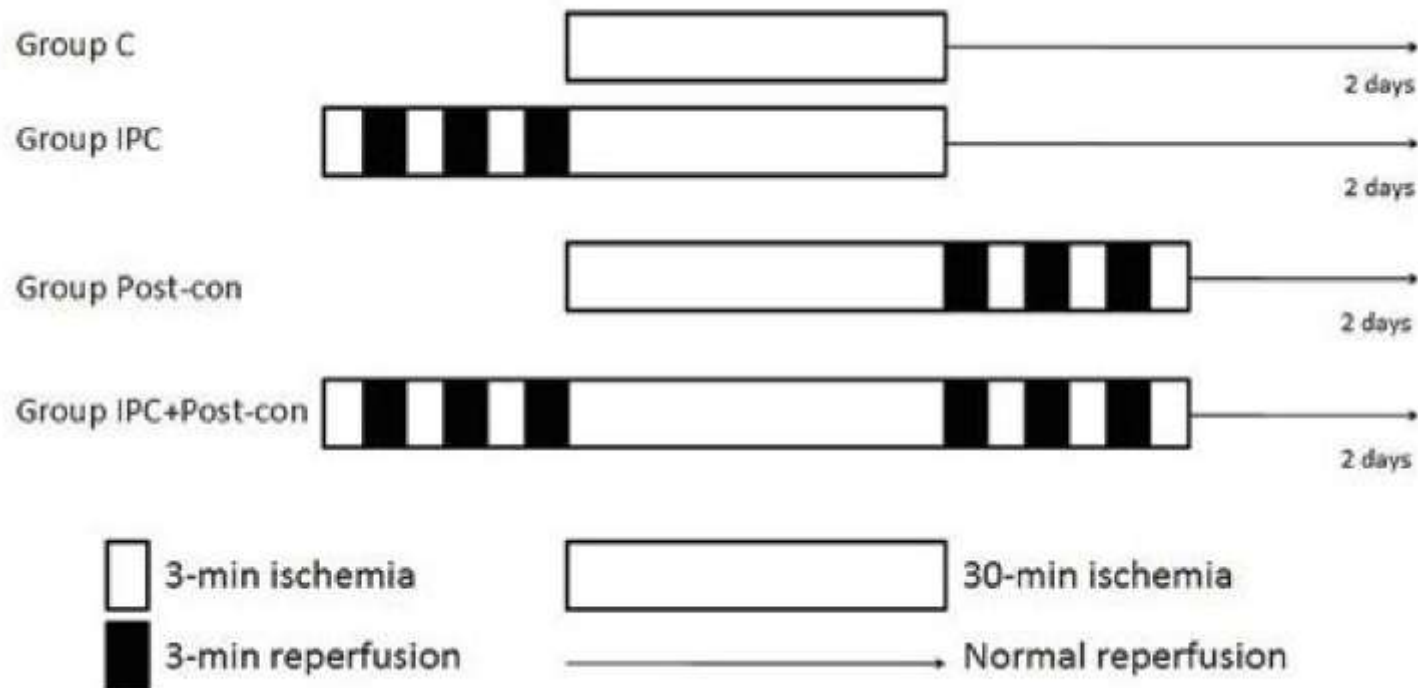
- Χορήγηση Μαγνησίου υπαραχνοειδώς 20min προ ισχαιμίας
- Δόση 0.3 mg/kg, 1mg/kg
- Ισχαιμία NM 10min με αποκλεισμό αορτής
- Επαναιμάτωση
- **Νευρολογική Εκτίμηση:** 24h, 48h, 72h, 96h
- **Ιστοπαθολογική Εκτίμηση:** 96h
- Καμιά επίδραση Mg στη νευρολογική έκβαση
- Υπαραχνοειδής Δόση Mg > 2mg/kg = Νευροτοξική

Effect of ischemic post-conditioning on spinal cord ischemic-reperfusion injury in rabbits

[Effet du post-conditionnement ischémique sur les lésions d'ischémie-reperfusion de la moelle épinière chez le lapin]

Han Huang MB, Lan Zhang MM, Yan Wang MB, Junyan Yao MD, Hao Weng MD, Hai Wu MB, Zhiyu Chen MB, Jin Liu MD

CAN J ANESTH 2007 / 54: 1 / pp 42-48



Effect of ischemic post-conditioning on spinal cord ischemic-reperfusion injury in rabbits

[Effet du post-conditionnement ischémique sur les lésions d'ischémie-reperfusion de la moelle épinière chez le lapin]

Han Huang MB, Lan Zhang MM, Yan Wang MB, Junyan Yao MD, Hao Weng MD, Hai Wu MB, Zhiyu Chen MB, Jin Liu MD

CAN J ANESTH 2007 / 54: 1 / pp 42-48

- Ιστοπαθολογική Επιβεβαίωση
- POST – COND
- Διατήρηση περισσότερων ακέραιων α κινητικών νευρώνων
- Ελάττωση παραγωγής ROS
- Ελάττωση διαδικασιών φλεγμονής κατά την επαναιμάτωση
- Η προσθήκη Pre Cond συμβάλλει στη βελτίωση της νευρολογικής έκβασης

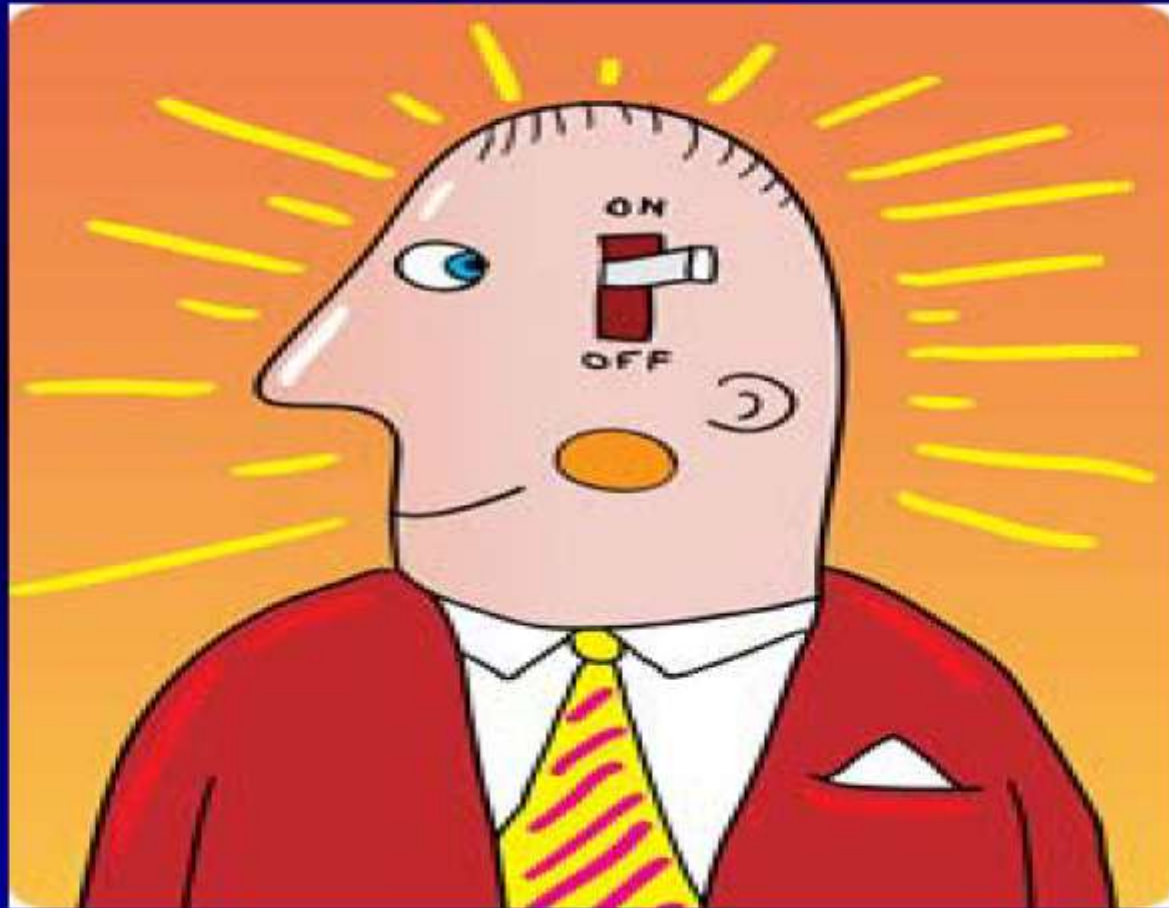
Ισχαιμική Μεταγύμναση του NM (Postconditioning)

Jiang X et al

Ann Surg 2006; 244: 148 – 153

- Ακολουθεί τα ίδια βήματα όπως συμβαίνει και με την ισχαιμική προγύμναση
- **ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ**
Mitogen Activated Protein Kinases Proteins (ERK)
PI3 – K
ROS (Reactive O₂ Species)
A2b υποδοχέα αδενোসίνης (όχι A1)
- Μεγάλη σημασία έχει **ο χρόνος της επαναιμάτωσης** πριν την εφαρμογή του 1ου επεισοδίου ισχαιμίας
- **Κλινικές εφαρμογές:**
- Επεμβάσεις TAAA,
- Μετά από οξεία ισχαιμία NM π.χ. Τραύμα NM
- **Φάρμακα** που ασκούν like – postconditioning δράση:
??? Ερυθροποιητίνη

**No MORE THINKING!!!!!!
Turn it OFF!!!**



Thank you!!