

*Περίληψη της διδακτορικής διατριβής του Θεμιστοκλή Μάνου με τίτλο:*

*"Μελέτη του τοπικού αιμοδυναμικού παράγοντα στις αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις"*

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριοφλεβική επικοινωνία (ΑΦΕ) είναι μια ζωτικής σημασίας αγγειοχειρουργική επέμβαση που γίνεται σε πάσχοντες από νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Χάρη σε αυτήν, επιτυγχάνονται οι απαιτούμενες για την αιμοκάθαρση υψηλές παροχές. Για ένα μεγάλο ποσοστό των νεφροπαθών, 70% στις ΗΠΑ και λιγότερο στην Ευρώπη, επιλέγεται η χρήση συνθετικού μοσχεύματος, συνήθως από εκτεταμένο πολυτετραφλουοροαιθυλένιο (e-PTFE), για την δημιουργία της ΑΦΕ, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις ασθενών μεγάλης ηλικίας, διαβητικών και σε εκείνους που έχουν απορρίψει φίστουλα στο παρελθόν. Δυστυχώς, οι αγγειακές προσπελάσεις, ιδιαίτερα στην περίπτωση συνθετικών μοσχευμάτων, παρουσιάζουν συχνές μετεγχειρητικές επιπλοκές, που σχετίζονται συνήθως με την απώλεια βατότητας. Σε πάνω από 85% των περιπτώσεων η αιτία απόφραξης είναι η θρόμβωση στην φλεβική αναστόμωση, λόγω ινομυκτικής υπερπλασίας (ΙΥ). Η παρούσα βατότητα των μοσχευμάτων ένα και δύο χρόνια μετά την δημιουργία της ΑΦΕ είναι 50% και 25% αντίστοιχα. Παρά τις σοβαρότατες επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών και την σημαντική επιβάρυνση του συστήματος υγείας, δεν έχουν βρεθεί έως τώρα οι ακριβείς αιτίες εμφάνισης της ΙΥ, ούτε και αποτελεσματικά μέτρα για την αντιμετώπιση της.

Στα πλαίσια της παρούσας μελέτης δημιουργήθηκε αρτηριοφλεβική επικοινωνία με τη χρήση συνθετικών μοσχευμάτων e-PTFE μεταξύ της δεξιάς κοινής καρωτίδας και της ομόπλευρης της έσω σφαγίτιδας σε εικοσιτέσσερις υγιείς χοίρους Landrace. Τα ζώα χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ισάριθμες ομάδες και ευθανατώθηκαν δεκαπέντε ημέρες, έναν και τρεις μήνες μετά τη δημιουργία της ΑΦΕ. Πριν και μετά τη δημιουργία της ΑΦΕ έγιναν in vivo (σε ζώντες οργανισμούς) καταγραφές: α) της αιματικής πίεσης με ενδοαγγειακούς καθετήρες πίεσης, β) της ροής με περιαγγειακά παροχόμετρα και υπέρηχο Doppler και γ) της μεταβολής διαμέτρου με ειδικούς πιεζοκρύσταλλους υπερήχων, ενώ οι μετρήσεις αυτές επαναλήφθηκαν και πριν την ευθανασία. Επίσης, πριν την ευθανασία έγινε αγγειογραφία για την ανάδειξη της γεωμετρίας της φλεβικής αναστόμωσης, που είναι απαραίτητη για την δημιουργία του

υπολογιστικού μοντέλου, ενώ μετά την ευθανασία, τόσο στα αναστομωμένα αγγεία όσο και στα αντίστοιχα ετερόπλευρα, στα οποία δεν είχε γίνει χειρουργική επέμβαση και θεωρήθηκαν φυσιολογικά, έγινε: α) ιστομορφομετρική μελέτη με οπτικό μικροσκόπιο και στερεοσκόπιο, β) ανοσοϊστοχημική ανάλυση με συνεστιακό μικροσκόπιο (ίδιο ερευνητικό πρόγραμμα διαφορετικό διδακτορικό) και γ) εμβιομηχανική μελέτη με πειραματική συσκευή διάτασης/επιμήκυνσης (ίδιο ερευνητικό πρόγραμμα διαφορετικό διδακτορικό).

Στην διατριβή κατά πρώτο λόγο εξετάστηκε η μεταβολή της αιμοδυναμικής στην σφαγίτιδα φλέβα και την καρωτίδα αρτηρία σε αρτηριοφλεβική αναστόμωση. Κατά δεύτερο λόγο αναπτύχθηκε μεθοδολογία υπολογισμού των διατμητικών τάσεων ( $\Delta T$ ) και της παροχής με υπέρηχο. Η σφαγίτιδα φλέβα εξετάστηκε, στην περίπτωση χοίρου, ένα μήνα μετά την ΑΦΕ με υπολογιστικό μοντέλο Fluent-Gambit, χρησιμοποιώντας πραγματική γεωμετρία και οριακές συνθήκες, με σκοπό να διερευνηθούν οι αιτίες που οδηγούν στην θρόμβωση των ΑΦΕ. Η καρωτίδα εξετάστηκε πριν και ακριβώς μετά την δημιουργία ΑΦΕ σε 13 χοίρους με παλμικό υπέρηχο Doppler, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην ποσοτικοποίηση του φαινομένου της υποκλοπής και συσχετίζοντας τα αποτελέσματα με τα αντίστοιχα ευρήματα της ιστολογίας. Για τους 13 προαναφερθέντες χοίρους, υπολογίστηκαν οι διατμητικές τάσεις και η παροχή και με έγχρωμο M-mode υπέρηχο, μέσω κώδικα, που αναπτύχθηκε σε MATLAB. Στη συνέχεια γίνεται συνοπτική απαρίθμηση των συμπερασμάτων στα οποία καταλήξαμε.

Στο φλεβικό σκέλος το πειραματικό και μετρητικό πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε συνδύασε *in vivo* αιμοδυναμική, υπολογιστική ρευστομηχανική, ιστολογία και μηχανική του τοιχώματος, που πραγματοποιήθηκαν σε χοίρο, ένα μήνα μετεγχειρητικά, με σκοπό την διεξοδική μελέτη της ΙΥ στην φλεβική αναστόμωση της ΑΦΕ. Η αγγειογραφία φανέρωσε την ύπαρξη τριών στενώσεων μιας στο άκρο του κεντρικού φλεβικού στελέχους (ΚΦΣ) και άλλων δύο στο μέσο του περιφερικού φλεβικού στελέχους (ΠΦΣ). Τα περιαγγειακά ροόμετρα αποκάλυψαν την ύπαρξη αντιστραμμένης ροής (υποκλοπή) στο ΠΦΣ, ενώ ο έγχρωμος υπέρηχος Doppler εντόπισε ισχυρές δίνες Dean στην αναστομωμένη φλέβα. Με την υπολογιστική ρευστομηχανική εκτιμήθηκαν οι  $\Delta T$  και οι κανονικοποιημένες κλίσεις των  $\Delta T$  (ΚΚΔΤ), από όπου φάνηκε ότι οι περιοχές, στην εγγύτητα της αναστόμωσης, που επηρεάζονται περισσότερο, είναι η άπω γωνία και η πρώτη στένωση του ΠΦΣ. Η ιστολογία έδειξε ότι αυξημένη ΙΥ παρατηρείται στην άπω γωνία της αναστόμωσης

και στο ΠΦΣ, ευρήματα που συσχετίστηκαν καλά με τα παραπάνω αποτελέσματα του υπολογιστικού μοντέλου. Πέραν τούτου, όμως, η μεταβολή της δομής και της σύστασης του τοιχώματος παρουσίασε αύξηση κολλαγόνου εις βάρος της ελαστίνης, κάτι που επιβεβαιώθηκε έμμεσα από την μηχανική μελέτη του τοιχώματος, η οποία εμφάνισε αυξημένη δυσκαμψία για το ΚΦΣ. Επιπρόσθετα, η ΙΥ των σημείων ραφής φαίνεται ότι σχετίζεται με τις αυξημένες ΚΚΔΤ στην γραμμή μετάβασης από μόσχευμα σε φλέβα, πιστοποιώντας την ανάγκη ομαλότερων καμπυλώσεων στα τοιχώματα στην περιοχή συμβολής μοσχεύματος και φλέβας. Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι η γεωμετρία της φλεβικής αναστόμωσης απεικόνιζε την τελική κατάσταση της φλέβας, λίγο πριν την απώλεια βατότητας, όπου το τοίχωμα του αγγείου έχει προσαρμοστεί στις νέες συνθήκες ροής. Άρα μελετάμε την εξέλιξη του φαινομένου της ΙΥ και όχι το ερέθισμα που την προκάλεσε, όπως συνήθως.

Στο αρτηριακό σκέλος της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στην ροή εκατέρωθεν της αναστόμωσης, οι οποίες συσχετίστηκαν επιτυχώς με τα ιστολογικά ευρήματα. Στο κεντρικό αρτηριακό στέλεχος (ΚΑΣ) η ροή αυξήθηκε σημαντικά, αλλά η διακύμανση της στον καρδιακό κύκλο μειώθηκε. Στο περιφερικό αρτηριακό στέλεχος (ΠΦΣ) η ροή μειώθηκε σημαντικά, ενώ η διακύμανση της αυξήθηκε, εμφανίζοντας κατά την διαστολική φάση αντιστροφή της ροής, το φαινόμενο της υποκλοπής. Λεπτομερέστερη εξέταση της υποκλοπής έδειξε ότι αύξηση της διαστολικής ροή πριν την ΑΦΕ συσχετίζεται με αυξημένη υποκλοπή, κάτι που πιθανώς να οφείλεται στην μειωμένη αρχική περιφερική αντίσταση. Επίσης διαπιστώθηκε ότι αύξηση της ροής στην αρτηρία μετά την ΑΦΕ οδηγεί στην αύξηση του πάχους του έξω χιτώνα και μείωση του μέσου, ενώ το συνολικό πάχος του τοιχώματος εμφανίζει μια οριακή μείωση. Ακόμη, η αύξηση της ροής μετά την ΑΦΕ συσχετίστηκε με αύξηση της ελαστίνης και των λείων μυϊκών κυττάρων στο μέσο χιτώνα, ενώ για το συνολικό τοίχωμα συσχετίστηκε μόνο με την αύξηση της ελαστίνης.

Για την μελέτη της ροής στην αρτηρία αναπτύχθηκε και αλγόριθμος σε MATLAB με σκοπό τον ακριβέστερο υπολογισμό ταχυτήτων, διαμέτρου, διατμητικών τάσεων και ογκομετρικής παροχής βασισμένος στις in vivo μετρήσεις του έγχρωμου M-mode υπέρηχου. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι, εφόσον η διακύμανση της ροής δεν είναι μεγάλη και δεν παρατηρείται αντιστροφή της ροής κατά τον καρδιακό κύκλο, οι ταχύτητες και η διάμετρος μπορούν να υπολογιστούν με ικανοποιητική ακρίβεια. Οι διατμητικές τάσεις που υπολογίζονται με την

προηγούμενη μεθοδολογία παρουσιάζονται μειωμένες έναντι εκείνων που εκτιμώνται με τον τύπο του Poiseuille. Τέλος, η παροχή που υπολογίζεται με την παρούσα μεθοδολογία είναι κατά 14% αυξημένη έναντι εκείνης η οποία εκτιμάται με βάση την μέση ταχύτητα και την διατομή.

**το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Μέτρου 8.3 του Ε.Π. Ανταγωνιστικότητα – Γ΄ Κοινοτικό Πλαίσιο Στήριξης και συγχρηματοδοτείται κατά:**

- **80% της Δημόσιας Δαπάνης από την Ευρωπαϊκή Ένωση – Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο**
- **20% της Δημόσιας Δαπάνης από το Ελληνικό Δημόσιο – Υπουργείο Ανάπτυξης – Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας**