



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Mārtiņš Kapickis

MIKROASINSVADU KŪLĪŠU
TRANSPLANTĀTI-
NEOANGIOĢENĒZES UN
REVASKULARIZĀCIJAS AVOTS

Promocijas darbs
Medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – Plastiskā ķirurģija

Darba zinātniskais vadītājs:
Asociēts Profesors, Dr. med. Guntars Pupelis
Rīgas Stradiņa Universitāte

Rīga, 2012. gads

ANOTĀCIJA

Jau vairākas desmitgades asinsvadu kūlīšu transplantācija tiek izmantota ar mērķi atjaunot asinsriti avaskulāros audos, tomēr joprojām pastāv nopietnas neskaidrības par šīs metodes klīnisko pielietojumu. Mēs uzskatām, ka citējamajā literatūrā atrodamo dažādo rezultātu cēlonis ir tas, ka eksperimentos tiek salīdzināti anatomiski un fizioloģiski atšķirīgi asinsvadu kūlīši. Mūsu hipotēze ir sekojoša: pastāv vismaz 2 veidu asinsvadu kūlīši : „paralēlo cauruļvadu” tips un „aksiālā lēvera” tips. Eksperimenta dzīvnieka žurkas gadījumā - a. saphena artērijas un vēnas kūlītis ir „paralēlo cauruļvadu” tips, bet a. epigastrica kūlītis ir „aksiālā lēvera” tips. Liģējot un ievietojot avaskulārā vidē „paralēlo cauruļvadu” tipa kūlīti tas trombozēsies , bet „aksiālā lēvera” tipa kūlītis turpinās funkcionēt, kā aksiāls lēveris ar savu, no apkārtējās vides neatkarīgu asinsriti un demonstrēs neovaskularizāciju.

Materiāli un metodes. Pētījumā tika izmantoti 24 dzīvnieki (48 kūlīši). A. saphena un epigastrica kūlīši tika izdalīti mikroķirurģiskā ceļā, distāli liģēti ar 10-0 mikroķirurģisko diegu un implantēti sterila silikona apvalkā. Kūlīši tika analizēti klīniski un histoloģiski dažādos laika intervālos.

Rezultāti. A. saphena kūlīša anatomija atšķiras no a. epigastrica kūlīša gan nelielā palielinājumā (20 X), gan mikroskopiski. A. saphena kūlītim netika novērotas nekādas arteriovenozas komunikantes, tādējādi apstiprinot pieņēmumu, ka tas ir „paralēlo cauruļvadu” tips. A. epigastrica kūlītim novēroja izteiktu adventiciālo audu slāni ar bagātīgiem vasa vasorum - „aksiālā lēvera” tips. Liģētajos a. saphena kūlīšos tika novērots adherents trombs 24 stundu laikā, kurš saglabājās vismaz 3 nedēļas. Šī atradne bija vienāda visos a. saphena kūlīšos. Nevienā liģētajā a. saphena kūlītī nenovēroja angioneoģenēzi. Liģētie a. epigastrica kūlīši saglabāja savu asinsriti visos preparātos. Tromboze netika novērota. Šiem kūlīšiem tika novērota bagātīga granulācijas audu veidošanās (angioneoģenēze) silikona apvalka iekšpusē.

Secinājumi. Pētījumā tiek pierādīts, ka eksperimenta dzīvnieka organismā eksistē vismaz 2 tipu asinsvadu kūlīši. Pētījums arī parāda, ka „paralēlo cauruļvadu” tipa kūlīši, kas tiek transplantēti silikona apvalkā trombozējas. Angioneoģenēze netiek konstatēta. Turpretī „aksiālā lēvera” tipa kūlīši ievietoti tādos pašos avaskulāros ārējās vides apstākļos turpina funkcionēt, saglabājot normālu asinsriti un veidojot granulācijas

audus. Tikai „aksiālā lēvera” tipa kūlīšus var izmantot avaskulāru audu revaskularizācijai.

SUMMARY

Implantation of vascular bundles into ischemic tissue as a means of revascularization has been performed for many decades, but there is considerable confusion regarding its clinical utility. We believe that the varying results quoted in the literature are a result of using bundles that are different from each other. We propose that vascular bundles are of 2 types: a parallel pipe type and an axial flap type. We propose that in rats, the saphenous arteriovenous bundle represents a parallel pipe type and the epigastric bundle an axial flap type. If ligated and implanted into an isolated sterile environment, the parallel pipe type of vascular bundle will thrombose, whereas the axial flap type of bundle will remain patent and demonstrate neovascular sprouting.

Methods The study was carried out in 24 rats (48 bundles). Saphenous and epigastric bundles were dissected, ligated with 10-0 nylon, and implanted into a tubing of sterile silicone sheet tube. The bundles were analyzed at various time intervals by both gross and histologic examination.

Results. The femoral bundle did not demonstrate any arteriovenous cross-communication under magnification, confirming its status as a parallel pipe type. The epigastric bundle demonstrated a rich plexus of arteriovenous channels, confirming its status as an axial flap type. A distinct adherent thrombus was seen at 24 hours in all the ligated femoral bundles and was still present at 3 weeks; none of these demonstrated evidence of neovascular sprouting. The ligated epigastric bundles remained patent in all specimens with no evidence of thrombosis, and all demonstrated exuberant neovascular sprouting.

Conclusions. Our experiment establishes that there are at least 2 distinct types of avascular bundles in the rat. It also indicates that parallel pipe type of vascular bundles implanted into latex tubing thrombose and do not demonstrate neovascularization. On the other hand, under the same circumstances “axial flap” bundles remain patent and demonstrate exuberant neovascularization. Only “axial flap” can be used for revascularization of avascular tissues.

SATURS

1. Ievads.....	7.
1.1. Hipotēze	8.
1.2. Pētījuma novitāte.....	9.
1.3 Pētījuma mērķis un uzdevumi.....	9.
1.4 Pētījuma praktiskais pielietojums.....	10.
2. Literatūras apskats.....	11.
2.1. Audu vaskulārā anatomija.....	12.
2.1.1. Ādas vaskularizācija.....	13.
2.1.2. Lēveru apasiņošanas anatomija.....	15.
2.1.3. Ādas lēveru izmēri.....	16.
2.1.4. Muskuļu vaskularizācija.....	17.
2.2. Asinsvadu trombozes patofizioloģija.....	23.
2.2.1. Laminārās plūsmas izmaiņas	23.
2.2.2. Hiperkoagulācija.....	24.
2.2.3. Endotēlija bojājums.....	24.
2.3. Kaula avaskulāra nekroze.....	26.
2.3.1. Kaula AVN vēsture.....	26.
2.3.2. AVN patofizioloģija.....	28.
2.3.3. Apasiņotas fibulas lēvera paņemšana tehnika.....	30.
2.4. Plauksta kaulu AVN.....	34.
2.4.1. Kinboka (Kienböck) slimība.....	35.
2.4.2. os scaphoideum pēctraumatisks AVN.....	39.
2.4.3. Vaskularizēti kaula transplantāti (lēveri) uz asinsvadu kājiņas.....	42.
2.4.4. Revaskularizācija ar asinsvadu kūlīšu transplantāciju	44.
2.4.5. Paliatīva rekonstrukcija un eksperimentālās metodes.....	45.
2.5. Pētījuma dzīvnieka - žurkas vaskulārā anatomija.....	46.
3. Izpētes materiāls un metodes.....	50.
4. Rezultāti.....	59.
5. Diskusija.....	67.
6. Secinājumi.....	83.

7. Praktiskās rekomendācijas.....	84.
8. Izmantotā literatūra.....	85.
9. Zinātniskās publikācijas.....	96.
10. Ziņojumi par darba rezultātiem.....	97.
11. Pielikumi.....	98.
11.1. IACUC protokola galviņa.....	99.
11.2. Patologa aizpildītās tabulas paraugs.....	101.
12. Izziņas un pateicības.....	102.

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

AVN – Avaskulāra nekroze

AVŠ – Arterio-venozs šunts

MRI – magnetic resonance imaging (magnētiskās rezonances izmeklējums)

FVFG –free vascularised fibula graft (brīvs apasiņots os fibula transplantāts)

SNAC - scaphoid non-union advanced collapse (os scaphoideum pseidartrozes izraisīta progresīva artroze)

RTG - rentgena uzņēmums

STT- scapho-trapecio-trapecoideum locītava

PRC - proksimālās carpus rindas kaulu karpektomija (proximal row carpectomy)

ECA – ekstrakompartimentālās artērijas (extracompartmental arteries)

HE – hematoksilīna eozīna krāsojums

SD – (Spraga-Divlija šķirnes žurkas) Spargue Dawley

IACUC – (Pētījuma dzīvnieku izmantošanas un aprūpes komiteja) Institutional Animal Care and Use Committee

KHA – kalcija hidroksiapatīts

BMP – (kaula morfoģenētiskais olbaltums) bone morphogenic protein

FGF – (fibroblastu augšanas faktors) fibroblast growth factor

β -TCP – (β -tri-kalcija fosfāts) β -tricalcium phosphate

VEGF - (endogēnā vaskulārā endotēlija augšanas faktors) vascular endothelial growth factor

bFGF – (Basic fibroblast growth factor) bāziskais fibroblastu augšanas faktors

VVF – (von Willebrand factor) VonVillebranda faktors

Saīsinājumi sarindoti pieminēšanas kārtībā. Starptautiskajā citējamajā literatūrā plastiskās un rokas ķirurģijas jēdzieni vienmēr tiek izmantoti angļu valodā. Šajā darbā tiek lietots šo jēdzienu un saīsinājumu brīvs autora tulkojums

1. IEVADS

Izolētu asinsvadu kūlīši, kas sastāv no artērijas un pavadošajām vēnām, tiek izmantoti gan ķirurģijā, gan eksperimentālajā medicīnā, lai revaskularizētu avaskulāru kaulu, mākslīgā kaula (kalcija hidroksiapatīta) materiālus, kā arī prefabricētu mīksto audu lēverus. Lēveri ir ķirurģiski izdalīti mīksto audu segmenti ar savu autonomu asinsriti. Prefabrikācija ir ligētu asinsvadu kūlīšu ievietošana mīkstajos audos, tādējādi radot šajā reģionā jaunu angiosomu ar savu barojošo asinsvadu, jeb aksiālu asinsriti, lai vēlāk šādu lēveri varētu vai nu lokāli rotēt, vai nu pārstādīt kā brīvu mikrovaskulāru lēveri (100). Jau daudzas desmitgades ir pazīstama metode, kurā išēmiski kaula segmenti tiek revaskularizēti ar asinsvadu kūlīšu implantāciju. Vudhaus (Woodhouse) 1963. gadā un Šteins (Stein) 1971. gadā ir šo pētījumu pamatlicēji (138, 115). Tomēr pašu ideju par asinsvadu kūlīšu transplantāciju išēmiskos vai išēmijas skartos (miokards) audos sāk attīstīt jau 20. gadsimta sākumā (6). Līdz šim tika uzskatīts, ka jebkurš ķirurģiski izdalīts un ligēts asinsvadu kūlītis ir kā lēveris ar aksiālu asinsriti. Dažiem muskuļiem, piemēram, m. gastrocnemius ir viens centrālais ass asinsvads, un to sauc par aksiālu apasiņošanas tipu.

Joprojām literatūrā ir zināmas neskaidrības attiecībā uz šādu asinsvadu kūlīšu transplantāciju, jo nav skaidrības, kāpēc vienā gadījumā šādu asinsvadu kūlīšu implantācija ir veiksmīga, bet citos - nē. Par klasisku rakstu šajā jomā tiek uzskatīts 1979. gadā publicētais Hori un līdzautoru darbs, kurā viņi ziņoja par simtprocentīgu asinsvadu caurteses saglabāšanos un revaskularizāciju eksperimentālo dzīvnieku grupās, kurās solitāras artērijas bija transplantētas apasiņotu un dzīvotspējīgu kaulu segmentos, un vairāk kā 2/3 veiksmīgu klīnisku gadījumu, implantējot asinsvadu kūlīšus pacientiem ar dažādām kaula AVN (51). Klīnikā panākumus šī metode neguva tieši tā iemesla dēļ, ka rezultāti bija neapmierinoši - gluži pretēji Hori datiem. Literatūrā parādījās dažādas savā starpā pretrunīgas publikācijas, kuras nedeva skaidrību par to, kurš revaskularizācijas modelis ir vislabākais: ligēti, caurtekoši asinsvadu kūlīši vai ķirurģiski arteriovenozi šunti (AVŠ). Daļa no autoriem klīniski apstiprināja Hori pētījuma rezultātus (43, 68), bet citi norādīja, ka kaula AVN revaskularizācija var notikt bez asinsvadu kūlīšu klātbūtnes (38). Pētot dažādās publikācijas bija skaidrs, ka autori izmanto dažādu anatomisko reģionu asinsvadu kūlīšus un dažādus eksperimenta dzīvniekus. Šī iemesla dēļ minētos rakstus nav iespējams salīdzināt savā starpā. Tomēr ir skaidrs, ka virknē gadījumu ligētu asinsvadu kūlīšu transplantācija noteikti darbojas

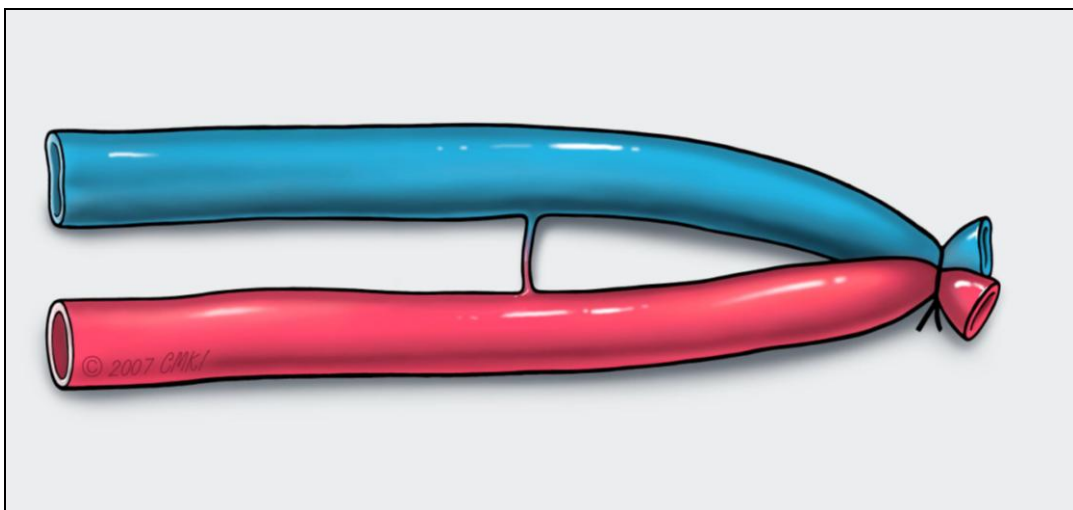
kā angioģenēzes un revaskularizācijas avots. Līdz šim nebija skaidrs, kāpēc vienā gadījumā tas noteikti darbojas, bet citā noteikti nedarbojas.

Balstoties uz šiem novērojumiem, bija pamats domāt, ka asinsvadu kūlīšu transplantācija avaskulāros audos un to revaskularizācijas potenciāls atšķiras dažādiem asinsvadu kūlīšiem un dažādām dzīvo organismu sugām. Angioneģenēzes un sekojoši revaskularizācijas potenciāls, jādoma, ir atkarīgs no asinsvadu kūlīša spējas izdzīvot pēc transplantācijas avaskulārā vidē. Ar izdzīvošanu šeit saprot pastāvīgas asinsrites saglabāšanos asinsvadu kūlītī ar aferentu arteriālu un eferentu venozu plūsmu. Savukārt šī spēja ir atkarīga no trombozes riska pašā asinsvadu kūlītī. Vismazākais trombozes risks ir kūlīšiem, kuri darbojas, kā lēveri ar aksiālu asinsriti. Šis pētījums ir mēģinājums pierādīt iepriekšminēto apgalvojumu.

1.1. Hipotēze

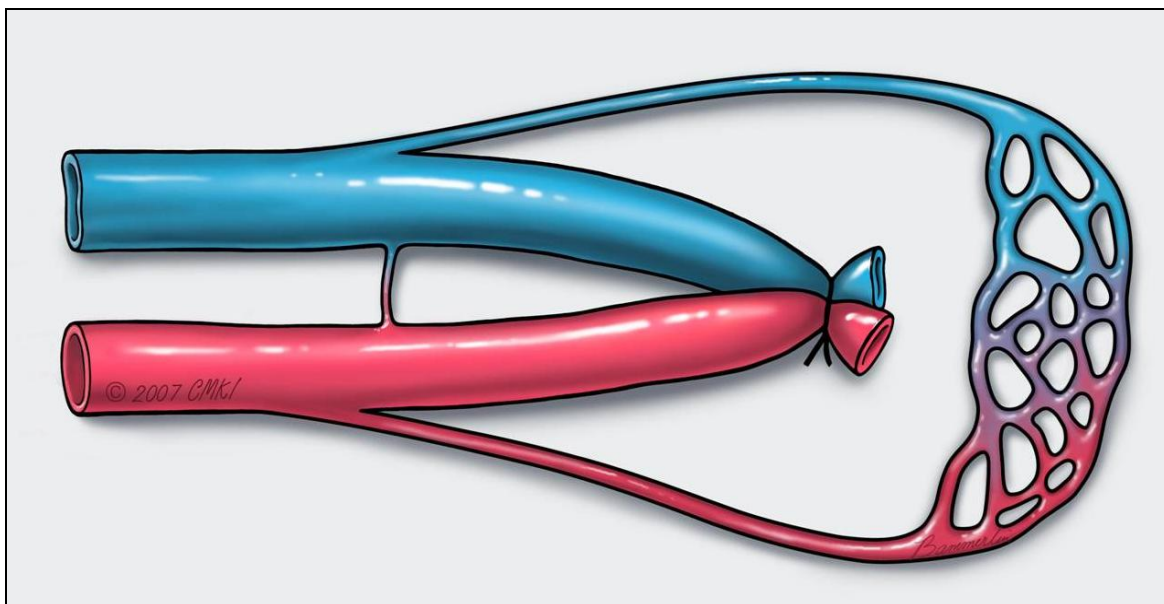
Dzīvā organismā eksistē vismaz 2 reģionālās asinsrites veidi: (a) „paralēlo cauruļvadu tips” (b) aksiālā lēvera tips. „Paralēlo cauruļvadu tipa” ligēti kūlīši trombozēsies (1.1. att.), savukārt ligēti aksiālā lēvera tipa kūlīši netrombozēsies (1.2. att.) un tajos turpināsies normāla audu mikrocirkulācija un neoangioģenēze.

Ar asinsvadu kūlīti mēs saprotam artēriju un to pavadošo vēnu. Ar ligēšanu mēs saprotam asinsvadu kūlīša nosiešanu ar atbilstošu ķirurģisko šujamo materiālu, līdz tas pilnīgi ir okludēts jeb slēgts.



1.1. att. „paralēlo cauruļvadu” tips

Autora oriģinālatteļš. Zīmēts Christine M. Kleinert Institute for Hand and Micro Surgery.



1.2. att. Aksiālā lēvera tips

Autora oriģināllattēls. Zīmēts Christine M. Kleinert Institute for Hand and Micro Surgery

1.2. Novitāte

Līdz šim mums zināmie autori ir izteikuši tikai viedokļus par kaula AVN revaskularizācijas neveiksmju cēloņiem. Ne latviešu, ne krievu, ne angļu valodā esošajā citējamā literatūrā mēs neatradām nevienu pētījumu par neveiksmīgas revaskularizācijas (ar asinsvadu kūlīšiem) cēloņiem. Darba pamatā ir divu tipu asinsvadu kūlīšu izdzīvošanas un revaskularizācijas potenciāla atklāšana un salīdzināšana. Līdz šim uzskatīja, ka jebkurš ķirurģiski izdalīts un ligēts asinsvadu kūlītis darbojas kā aksiāls lēveris. Ar šo eksperimentālo darbu tiek pierādīts, ka šis uzskats neatbilst patiesībai un skaidro daudzo revaskularizācijas neveiksmju cēloni. Darba autors uzskata, ka šādas cēloņsakarības atklāšana ir šī darba novitāte, kas būtiski izmaina pieeju kaula AVN ārstēšanā, mākslīgo kaula materiālu revaskularizācijā, lēveru prefabrikācijā un taukaudu transplantācijā.

1.3. Mērķis un uzdevumi

Pētījuma mērķis ir noskaidrot dažādu ligētu asinsvadu kūlīšu neoangiogēzes potenciālu.

Uzdevumi:

1. Noskaidrot, kas notiek ar asinsvadu kūlīti dažādos laika intervālos pēc to ligēšanas.
2. Noskaidrot ligēta asinsvadu kūlīša reakciju uz to avaskulāru vidi.
3. Noskaidrot dažādu anatomisko reģionu asinsvadu kūlīšu reakciju, ievietojot tos līdzīgā vidē (e.g. avaskulārā vidē).
4. Noskaidrot vai ligēti asinsvadu kūlīši var būt neoangiogēnēzes avots.

1.4. Praktiskais pielietojums

Šī pētījuma rezultāti būtiski izmainīs skatījumu uz kaula AVN ārstēšanu. Pierādot hipotēzi, ka dažādu anatomisko reģionu asinsvadi dažādi reaģē (tromboze vai neoangiogēnēze) uz avaskulāru vidi, tiks izdarītas arī ķirurģiskās tehnikas atbilstoša modifikācija.

Līdz šim tika pieņemts, ka eksperimenta dzīvnieka un arī cilvēka organismā ligēti asinsvadu kūlīši no dažādiem anatomiskajiem reģioniem ir ar vienādu neoangiogēnēzes potenciālu. Pierādot, ka eksperimenta dzīvnieka organismā šī iepriekš pieņemtā un nepierādītā hipotēze nav spēkā, būs pamats pētījumiem par cilvēka dažādu anatomisko reģionu ligētu asinsvadu kūlīši neoangiogēnēzes potenciālu. Lai to pierādītu, būs nepieciešami tālāki pētījumi par cilvēka dažādu anatomisko reģionu asinsvadu kūlīšu fizioloģiju un mikro anatomiju.

Ligētu asinsvadu kūlīšu angiogēnēzes potenciālu var izmantot:

- (a) avaskulāras kaula nekrozes ārstēšanā,
- (b) avaskulāru taukaudu transplantātu dzīvotspējas nodrošināšanā,
- (c) mīksto audu lēveru prefabrikācijā,
- (d) audu inženierijā.

2. LITERATŪRAS APSKATS

Eksperimentālā darba pamatā ir asinsvadu kūlīšu asinsrites tipu izpēte. Tās procesā mēs parādam analogiju ar mīksto audu lēveriem. Apskatā ir iekļauta citējamā literatūra par ādas un muskuļu lēveru uzbūvi, kā arī asinsrites tipiem. Sevišķa uzmanība tiek veltīta lēveriem ar aksiālu asinsrites tipu, jo tieši šāda tipa lēveriem ir vislielākā iespēja izdzīvot pēc transpozīcijas.

Mūsu pētījumā būtiska loma ir asinsvadu trombozei, tāpēc atsevišķā sadaļā apskatīsim gan tās patofizioloģiju, gan arī mūsdienās pieņemtās pamatnostādnes par tās attīstību lielajos asinsvados. Šajā sadaļā arī vēlos kontrastēt mazo un lielo asinsvadu trombozes procesu, kas norit atšķirīgi tās beigu fāzē. Parasti šim faktam literatūrā netiek veltīta pienācīga uzmanība, kas tiešā veidā attiecas uz mūsu pētījumu.

AVN ir būtiska akūta kaula asinsrites pārtraukuma izraisīta slimība. Neskatoties uz plašo nozoloģiju spektru (taukaudu transplantācija, biomateriālu revaskularizācija u.c.), kuru iespējams ārstēt, izmantojot asinsvadu kūlīšu transplantāciju, literatūras apskatā tiks iztirzāta kaula AVN kā patoloģija, kurai ir vislielākā ķirurģiskās ārstēšanas perspektīva, kā arī pētījumu vēsture izmantojot asinsvadu kūlīšu transplantāciju. Vairāk uzmanības tiks veltīts dažādu kaulu AVN ārstēšanas iespējām izmantojot asinsvadu kūlīšus un fizioloģiski līdzīgos apasiņota kaula lēverus. Ņemot vērā to, ka AVN ārstēšana ir komplekss pasākums un ir atkarīgs no stadijas, nedaudz tiks atspoguļotas arī tās ārstēšanas metodes, kurās neizmanto apasiņotus asinsvadu kūlīšus, bet tomēr tās ir loģisks un likumsakarīgs to turpinājums. Nepieminot šīs metodes, nevar rasties skaidrs priekšstats par pašu revaskularizācijas būtību.

Lielo kaula segmentu revaskularizācija ar asinsvadu kūlīšiem vai apasiņotiem kaula transplantātiem uz asinsvadu kūlīšiem ir kļuvusi mazāk aktuāla sakarā ar modernajām lielo locītavu protezēšanas iespējām. Diemžēl protezēšana nav atrisinājusi mazo (piemēram, plaukstu) kaulu AVN radīto bojājumu sekas. Tāpēc pētījumos joprojām liels uzsvars tiek likts uz bojātā segmenta revaskularizācijas iespējām, izmantojot aksiāla tipa asinsvadu kūlīšus, kas arī tiks atspoguļots literatūras apskata sadaļā par plaukstu kaulu AVN un ārstēšanu.

Nobeigumā pieskaršos eksperimenta dzīvnieka izcelsmei, anatomijai un fizioloģiskajām īpatnībām. Atsevišķi apskatīšu gan žurkas asinsvadu anatomiju, gan

nomenklatūru, kā arī norādīšu uz šīs nomenklatūras nozīmīgumu esošās citējamās, zinātniskās literatūras datu interpretācijā.

2.1. Audu vaskulārā anatomija

Audu vaskulārās anatomijas mūsdienu teorijas pamatlicēji ir Mančots (Manchot, 1887) un Salmons (Salmon 1936) (71, 106). Ilgu laiku ādas teritoriju apasiņošana tika uzskatīta par pārāk sarežģītu, un tas apgrūtināja sistemātiskus pētījumus, kā arī klasifikāciju ieviešanu. Bez šīm zināšanām nebija iespējama atsevišķu anatomisko teritoriju ķirurģiska izdalīšana – lēveru veidošana. Līdz 1970. gadam bija zināmi tikai divi ādas lēveru tipi:

(a) randomizēts lēveris uz kājiņas (angl. random), kura izmēri tika strikti noteikti. Ar „randomizētu” mēs saprotam lēveri, kurš ir paņemts brīvi izvēlētā ķermeņa vietā, neņemot vērā aksiālās asinsrites īpatnības.

(b) bipedikulārs lēveris, jeb Filatova stiebrs (2.1.att.).



2.1.att. Bipedikulārs lēveris deguna defekta rekonstrukcijai. 1920. gads.

Avots: <http://www.projectfacade.com/index.php?/case/C80/>

Makgregors un Morgans (McGregor & Morgan, 1973) pirmo reizi lieto jēdzienu aksiāls lēveris, to attiecinot uz ķirurģiski izdalītu cirkšņa lēveri (74). Aksiālā lēvera teritoriju apasiņo konkrēta barojoša artērija ar pavadošajām vēnām. Piemēram, cirkšņa lēvera aksiālo asinsriti nodrošina a. circumflexa iliaca superficialis. Pontēns (Ponten, 1981) parāda, ka aksiālā ādas lēverī var iekļaut arī fasciju, tādējādi nodrošinot lēvera strukturālo balstu (99). Jangs Kuofans (Yang Kuofan, 1981) pirmo reizi šodien plaši lietoto a. radialis lēveri, jeb „Ķīniešu” lēveri (139). Autors ievieš jēdzienu fasciokutāns lēveris un septokutāna asinsrite. Ar pēdējo saprot asinsvadu perforatoru, kas no artērijas (šajā gadījumā a. radialis) virzās perpendikulāli ādas virsmai cauri septum intermusculare un apasiņo ādu. Jangs Kuofans parāda, ka gandrīz visu apakšdelma priekšējās virsmas ādu iespējams paņemt tikai uz dažām asinsvadu perforantēm. Ādas apasiņošanas tipu izpēti veicināja rekonstruktīvās ķirurģijas meklējumi pēc arvien jauniem mīksto audu lēveriem, kurus varētu izmantot, kā donorus defektu slēgšanā un rekonstrukcijā.

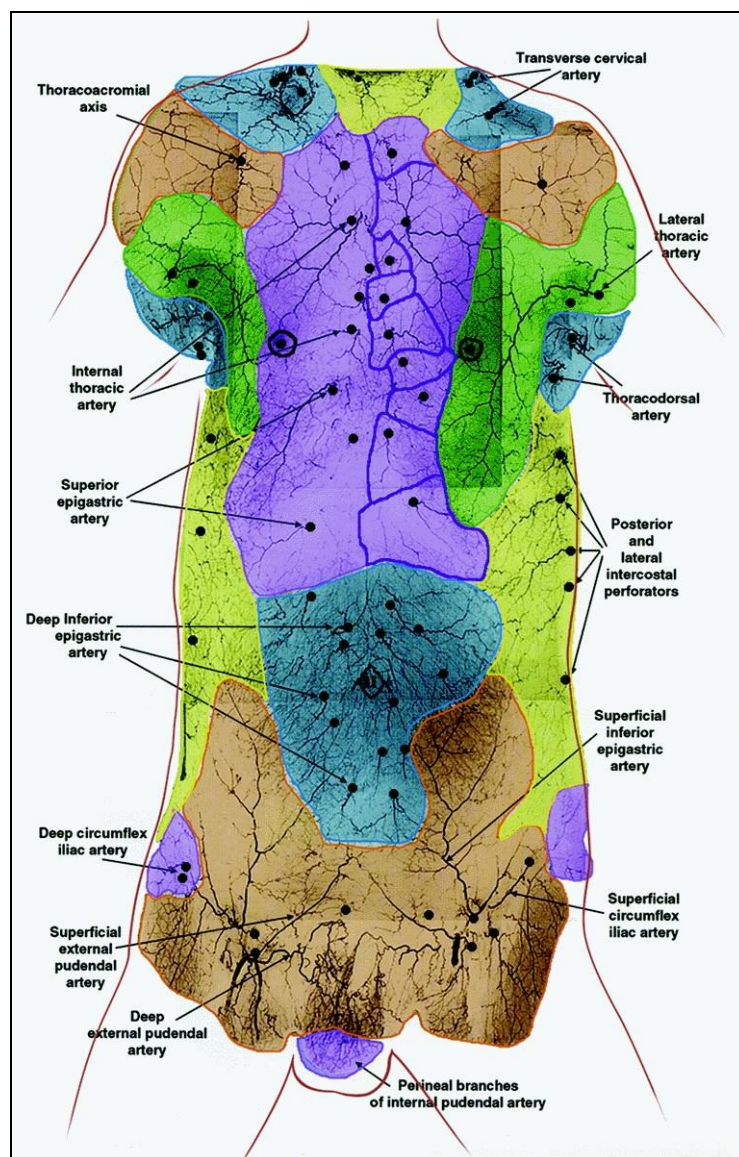
2.1.1. Ādas vaskularizācija

Salmons uzskatīja, ka pastāv divi ādas apasiņošanas tipi:

(a) Tiešais;

(b) Netiešais. Šis uzskats pamatā vēl joprojām ir spēkā.

Mūsdienās uzskata, ka pastāv arī jauktais jeb fasciokutānais tips. Tiešā apasiņošanas tipa gadījumā aksiālā artērija tieši dodas uz apasiņojamo audu teritoriju, bet netiešā tipa gadījumā āda saņem apasiņošanu caur perforantēm no zemāk esošiem audiem, piemēram, āda virs m. gastrocnemius asinsriti saņem netieši, bet āda cirkšņa rajonā tieši caur a. circumflexa iliaca superficialis. Tiešs, aksiāls ādas apasiņošanas tips ir raksturīgs ekstremitātēm un gurnu rajonam. Pieminētajam „ķīniešu” lēverim nav nedz tiešs, nedz netiešs apasiņošanas tips, jo lēveri var izdalīt (norotēt) arī tikai uz viena septokutāna perforatora. Ļoti specifisks ir neirokutāns ādas apasiņošanas tips. Kā jau rāda nosaukums, ādas segments saņem apasiņošanu caur nervu aksiālo asinsriti. Katram nervam ir sava autonoma apasiņošana, kuru var uzskatīt par konkrētā mīksto audu lēvera ass (jeb aksiālo) apasiņošanu. Tipisks ir surālā nerva lēveris apakšstilbā.



2.2. att. Ķermeņa angiosomu teritorijas.

Pēc Taylor un Corlett.

Lēveru aksiālo asinsvadu izpēte bija pamatā angiosomu konceptam. To 1987. gadā radīja Teilors un Palmers (Taylor, Palmer). Šis koncepts sadalīja ķermeni trīsdimensionālās anatomiskās teritorijās, kuras apasiņoja konkrētas artērijas un drenēja noteiktas vēnas (125). Jebkurš izpreparēts mīksto audu lēveris uz aksiālās artērijas ir uzskatāms par mikroķirurģiski izpreparētu angiosomu (2.2.att.). Angiosomas savā starpā saista simpātiskās nervus sistēmas intervētas komunikantes (angl. choke vessels), kas nodrošina blakus esošās, ligētās angiosomas apasiņošanu (87), ja tiek ligēts vai bojāts primārais, barojošais asinsvads (25).

2.1.2. Lēveru apasiņošanas anatomija

No iepriekš teiktā var secināt, ka pastāv sakarība starp ādas apasiņošanas un ķirurģiski izpreparētā ādas lēvera apasiņošanas tipu:

(a) garās ādas ass artērijas ir pamats ādas aksiālo lēveru apasiņošanas tipam. Kā piemērs kalpo cirkšņa lēveris;

(b) neirokutānās artērijas ir pamats neirokutāno lēveru apasiņošanas tipam. Šo arī var uzskatīt par aksiālā lēvera tipu;

(c) intersticiālās artērijas ir tās, kas nonāk ādā caur fasciālajām septām. Iekļaujot ass asinsvadu lēverī, iegūst aksiāla tipa lēveri, bet jāatzīmē, ka āda saņem apasiņošanu nevis tieši, bet pastarpināti caur perforantēm, kurām nav anatomiska nosaukuma (piemēram „ķīniešu lēveris” vai a. ulnaris lēveris);

(d) netiešais ādas apasiņošanas tips ir pamats muskulokutānam (jeb miokutānam) lēverim. Šādā lēverī iekļautā ādas saliņa barojas netieši. Jāatzīmē, ka muskulokutānu lēveru ādas daļas asinsrite ir samērā neprognozējama. Sevišķi gadījumos, kad ādai nav aksiāla, bet netieša asinsrite, kurai nereti trūkst adekvātas venozās atces. Šāda lēvera ādas saliņa nekrotizējas ādas mazās artērijas trombozes dēļ. Tipisks piemērs ir m. gracilis muskulokutāns lēveris. Savukārt m. pectoralis miokutāna lēvera ādas daļa izdzīvo labi, jo to baro tieši aksiāli perforatori.

Pētot lēverus, konstatēja, ka cilvēka ķermenī ir daudz privilēģēti apasiņošanas reģioni, kuri saņem apasiņošanu visos iepriekš pieminētos veidos. Piemēram, apakšdelma ādu kā lēveri var paņemt sekojošos veidos:

(a) randomizēts lēveris uz ādas kājiņas bez noteikta iekļauta aksiālā asinsvada. Šis lēveris pakļaujas strikti izmēriem, ko nosaka subdermālās asinsrites apasiņošanas īpatnības. Šādu lēveru izmēri parasti ir 1:2;

(b) lēveris, kurš balstīts uz radiālās vai ulnārās artērijas ar ādu apasiņojošiem gala perforatoriem;

(c) perforatoru lēveris, kurš balstīts ekskluzīvi uz vienu no ulnārās vai radiālās artērijas perforatoriem, piemēram Bekera lēveris;

(d) miokutāns lēveris, kurš balstīts uz netiešu asinsrites tipu ādā (bet aksiālu, tiešu muskulī), piemēram m. brachioradialis lēveris, kurā iekļauj ādas saliņu.

2.1.3. Ādas lēveru izmēri

Ādas lēveru izmēri parasti sakrīt ar angiosomu un tas ir noteikts eksperimentāli. Ādas lēvera anatomiskais izmērs parasti ir mazāks nekā tā fizioloģiskais izmērs. Ar anatomisko izmēru saprot ādas reģiona normālas fizioloģiskas asinsrites robežas. Tomēr parasti aksiālu lēveri var paņemt lielāku par fizioloģiskām apasiņošanas robežām. Šo fenomenu skaidro angiosomu koncepts, kurš norāda uz „choke” asinsvadu atvēršanos uz aksiālā lēvera fizioloģiskās asinsrites robežas. Tādējādi aksiālais lēveris „nozog” mīkstos audus no citām angiosomām. To, cik tālu var iesniegties citā angiosomā, var atklāt tikai eksperimentāli. Aksiāls lēveris, kurš ir izdalīts lielāks nekā tā anatomiskās robežas, aiz šīm robežām vairs netiek uzskatīts kā aksiāls, bet lēveris, kurš saņem asinsriti tikai caur subdermālo asinsvadu tīklu. Tādējādi lēvera distālā daļa ir pakļauta daudz lielākam nekrozes riskam, jo no tās vairs nenotiks adekvāta eferenta venozo asiņu atplūde, kas, savukārt, provocēs trombozi subdermālajās arteriolās.

Atkarībā no lēvera izmantošanas veida izdala 3 tipus:

(a) Brīvs lēveris, kuru transplantē, lai slēgtu mīksto audu defektu. Recipienta vietā lēvera artērija un vēnas, tiek mikroķirurģiskā ceļā sašūtas ar recipienta rajona artēriju un vēnām. Brīvie lēveri parasti ir ar aksiālu asinsriti.

(b) Pussaliņas lēveris, kuram ir raksturīga noteiktu izmēru forma.

(c) Saliņveida lēveris, kuram ir asinsvadu kājiņa arī visbiežāk ir ar aksiālu asinsrites tipu.

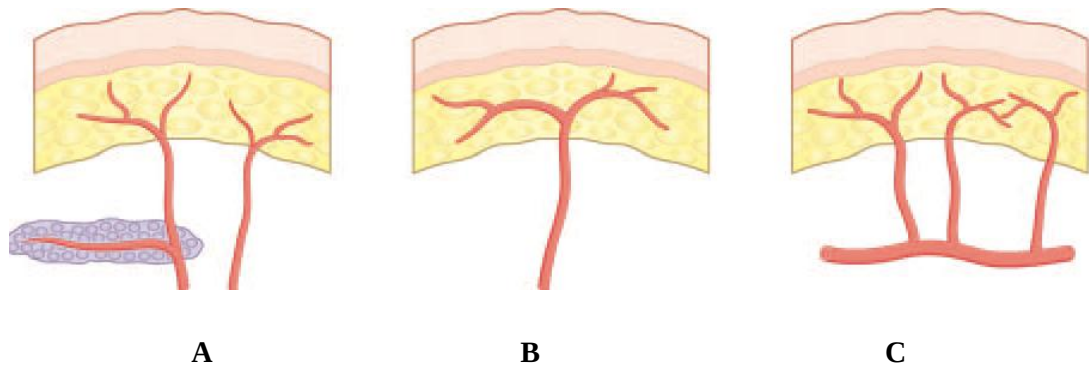
Pēc audu sastāva ādas lēverus var iedalīt:

(a) Fasciāls lēveris, kurā iekļauj fasciju un virs tās esošos zemādas taukaudus. Šādā lēverī neiekļauj epidermas slāni;

(b) Zemādas taukaudu lēveris parasti ir aksiāls lēveris, un arī šādā lēverī neiekļauj epidermas slāni. Šādi iespējams izdalīt tikai aksiālā asinsrites tipa lēverus;

(c) Ādas lēveri izdala tieši virs muskuļu vai dziļās fascijas, pašu fasciju tajā neiekļaujot;

(d) Fasciokutāns lēveris iekļauj sevī epidermu, dermu, zemādu un dziļo fasciju. Kormaks un Lambertī (Cormack, Lamberty, 1984) klasificēja šos lēverus trijos (2.3.att) apakštipos ņemot vērā apasiņošanas veidu (21):



2.3. att. Fasciokutāno lēveru apakštipi. Pēc Kormaka un Lambertī.

Avots: I. Wei, Fu-Chan. Flaps and Reconstructive surgery.

Saunders, © 2009, Elsevier Inc

A- multipli apasiņojošie asinsvadi;

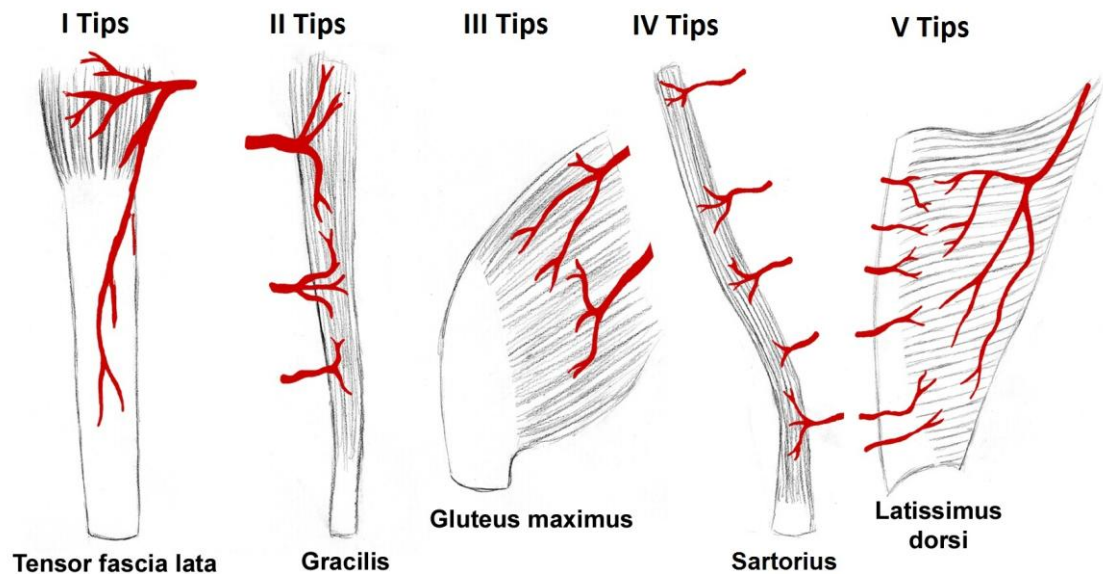
B - solitārs apasiņojošs ass asinsvads (aksiāls apasiņošanas tips);

C- segmentāls apasiņošanas veids.

2.1.4. Muskuļu vaskularizācija

Muskuļiem piemīt daudz vienkāršāks apasiņošanas veids. To pētīja un aprakstīja un klasificēja Mates un Hahai (Mathes, Nahai, 1979). Pretēji ādas lēveru apasiņošanas klasifikācijām, Mates un Nahai piedāvātā ir vienkārša un pielietojama klīniski (73). Muskuļu lēveru asinsrites veids pamatā ir konstants, bet atšķiras pašu muskuļu izmēri (garums un biezums) dažādiem indivīdiem. Ja ādas lēveri konkrētā anatomiskā rajonā lielākajai daļai indivīdu var izdalīt konkrētā prognozējamā izmērā, tad to nevar teikt par muskuļu lēveriem. Lai izpreparētu muskuļu lēveri, ļoti precīzi ir jāpārzin anatomija, savukārt, randomizētu ādas lēveri var paņemt, neņemot vērā aksiālo asinsvadu anatomiju. Saskaņā ar Mates un Hahai, muskuļa lēvera aksiālais asinsvads ir tas, kuru pārdalot vai ligējot iestājas muskuļa nekroze. Vairāku barojošo asinsvadu gadījumā, dominantais asinsvads ir tas, kurš spēj nodrošināt lielāko daļu muskuļa masas ar

asinsriti, ja visi pārējie barojošie asinsvadi tiek ligēti. Var uzskatīt, ka dominantais arī ir aksiālais asinsvadu kūlītis. Mates un Nahai iedalīja muskuļu asinsriti un sekojoši lēverus piecos tipos (2.4.att):



2.4. att. Muskuļu apasiņošanas tipi pēc Mates un Nahai.

I tips – to raksturo viens aksiāls asinsvads, piemēram, m. tensor fasciae latae un m. gastrocnemius;

II tips – šo apasiņošanas tipu raksturo viens dominantais un vairāki mazi papildus barojošie asinsvadi, piemēram, m. gracilis vai m. biceps femoris;

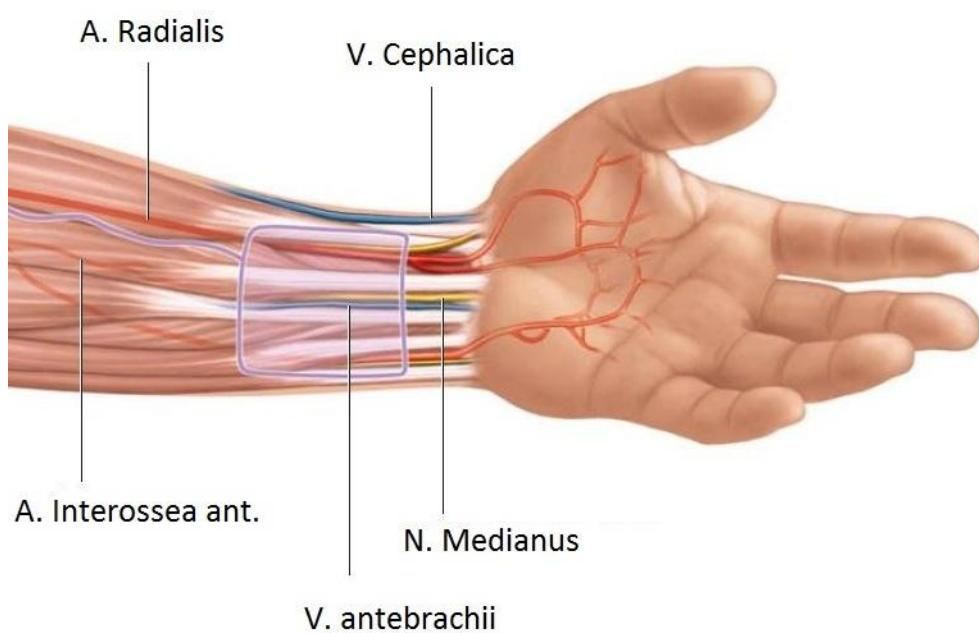
III tips - šādiem muskuļiem ir divi aksiālie asinsvadi, un katrs apasiņo savu muskuļa daļu. Ligējot vienu no asinsvadiem, var iestāties konkrētās muskuļa daļas nekroze, jo otrs aksiālais asinsvads apasiņo tikai pusi no muskuļa, piemēram, m. gluteus maximus, m. rectus abdominis;

IV tips – raksturīga segmentāla asinsrite. Šādus muskuļus apasiņo nevis viens aksiāls asinsvads, bet daudzi mazi sekundāri asinsvadi, kuri apasiņo tikai vienu muskuļa segmentu. Šādi muskuļi bez aksiālas asinsrites parasti nav iecienīti muskuļu lēveri, jo, lai šādu lēveri paņemtu, ir jāziedo kāds no ekstremitātes galvenajiem asinsvadu stumbriem, piemēram, m. tibialis anterior var paņemt tikai kopā ar a. tibialis anterior.

V tips – ir ar vienu dominanto asinsvadu un daudziem segmentāliem asinsvadiem. No II tipa tas atšķiras ar to, ka situācijā, kurā tiek ligēts aksiālais

dominantais asinsvads, lēveris var izdzīvot uz sekundārajiem asinsvadu kūlīšiem. Tas nav iespējams pie II tipa. V tipa muskuļi ir, piemēram, m. latissimus dorsi vai m. pectoralis major.

Lēvera asinsritē būtisku lomu spēlē venozā attece, jo neizdalītā angiosomā, ligējot aksiālo asinsvadu kūli, venozās atces problēmas nenovēros, jo venozais asinsvadu tīkls ir ļoti attīstīts un savstarpēji saistīts. Izdalītam lēverim uz asinsvadu kājiņas nav iespējas nodrenēt venozās asinis, kā tikai caur aksiālā kūlīša pavadošajām vēnām vai virspusējām ādas vēnām ādas lēvera gadījumā. Pat ar saglabātu arteriālo asiņu pieplūdi, bet neefektīvu venozo drenāžu lēverim nav cerību izdzīvot. Pieaugot venozajam spiedienam, pieaug audu intersticiālais spiediens un veidojas audu tūska, kas, savukārt, retrogrādi nospiež arteriolas un, kritiski palēninot asinsriti, iniciē trombozi un lēvera bojā eju. Visbiežāk venozo asiņu atplūde notiek ortogrādi jeb virzienā, kurā venozās asinis plūst arī normālos apstākļos neizdalītā angiosomā. Retāk venozo asiņu plūsma notiek retrogrādi. Ņemot vērā vēnu uzbūves īpatnības, retrogrāda asinsrite vēnās var notikt tikai situācijās ar vēnu vārstuļu mazspēju. Līdzīgu situāciju var novērot apakšējo ekstremitāšu varikozo vēnu patoģenēzē. Normālos apstākļos apakšstilbā asinis plūst no virspusējās vēnu sistēmas uz dziļo sistēmu, un to nodrošina vārstuļu komplekss. Šai vārstuļu sistēmai dekompensējoties, asinis sāk plūst no dziļās sistēmas uz seklo. Palielinoties caurplūdušo asiņu masai, veidojas vēnas sienas dilatācija, ko saucam par varikozī. Lēveru ķirurģijā ir situācijas, kurās vēnu vārstuļu insuficiences ir vēlama, jo venozās asinis var plūst tikai pretējā virzienā, kā tas ir normālos apstākļos. Klasisks piemērs ir a. radialis lēveris, kurš izdalīts uz distālās kājiņas (2.9.att.). Artērija ar pavadošajām vēnām tiek ligēta proksimāli pie a. brachialis bifurkācijās un atdalīta. Kopā ar mīkstajiem audiem lēveris tiek izdalīts uz a. radialis asinsvadu kūlīša līdz anatomiskajai tabakdozei. Arteriālā asinsrite lēverī tagad notiek cauri plaukstas virspusējo un dziļo asinsrites loku, venozās asinis plūst pa pavadošajām vēnām virzienā uz plaukstu. Tas ir iespējams, tikai pateicoties vēnu vārstuļu insuficiences un venozajiem apvedceļiem (2.7. un 2.8.att.). Lēveri ar šādu venozu atces veidu parasti ir tūskaini ar venozās insuficiences pazīmēm, kuras izzūd 6-12 dienu laikā. Šādu lēveru temperatūra arī ir zemāka nekā normāliem aksiālas asinsrites lēveriem. Šo īpatnību dēļ lēveriem ar retrogrādu venozo asinsriti varētu sagaidīt, ka trombozes vai daļējas nekrozes risks ir augstāks, bet literatūras dati to neapstiprina.



2.5. att. A. radialis lēvera robežas iezīmētas ar violetu līniju.

Avots: K.-D.Wolff, F. Hölzle. Raising of Microvascular Flaps.

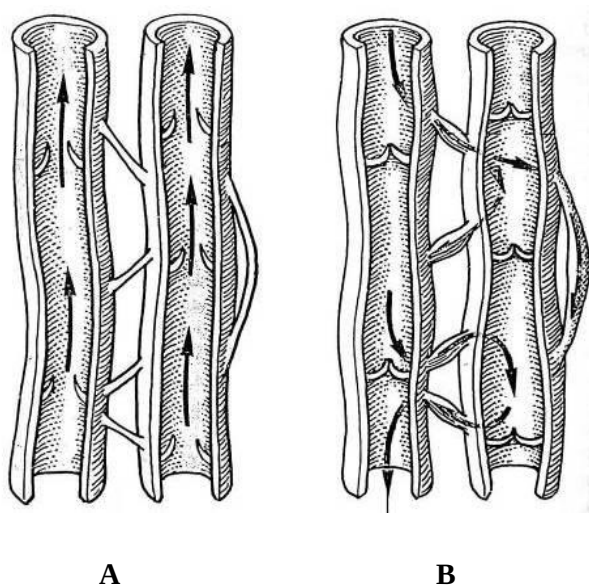
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005.



2.6. att. Izdalīts a. radialis lēveris uz proksimālas kājiņas.

Šādus lēverus parasti ņem kā brīvus transplantātus.

Avots: autora preparātu arhīvs

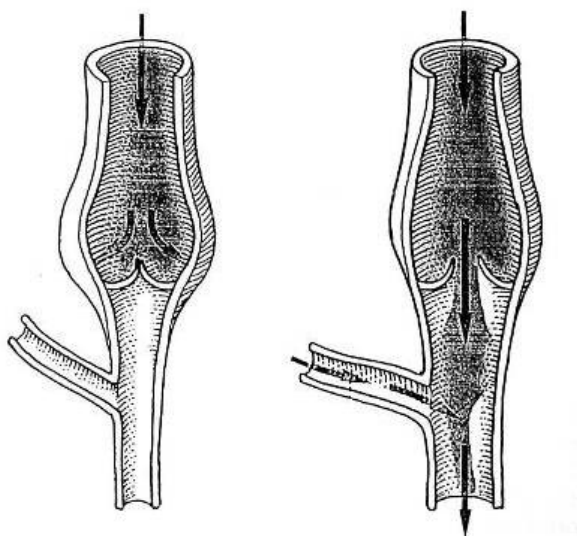


2.7. att. Venozās asinsrites veidi lēveros.

A-normāla ortogrāda venozā attece;

B- retrogrāda attece caur venozajiem apvedceļiem.

Avots: Masqualet AC, Gilbert A. An atlas of flaps in limb reconstruction. Informa Healthcare;
1 edition, 2001.



2.8. att. Venozās asinsrites veidi lēveros. Retrogrāda venozā asinsrite pie vārstuļu insuficiences.

Avots: Masqualet AC, Gilbert A. An atlas of flaps in limb reconstruction.
Informa Healthcare; 1 edition, 2001.



2.9. att. A. radialis lēveris uz distālās kājiņas.

Šādā lēverī venozā attece notiek retrogrādi.

Avots: autora foto preparātu arhīvs.

Literatūrā līdz šim nav pētījumu par līgētu asinsvadu kūlīšu tipiem un to analogiju ar aksiāliem lēveriem. Tomēr vērā ņemama ir Latvijas Plastiskās un Rekonstruktīvās mikroķirurģijas centra nepublicētā pieredze, pielietojot a. radialis un to pavadošo vēnu transplantāciju uz apakšstilbu. Operācijas tehnikas pamatlicējs ir Plastikas ķirurgs Dr. Olafs Libermanis, kurš 1998. gadā izpreparēja a. radialis ar pavadošajām vēnām, saglabājot ap kūlīti areolāros audus. Šāds asinsvadu kūlītis tika mikrovaskulāri transplantēts pacientam pēdas mīksto audu defektu un ar visu apakšstilba artēriju slēgumu ceļa locītavas rajonā, pēc būtības radot jaunu aksiālu barojošu asinsvadu jaunai angiosomai. Pēc mikrovaskulārās anastomozes izveides ar a. poplitea un tās pavadošajām vēnām tika konstatēta normāla retrogrādā venozo asiņu plūsma. Tas nozīmē, ka kūlīša ietvaros notika normāla mikrocirkulācijas kaskāde, kas var notikt tikai aksiāla tipa lēverī. Pārstādītā a. radialis funkcionēja, kā normāls lēveris ar aksiālu asinsriti. Pēc brūču sadzīšanas un asinsrites stabilizēšanās šī kūlīša distālajā galā tika piešūts cits fasciokutāns aksiāls lēveris, tādējādi slēdzot defektu. Lai arī šī ir nepublicēta klīniska pieredze, tā tomēr norāda, ka a. radialis funkcionē, kā aksiālā tipa lēveris.

2.2. Asinsvadu trombozes patofizioloģija

Tromba veidošanās asinsvados ir fenomens, ar kuru saskaras visas ķirurģiskās specialitātes. Šī iemesla dēļ apskatīšu tikai galvenos mehānismus un tās nianšes, kuras skar šo pētījumu. Tromba veidošanās ir daļa no normālas hemostāzes mehānisma. Jāuzsver, ka, lai arī tromba veidošanās mehānisms lielos un mazos asinsvados ir līdzīgs, sekas, kuras šādas tromba veidošanās izraisa, ir dažādas. Piemēram, lielas maģistrālas artērijas šuve vienmēr radīs ne-okludējošu piesienas trombu. Atkarā no fibrinolītiskās sistēmas aktivitātes šāda piesienas tromba turpmākie attīstības scenāriji ir sekojoši:

- (a) trombs augs ar sekojošu oklūziju (tromboze),
- (b) veidosies embols,
- (c) notiks trombolīze.

Mazajos asinsvados (0,4-3 mm) jebkura tromba veidošanās rada momentālu oklūzijas risku un gala orgāna nekrozi, neatkarīgi no fibrinolītiskās sistēmas aktivitātes.

Pie pamata mehānismiem ir atzīmējama gan Virhova triāde, gan tromba veidošanās un tā gala iznākumi. Vācu patologs Kārlis Virhovs (Rudolf Ludwig Karl Virchow 1821-1902) pirmais aprakstīja tromba veidošanās pamatnosacījumus (132):

- (a) izmainīta asins laminārā plūsma asinsvados ar sekojošu stāzi vai turbulences rašanos,
- (b) hiperkoagulācija,
- (c) endotēlija bojājums.

Virhovs šo attiecināja primāri uz venozo trombozi, bet šie paši principi ir attiecināmi arī uz artēriju trombozi (2.10.att.).

2.2.1. Laminārās plūsmas izmaiņas

Reoloģiski asinis tiek uzskatītas par eritrocītu suspensiju. Asins reoloģiskās īpašības mainās, izmainoties viskozitātei, asinsvadu sieniņas pretestībai, kā arī šķēršļu, piemēram, bifurkācijās, stenozes vai aterosklerotiskās plāksnītes ietekmē. Viskozitāte var mainīties, mainoties asins suspensijas sastāvam, piemēram, pie palielināta eritrocītu daudzuma pieaug viskozitāte, samazinās asins plūsmas ātrums, kā rezultātā pieaug spiediens uz asinsvadu sieniņu – Bernulli princips. Kā piemēru var minēt Hoffkes pētījumu, kurā tika pierādīta hipotēze, ka pacientiem ar kaudikāciju un paaugstinātu hemoglobīna līmeni, panākot hemodilūciju, tiek radikāli uzlabota skābekļa piegāde

audiem un samazināta kļaudikācija (50). Fibrinogēns un VonVilibranda faktors (VVF) ietekmē gan asins viskozitāti, gan arī asins reces kaskādi (13). Veseliem cilvēkiem fibrinogēna daudzums asinīs ir galvenais viskozitātes noteicējs.

2.2.2. Hiperkoagulācija

Šo stāvokli var saukt arī par trombofiliu, kas var būt gan iegūta, gan iedzimta. Iegūta var būt arī īslaicīga un atgriezeniska, piemēram operācijas vai orālās kontracepcijas lietošanas gadījumā. Trombofilijai var būt sekojoši cēloņi: trombocītu patoloģija un asinsreces kaskādes izmaiņas gan ar paaugstinātu reci, gan samazinātu fibrinolīzi.

Trombocīti ir pirmie asinsķermenīši, kas iesaistās tromba veidošanas procesā, un jebkura patoloģija, kura palielina trombocītu agregāciju vai samazina endotēlija spēju atgrūst trombocītu vai tā agregāciju, palielina trombozes, sevišķi arteriālas risku.

Pacientiem ar kļaudikāciju paaugstināta fibrinogēna koncentrācija pati par sevi ir neatkarīgs agrīnas nāves indikators (95). Delikāto balansu starp tromba veidošanos un tā lizēšanos nosaka Plasminogēna aktivācijas inhibitors 1 (PAI-1) un audu plasminogēna aktivators (tPA). Veseliem subjektiem šī attiecība ir 8:1, bet pacientiem ar perifēro artēriju slimību tā var sasniegt 50:1 (137). Vispārinot var teikt, ka paaugstināts PAI-1 vai pazemināts tPA līmenis asinīs ir saistāms ar traucētu fibrinolīzi.

Asinsvadu endotēlija funkcija ir cieši saistīta asinsvada sienas tonusa, permeabilitātes, hemostāzes, fibrinolīzes un dažādu augšanas faktoru (e.g. Growth factor) darbības regulāciju. VEGF faktoru ražo gan endotēlija šūnas, gan megakariocīti un trombocīti. Šis faktors izdalās endotēlija šūnu bojājuma gadījumā un ir starpnieks trombocītu adhēzijas procesam. Paaugstināts VEGF ir endotēlija bojājuma vai disfunkcijas rādītājs (111).

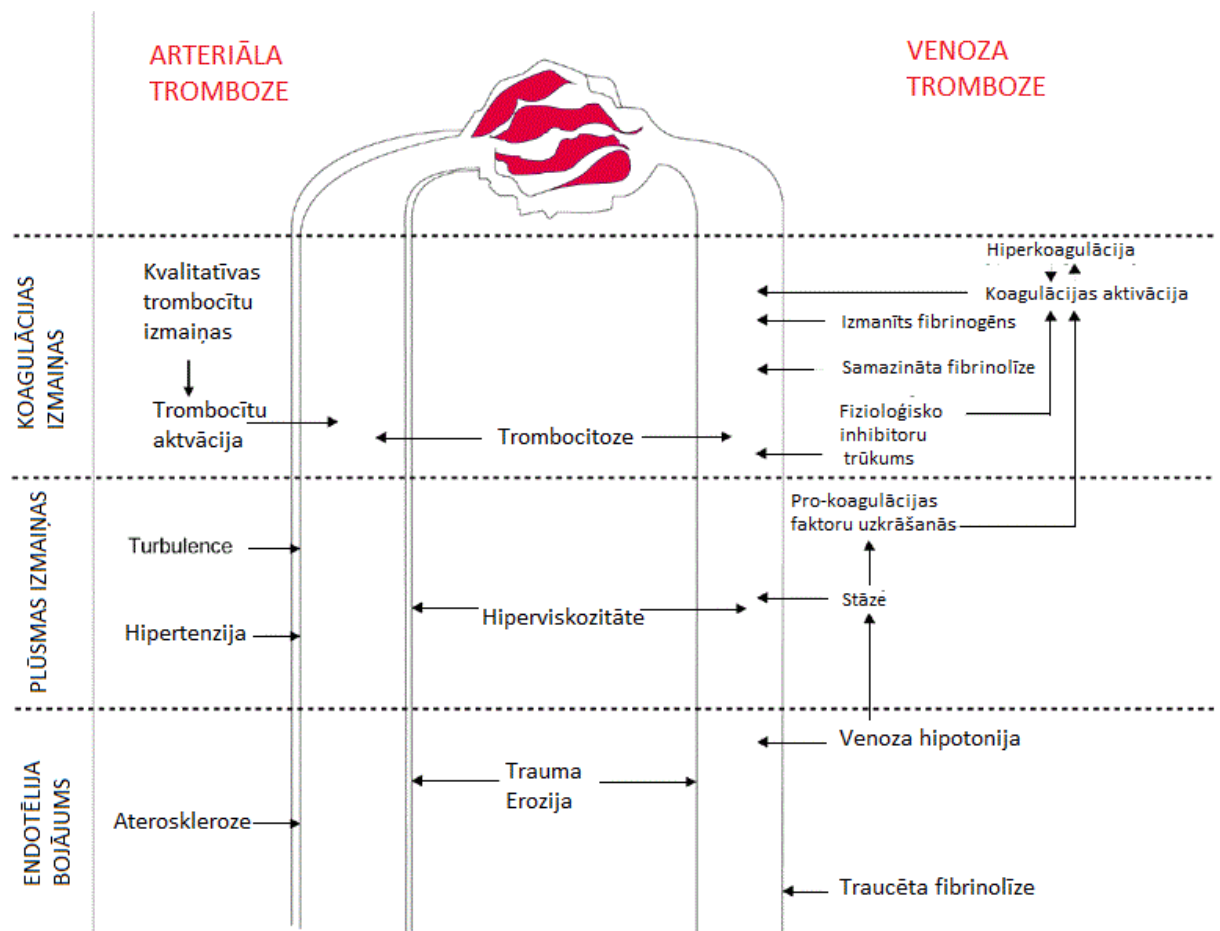
2.2.3. Endotēlija bojājums

Endotēlijs var būt bojāts intraluminālu traumu (arī jatrogēnu), kā arī aterosklerotiskās plātnes atrāvuma gadījumā. Arteriālas plūsmas obstrukcija arī rada endotēlija bojājumu (23). Asinsvada sienas bojājuma gadījumā caur VVF tiek aktivēta trombocītu agregācija. Šis procesa turpināšanos veicina izdalītais tromboksāns A₂ (TxA₂) un citi agonisti. Šis trombocītu tromba virsmā koncentrējas fosfatidilserīns, kas savukārt ir nepieciešams trombīna un fibrinogēna darbībai. Fibrīna rašanās savukārt

nostiprina esošo trombocītu balto trombu un veido tīklu, kurā ieķeras eritrocīti – sarkanais trombs. Šeit teiktais attiecas uz tromba veidošanos artērijās, jo venozās trombozes gadījumā endotēlija bojājums parasti netiek konstatēts. Šeit svarīgāks faktors ir vēnas sieniņas tonusa zudums (40).

Tromba veidošanās gala iznākumi lielos asinsvados:

- (1) tromba augšana,
- (2) embolizācija ,
- (3) fibrinolīze,
- (4), organizācija un rekanalizācija.



2.10. att. Virhova triādes mūsdienīgs skatījums

Autora shēma

Mazajos asinsvados klīniski nozīmīga ir tikai tromba augšana vai retos gadījumos embolizācija, jo artērijās trombozes gadījumā fibrinolītiskās sistēmas ieslēgšanās ir 14-32 stundu laikā, kas ir par vēlu, lai glābtu gala orgānu (piemēram,

replantētu pirkstu vai mikrovaskulāru aksiālu lēveri) (78). Organizācijai un rekanalizācijai mazo asinsvadu trombozes gadījumā nav nekādas klīniskas nozīmes, jo gala orgāns vai apasiņošanas reģions (angiosoma) ir gājis bojā. Atšķirībā no lielo asinsvadu trombozes, mazo (1mm un mazāki) asinsvadu trombozē galveno lomu spēlē trombocīti. Nereti trombs ir veidots pamatā no trombocītiem un klasisks sarkanais trombs nemaz neveidojas (46). Klasiski sarkanie trombi ar propagācijas iespējām ir vairāk raksturīgi vēnām nekā artērijām. Tāpēc sarkanos trombus sauc par stāzes trombiem. Šādus trombus bieži novēro mikrovaskulāru, aksiālu lēveru venozas trombozes gadījumā.

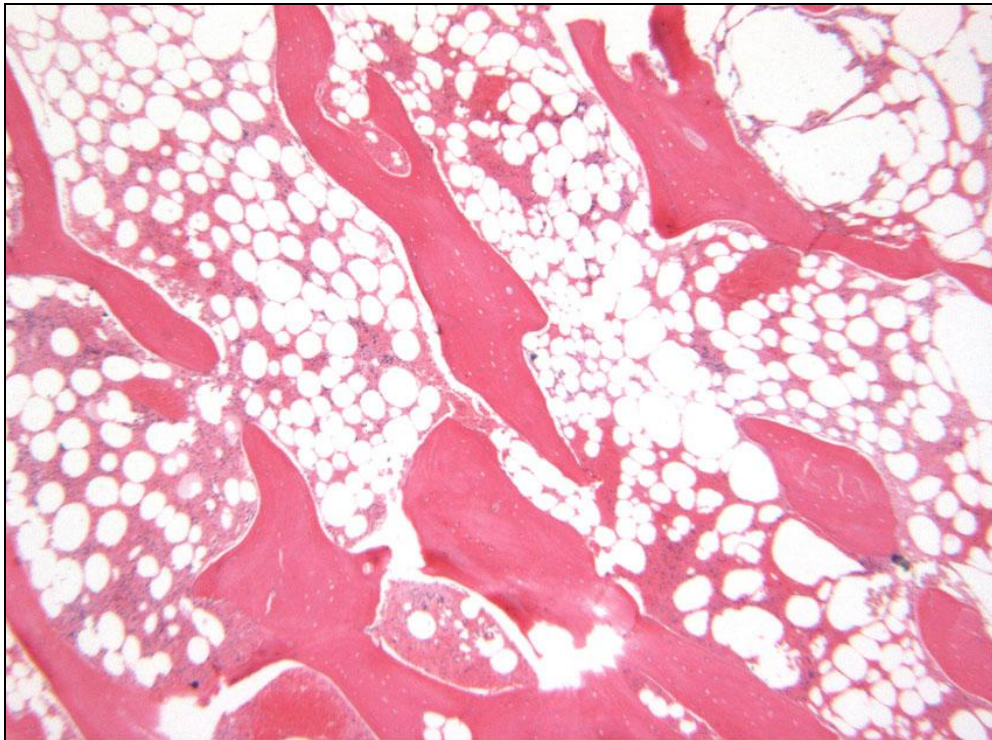
2.3. Kaula avaskulāra nekroze

Literatūrā osteonekrozi vai kaula AVN sauc arī par aseptisku nekrozi, išēmisku nekrozi vai osteochondritis dissecans (75). Šie jēdzieni kopā apzīmē kaula segmenta bojāeju, ko ir izraisījusi traucēta asinsrite (2.11. att.).

2.3.1. Kaula AVN vēsture

Iespējams, ka Hipokrāts 400 gadus p.m.ē. pirmais apraksta kaula AVN. Traktātā „Par lūzumiem” viņš raksta: „papēža kaulam ir nekrozes risks; ja nekroze attīstās, tad tā var turpināties visu dzīvi”, ja tā netiks pareizi pārsieta (imobilizēta) (72). Līdz pat mūsu ēras pēdējiem gadsimtiem lielākā daļa medicīnas literatūras apraksta kaula nekrozi, kā osteomielīta procesa sastāvdaļu. Albukasis (Abul-Qasim khalaf ibn Abbas Al-Zahraw, 940-1013 p.m.ē.) apraksta instrumentus kaula sekvestru evakuācijai (112). 600 gadus vēlāk ģermāņu izcelsmes ārsts Skultetus (Sculetus 1595-1645) apraksta kaula nekrozes ārstēšanu (108). 18. g.s. parādās vairāki traktāti par avaskulārās kaula nekrozes tēmu, piemēram, Andrea Bonna (Andreae Bonn 1783) raksts "Descriptio Thesauri Ossium Morbosorum Hoviani" un Džeimsa Rusela (James Russel) "Praktiska eseja par kaulu slimību, ko sauc par nekrozi"(103). Rusels uzskata, ka pats avaskulārais kauls ir matrica jauna kaula veidošanai. Autors arī raksta: kaula nekrozes operācijas nav nedz grūtas, nedz prasa speciālas prasmes un sapratni". Pastēra (Pasteur) atklājumi bakterioloģijā (1860) deva pamatu sapratnei par kaula infekciju (osteomielītu) un to pavadošo kaula nekrozi. Pirmais avaskulārās kaula nekrozes gadījumu apraksta Pedžets (Paget) 1820. gadā (94). 1843. gadā, Peste apraksta plaukstas pamatnes kaula - os lunatum AVN un kolapsu autopsiju preparātos. Preizers (Preiser) aprakstīja os scaphoideum AVN un

Kinboks (Kienböck) pirmais publicēja os lunatum AVN (lunatomalacia) gadījumu 1910. gadā (60).



2.11 att. Os femoris galviņas AVN. HE krāsojums. 250 X

Histoloģiskajā preparātā redzamas kaula AVN iezīmes:

kaula trabekulu nekroze ar tukšām lagūnām un iztrūkstošiem kaula smadzeņu elementiem.

Avots: http://www.imagingpathways.health.wa.gov.au/includes/images/avas_nec/avn_he.jpg

2.3.2. AVN patofizioloģija.

Pamatā izšķiram divas AVN formas: lokālā un sistēmiskā. Lokālā forma parasti ir traumas (lūzuma) rezultāts, piemēram, tibijas mediālā kondiļa, apakšžokļa vai os scaphoideum proksimālā pola nekroze. Sistēmiska ANV manifestējas kā epifizeāla nekroze vai kaula infarkts. Visbiežāk to novēro pie ilgstošas kortikosteroīdu lietošanas vai hroniska alkoholisma gadījumos (49 ,77). Hroniskiem smēķētājiem risks pieaug, smēķējot 20 vai vairāk gadus (49). Apmēram 20% pacientu slimības iemesls nav zināms, un tādu AVN sauc par idiopātisku. Idiopātiskas AVN risks attīstīties otrā ekstremitātē ir 60%, pat ja tā ir asimptomātiska (116).

Joprojām nav skaidri kaula AVN palaidējmehānismi. Iespējama ir kaulu barojošo asinsvadu intralumināla tauku embolizācija, kā arī fokāla tromboze prokoagulācijas faktoru patoloģisku izmaiņu gadījumā. Ekstralumināla obliterācija var būt kā sekas paaugstinātam kaula smadzeņu iekšējam spiedienam. Tāpat AVN var būt saistīta ar citotoksicitāti.

Šodien uzskata, ka AVN ir multifaktoriāla slimība, kas var būt saistīta ar ģenētisku noslieci un dažādiem riska faktoriem (67). Literatūrā ir aprakstīti sekojoši netraumatiskas ģenēzes AVN riska faktori, no kuriem galvenie ir alkohols (48), astma (20), asinsreces traucējumi (lupus erythematosus ar antifosfolipīdu antivielām vai augsti trombocītu līmeņi) (64), lupus erythematosus (85) ķīmijterapija (83), steroīdu lietošana un Kušinga sindroms (18), dekompresijas slimība (63), diabēts, orgānu transplantācija (56).

AVN attīstības gaita ir daudz skaidrāka nekā tās palaidējmehānismi. Piemēram, femur galviņas AVN tiek klasificēta, balstoties uz rentgenoloģisko (RTG) atradni. Tāpat arī ārstēšana tiek balstīta uz RTG atradni (65).



2.12. att. Os femoris galviņas AVN.

Koronālos T1 attēlos redzama bilaterāla os. femoris galviņas AVN dažādās attīstības stadijās.
Avots: http://www.imagingpathways.health.wa.gov.au/includes/images/avas_nec/mri_avn.jpg

Plaukstas ķirurģijā sastopamās AVN norises gaita ir neskaidra un RTG atradne bieži nekorelē ar klīnisko ainu (9). AVN diagnozi bez grūtībām var uzstādīt situācijās, kurās ir konstatējams skaidrs provocējošs faktors pirmajos 1-6 mēnešos, piemēram, lielas steroīdu devas vai neārstēts os scaphoideum lūzums.

AVN patoģenēzes svarīgs pagrieziena punkts ir kaula subhondrālās plātnes lūzums, kas savukārt noved pie nekrotiskā segmenta sabrukuma (2.12.att.). Ja process ir skāris lielu daļu kaula vai locītavas virsmas, tad attīstās osteoarīts (OA). Šajā slimības attīstības stadijā vienīgā ārstēšana ir funkciju saglabājošas operācijas (angl. salvage). Konservatīvai ārstēšanai AVN gadījumā ir maza nozīme. Parasti tiek pielietota svaru nesošās funkcijas ierobežošana.

Lielo kaula segmentu AVN ārstēšana izmanto 5 ķirurģiskas taktikas (a) serdes dekompresiju (angl. core decompression), (b) osteotomiju, (c) brīvi (neapasiņoti) kaula transplantāti, (d) apasiņoti (mikrovaskulāri) aksiālās asinsrites kaula transplantāti, (e) artroplastikas. Vispārpieņemta ir femur galviņas AVN ārstēšanas taktika (1.1. tabula).

1.1. tabula

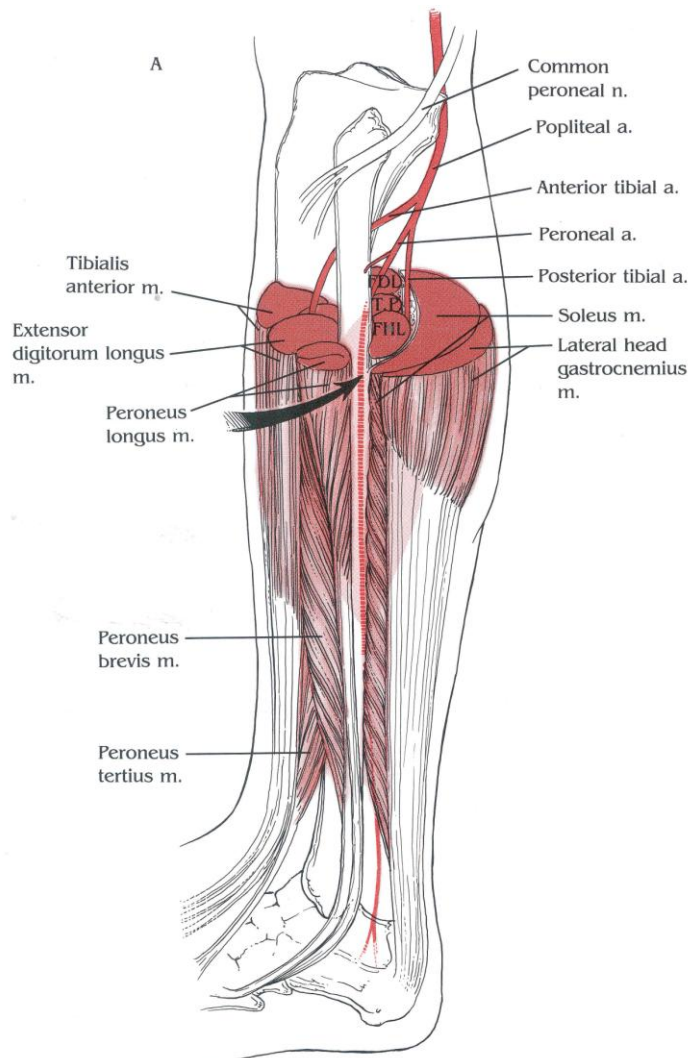
Stadija	Apraksts	Ārstēšana
I	Nav radioloģisku izmaiņu	Serdes dekompresija, perkutāna stiepļu eju izveide.
II	Pre-kolapsa stadija	Serdes dekompresija, perkutāna stiepļu eju izveide, kaula transplantācija, Osteotomijas, Aksiālā tipa asinsvadu kūlīšu transplantācija; apasiņoti kaula transplantāti.
III	Sirpja pazīme [subhondrāls lūzums ar kolapsu]	Kaula transplantēšana, hemiartroplastika, locītavas protezēšana
IV	(locītavas deformācija, acetabulum iesaiste procesā)	Pilna locītavas protezēšana

Apasiņota kaula transplantātu izmantošana kļuva iespējama, pateicoties mikroķirurģijas attīstībai, kas sākās septiņdesmito gadu beigās. Pirmā apasiņota kaula – os fibulae - transplantācija tika aprakstīta 1975. gadā (Taylor et.al.) (124).

2.3.3. Apasiņotas fibulas lēvera paņemšana tehnika

Apasiņota kaula transplantāts ir lēveris, kurā viens ass asinsvads apasiņo ķirurģiski izdalītu kaula segmentu (2.13.att.). Šāds kaula segments pēc būtības ir kaula angiosoma. Šāds lēveris uzvedas līdzīgi kā aksiālā tipa mīksto audu lēveris. Tam ir

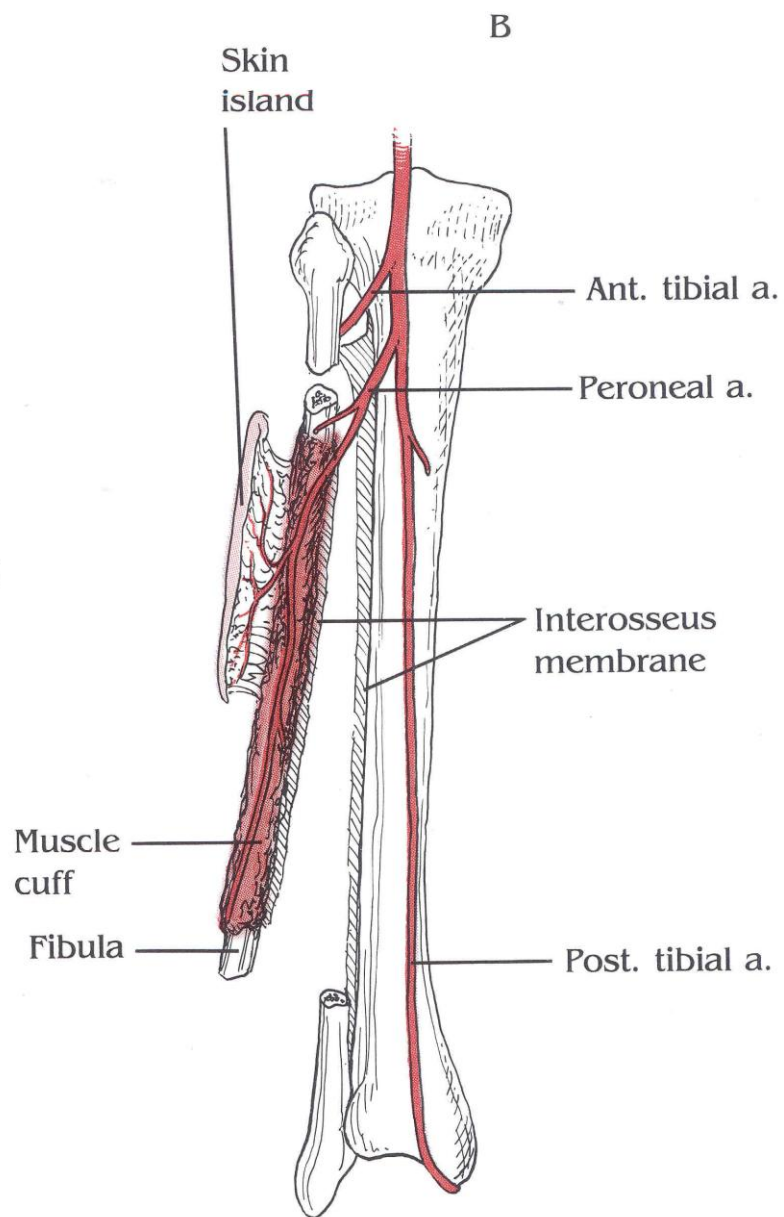
aferenta arteriāla un eferenta venoza plūsma, bet to starpā ir kaula asins mikrocirkulācija gultne (2.14 un 2.15.att.). Apasiņota kaula transplantācijas rezultātā tiek panākta dekompresija, nodrošināts strukturāls balsts un pilnībā atjaunota asinsrite. Mikrovaskulārā audu transplantācija pavēra ceļu arvien jaunu lēveru „atklāšanai”. Klīniski arī radās nepieciešamība pēc dažādiem brīviem apasiņotiem kaula transplantātiem. Lielākā daļa šodien zināmo mikrovaskulāro kaula lēveru tika aprakstīti septiņdesmito gadu beigās un astoņdesmito gadu sākumā. Šajās pēdējās divās dekādēs apasiņota kaula transplantācija ir kļuvusi par mikroķirurģijas ikdienas operāciju. Apasiņota kaula transplantācijai ir daudz priekšrocību salīdzinot ar neapasiņotu kaula transplantāciju: ātra sadzīšana (kā lūzumam), minimāla kaula resorbcija, iespēja hipertrofēties, spēja pretoties infekcijai un avaskulāro segmentu revaskularizācija.



2.13. att. Apakšstilba laterālā virsma

Attēlā redzama ir asinsvadu un muskuļu anatomija

Avots: Microsurgery: Transplantation-Replantation by Harry J. Buncke, M.D.
1st edition, 1991.



2.14. att. Apasiņotas fibulas transplantāta shēma

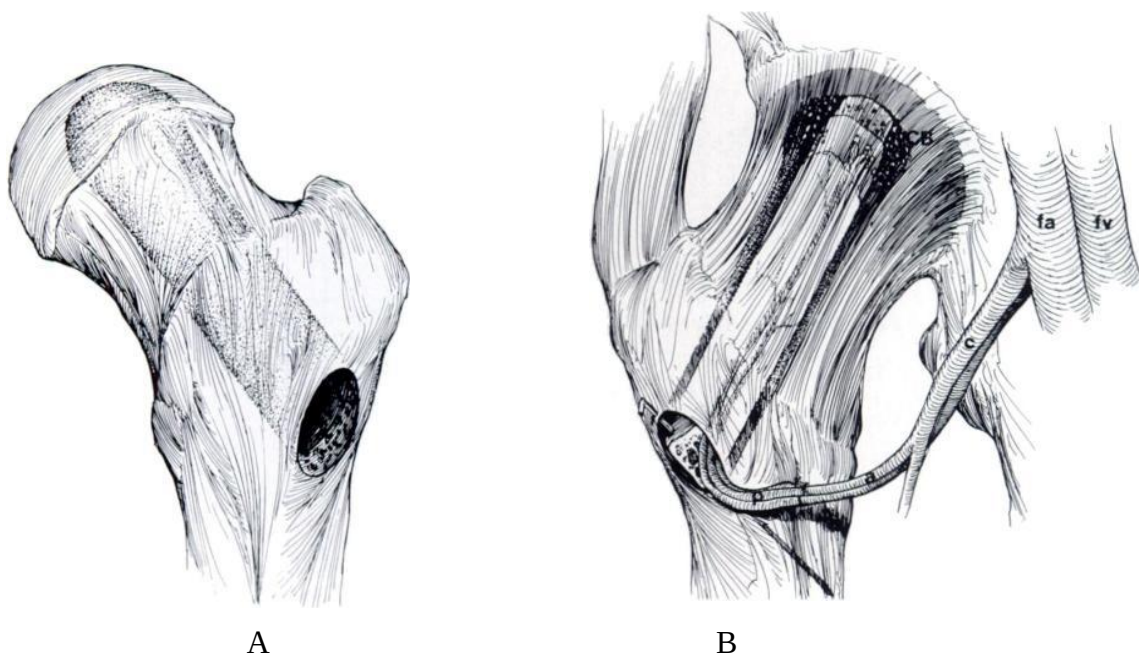
Avots: Microsurgery: Transplantation-Replantation by Harry J. Buncke, M.D.
1st edition, 1991.

Urbaniaks (Urbaniak et al.) publicēja sēriju ar 103 femur galviņas osteonekrozes gadījumu ārstēšanu (2.16.att.), izmantojot apasiņotu fibulas transplantātu (lēveri), kuru apasiņo a. femoris cicumflexa lateralis ar minimālo pēcooperācijas novērošanas laiku - 5 gadi (127). Vislabākos rezultātus izdevās sasniegt pacientiem ar maziem un vidējiem bojājumiem prekolapsa stadijā. No 75 pacientiem, kuri piedalījās vēlino rezultātu aptaujā, 81% bija apmierināts ar ārstēšanas rezultātiem. Berends (Berend) ar līdzautoriem analizēja pieredzi, kas gūta ārstējot 188 pacientus, kuriem 224 gadījumos bija femur galviņas AVN ar kolapsu, kas tika ārstēta, izmantojot apasiņotus fibulas transplantātus, no kuriem apasiņošana saglabājās 64,5% 4,3 gadu laikā (10). Šis autors norādīja, ka situācijās, kurās pacientam ir liels AVN segments ar kolapsu, bija palielināts risks atkārtotai operācijai – gūžas locītavas endoprotezēšanai. Urbaniaks un Hārvijs (Urbaniak, Harvey, 1998) uzrakstīja literatūras apskatu par vaskularizētas fibulas indikācijām atkarībā no stadijas, tehniku un rezultātiem (128). Viņi uzskatīja, ka apasiņota kaula transplantācijai ir labi rezultāti agrīnās os femoris galviņas AVN stadijās.



2.15.att. Paņemts apasiņotas fibulas lēveris

Lēverī ietverts segments no os fibulae,
Apakšstilba laterālās virsmas āda,
kuru baro septokutānās perforantes.
Barojošais aksiālais asinsvads ir a. peronea ar pavadošajām vēnām.
(Avots: autora personīgais arhīvs)



2.16. att. Femur galviņas revaskularizācijas shēma ar apasiņotas fibulas transplantātu

A – tiek izdarīta galviņas nekrotiskā kaula evakuācija. B – fibulas transplantāts ievietots dobumā un fiksēts ar 0.62-milimetru stiepli. A. peronea un vēna (p) tiek anastomozēta mikroķirurģiskā tehnikā (a) ar a. femoris circumflexa lateralis (c) un pavadošo vēnu, kuras atzarojas no femorālās artērijas (fa) un vēnas (fv).

Avots: JR Urbaniak, PG Coogan, EB Gunneson and JA Nunley. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with free vascularized fibular grafting. A long-term follow-up study of one hundred and three hips. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77:681-694.

2.4. Plaukstas kaulu AVN

Aksiāla tipa asinsvadu kūlīšus izmanto arī noteiktās plaukstas kaulu AVN stadijās. Idiopātiska plaukstas kaulu AVN ir reti sastopama. Tā rada darba nespēju. Arī plaukstas kaulu AVN patofizioloģija nav pilnībā skaidra. Šo apstākli vēl vairāk sarežģī fakts, ka mazu kaulu asinsriti ir grūti izvērtēt un vēl grūtāk ārstēt patoloģijas gadījumā. Klīniskajā praksē visbiežāk mēs sastopam os lunatum AVN, ko sauc arī par Kinboka (Kienböcks) slimību un os scaphoideum proksimālu avaskulāru nekrozi kā sekas neārstētam vai nepareizi ārstētam lūzumam. Šādos gadījumos laivveida kaula proksimālais pils tiek atdalīts no asinsrites un pakāpeniski nekrotizējas, un lūzumam nav gandrīz nekādu iespēju sadzīt bez ķirurga iejaukšanās.

2.4.1. Kinboka (Kienböck) slimība

Os lunatum osteonekroze jeb Kinboka slimība ir hroniska slimība, kas beigu stadijās noved pie plaukstas locītavas hroniskām sāpēm, darba nespējas un invaliditātes. 1910. gadā austriešu radiologs Roberts Kinboks (Robert Kienböck) publicē pirmo rakstu citējamā literatūrā "Par os lunatum traumatisku malāciju un tās sekām" (60). Šajā traktātā viņš pirmo reizi detalizēti apraksta os. lunatum nekrozi, attīstības stadijas un sekas – deformējošu osteoartrozi. Kinboks uzskatīja, ka galvenais slimības cēlonis ir os lunatum apasiņošanas traucējumi, kas radušies hroniskas saišu traumatizācijas rezultātā. Uzskata, ka Baums (Baum) 1913. gadā pirmais apraksta Kinboka slimības histoloģisko ainu (4). Aukshausens (Axhausen) 1924. gadā apstiprina, ka patoloģijas pamatā ir AVN (3). 1928. gadā Hultens (Hultén) apraksta Kinboka slimību un tās biežo asociāciju ar negatīvu os ulna varianci (55). Ulnas negatīvā variance ir relatīvs ulnas saīsinājums distālās radioulnārās locītavas līmenī.

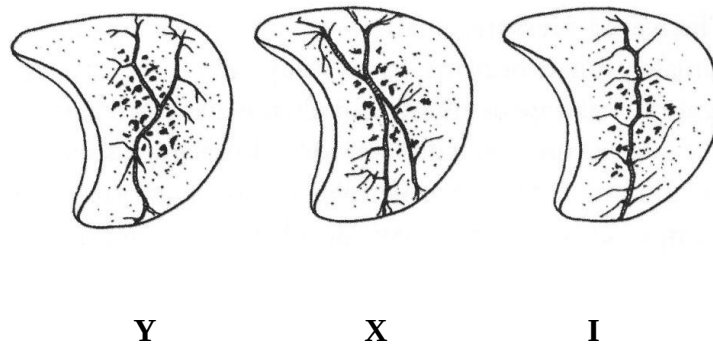
Epidemioloģija

Kinboka slimību novēro jauniem cilvēkiem 15-40 gadu vecumā. Šajā vecuma grupā slimība biežāk skar jaunus vīriešus, bet vecāku pacientu grupās biežāk skar sievietes (142). Biežāk skarta ir dominantā roka un 72% pacienti anamnēzē atzīmē traumu (Beckenbaugh, 1980) (7). Kinboks savā vēsturiskajā traktātā norādīja, ka slimība biežāk ir smaga darba strādniekiem: "visas pacientes bija mājsaimnieces, bet visi pacienti, izņemot vienu, bija akmeņlauztuvju strādnieki, mūrnieki, karavīri un dzelzceļnieki. Nakamura (1991) norādīja, ka ar Kinboka slimību biežāk nekā vispārējā populācijā slimo sportisti (90).

Etioloģija

Pēc daudzu gadu debatēm un pētījumiem Kinboka slimības etioloģija pilnībā nav skaidra arī šodien. 1920. gadā Millers (Muller) izteica viedokli, ka ar darbu saistītas lunatomalācijas pamatā ir atkārtota mikrotraumatizācija (88). Neskatoties uz to, ka primārais cēlonis joprojām ir neskaidrs, gala rezultāts ir viens un tas pats – os lunatum osteonekroze ar sekojošu kolapsu un fragmentāciju. Ir aprakstītas divas cēloņsakarību grupas: lokālie un ārējie faktori. Pie lokāliem cēloņiem var minēt os lunatum apasiņošanas īpatnības, kuras aprakstīja Gelbermans (Gelberman) (2.17.att.) (37).

Apasiņošanas tipam ar vienu centrālu asinsvadu ir lielāks risks zaudēt asinsriti traumas vai hroniskas traumatizācijas rezultātā.



2.17. att. Shematiski Y, X, I apasiņošanas tipi.

Avots: Trumble TE. Kienbok's Disease. In Trumble TE. Principles of Hand Surgery and Therapy. Pennsylvania: W.B. Saunders, 1999:438.

Vēl pie lokāliem iemesliem ir palielināts intraosālais spiediens, kā arī iedzimtas os lunatum ģeometrijas īpatnības (2). Pie ārējiem faktoriem var minēt distālā spieķa kaula ģeometriju (80,69), ulnas relatīvo garumu (62, 90, 14), kā arī akūtu traumu (7). Vatsons (Watson) norādīja uz klīniski un eksperimentāli pierādītu Kinboka slimības attīstības saistību ar atkārtotu hronisku traumatizāciju, kas rada mikro lūzumus ar ekstra-intraosālo artēriju bojājumu vai venozu hipertenziju (135). Sistēmisko faktoru ietekme ir līdzīgā kā pie lielo kaula segmentu AVN.

Diagnoze un slimības stadijas

Parasti pirmās sūdzības ir sāpes plaukstas dorsālajā virsmā slodzes laikā. Vēlāk pievienojas samazināts kustību apjoms un spēks. Apskatē nereti konstatē dorsālu plaukstas locītavas tūsku un palpatoras sāpes. Pacienti ne vienmēr norāda uz kādu traumu, un, ja tomēr tāda tiek konstatēta, tad senākā pagātnē. Ar šo slimību slimojošās sievietes parasti ir vecākas nekā vīrieši.

Galvenais diagnostiskais rīks ir rentgenogrāfija, kas atkarībā no stadijas atklāj difūzu sklerozi, cistas, fragmentāciju, locītavas virsmas sabrukumu un perilunāras artrotiskas izmaiņas. Rentgenogrammās labi var konstatēt ulnas varianci, rādīja locītavas slīpumu (inklināciju), karpālo kaulu kolonnas augstumu, radio-skafoīdo leņķi un os lunatum izmērus (2.19.att.). Šodien diagnozi pamatā uzstāda izmantojot MRI. Slimības gadījumā T1 attēlos mēnesveida kauls parādās ar difūzi samazinātu signāla

intensitāti (2.18.att.). Ja izdarīta revaskularizācija ar asinsvadu kūlīšiem, tad ar MRI var sekot os lunatum revaskularizācijas progresam ārstēšanas rezultātā – atkārtotās T1 sekvencēs ir jāparādās progresīvi pieaugošai signāla intensitātei. Datortomogrāfija ir svarīga operācijas plāna izstrādē.



2.18. att. Plauksts locītavas MRI, kurā var redzēt samazinātu os lunatum signāla intensitāti T1 attēlos



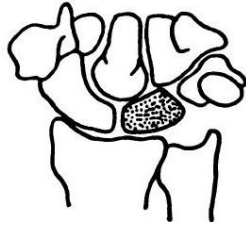
2.19. att. Plauksts locītavas rentgenogramma AP projekcijā

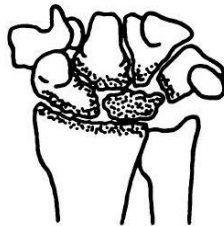
Var redzēt samazinātu os. lunatum augstumu, fragmentāciju un sklerozi. 3A stadija.

Pašreiz slimības stadijas tiek klasificētas pēc Štāla modificētas Litmana (Lichtman) klasifikācijas, kurā par kritēriju tiek izmantoti radioloģiskie parametri (2.2. tabula). Golgfarbs (Goldfarb), novērtējot Litmana klasifikācijas starp-novērotāju uzticamību, konstatēja ļoti labu korelāciju (39). Pareizai slimības stadijas noteikšanai ir būtiska nozīme, jo tieši stadija nosaka tālāko ārstēšanas plānu, iespējas un prognozi.

2.2. tabula.

Kinboka slimības stadijas

I stadija	Normāls Rtg atradne. Izmaiņas tikai T1 MRI.	
II stadija	Rtg ir norādes par os lunatum sklerozi. Var novērot lūzuma līnijas. Kolapsa nav.	
III stadija	Os lunatum locītavas virsmas kolaps	
A	Saglabāts karpālo kaulu kolonnas augstums un karpālo kaulu attiecības. Os scaphoideum bez hiperfleksijas un midkarpālā locītava bez nestabilitātes pazīmēm. Šajā stadijā ārstēšanā var izmantot asinsvadu kūli vai vaskularizētu kaulu transplantāciju.	
B	Fiksēta os scaphoideum rotācijas deformācija. Os capitatum proksimāla migrācija, karpālo kaulu kolonna zaudē augstumu. Atsevišķos gadījumos arī šajā stadijā var izmantot asinsvadu kūli vai vaskularizētu kaulu transplantāciju.	

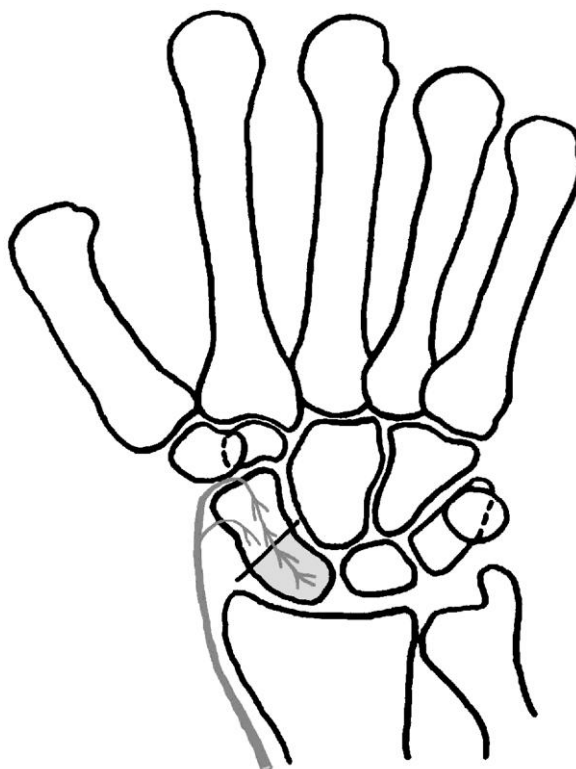
IV stadija	Os lunatum kolapss (sabrukums) Midkarpāla un karpāla nestabilitāte ar radiokarpālu vai midkarpālu osteoartrītu.	
------------	---	---

Ārstēšana

Kinboka slimības ārstēšana galvenokārt ir atkarīga no pacienta simptomiem un slimības attīstības stadijas. Os lunatum osteonekroze ir progresējoša slimība (58), tomēr joprojām nav skaidrs, vai ķirurģiskā ārstēšana ir labāka par konservatīvo (24). Šodien valda uzskats, ka ārstēšana ir jāsāk ar konservatīvu taktiku, izmantojot šinēšanu līdz 3 mēnešiem un NPL, neskatoties uz slimības attīstības stadiju, jo pat pie progresīvām Kinboka slimības stadijām rokas funkcija mēdz būt apmierinoša un sāpes ir ciešamas. Kinboka slimības ārstēšana ir atkarīga no stadijas. Sākuma stadijās izmanto kustību ierobežošanu (imobilizāciju) un os radii atslogojošas osteotomijas. Kaula revaskularizācijas tehnikas ir izmantojamas tikai II un IIIA stadijās. Revaskularizācijas tehnikas ar aksiālas asinsrites kūlīšiem ir uzskatāmas par „bioloģiskām” un tās tiks apskatītas atsevišķā nodaļā.

2.4.2. os scaphoideum pēctraumatiska AVN

Os scaphoideum ir visbiežāk laužtais carpus kauls (136). Pielietojot pareizu un laicīgu ārstēšanu, lielākā daļa šādu lūzumu sadzīst, bet nelielai daļai pacientu attīstās pseidartroze. Tas ir saistīts ar asinsrites traucējumiem proksimālajā polā, kā rezultātā attīstās proksimālā pola AVN. Os scaphoideum apasiņošana ir īpatnēja ar to, ka barojošās artērijas ieiet kaula distālajā trešdaļā. Līdz ar to jebkurš lūzums vidējā trešdaļā var radīt apasiņošanas traucējumus proksimālajā polā, kurš ir ļoti kustīgs un „apslēpts” dziļi radiokarpālajā locītavā (2.20. att.).



2.20. att. Laivveida kaula apasiņošanas shēma

Autora attēls.

Proksimālā pola apziņošanas traucējumus var iedalīt 3 grupās: pārejoša išēmija, atgriezeniska jeb daļēja nekroze un neatgriezeniska nekroze (47). Pilnīgai, neatgriezeniskai nekrozei arī raksturīgs radioloģisks blīvuma pieaugums, trabekulārās struktūras izmaiņas, subhondrāls kolapss un fragmentācija līdzīgi kā pie Kinboka slimības. Šajā stadijā nekāda revaskularizācija nav iespējama, jo ir pilnībā zudis kaula struktūras matrice. Šajā stadijā kolapsa, fragmentācijas un skrimšļa deģeneratīvu izmaiņu dēļ novēro locītavas virsmu kongruences (atbilstības) zudumu.

Diagnoze un slimības gaita

Os scaphoideum pseidartroze patiesībā ir ilgstoši nesaaudzis lūzums, nevis lūzums, kura galus savieno fibrozi saistaudi. Angliskajā literatūrā to sauc par *non-union*. Laivveida kaula nesaauguša lūzuma biomehāniskā progresija laika gaitā ir ļoti tipiska. Tā sākas ar vieglu radiokarpālu artrītu un beidzas ar progresējošu carpus kolapsu (angl. scaphoid non-union advanced collapse - SNAC) (2.21.att). MRI līdzīgi, kā pie Kinboka slimības izmanto, lai novērtētu laivveida kaula apasiņošanu (96).



2.21. att. Os scaphoideum lūzuma pseidartroze.

SNAC artroze ar proksimālā pola AVN, saglabāta art. radiolunatum (baltā bultiņa).

Avots: autora arhīvs

Ārstēšana

Daudzus gadu desmitus par konvencionālu ārstēšanu tika uzskatīta brīva (neapasiņota) kaula transplantāta izmantošana (41). Dažu autoru rokās šī metode nedeva gaidītos rezultātus, un tika piedāvātas alternatīvas metodes, piemēram, proksimālā pola ekscīzija (47), tā aizvietošana ar protēzi (144) vai allotransplantātu (16), kā arī glābjošas (salvage) operācijas, tādas kā artroplastika, daļēja vai pilna plauksts locītavas protezēšana vai PRC (33). Kā „bioloģisku” alternatīvu daudzi autori piedāvāja atjaunot apasiņošanu nesaaugušā lūzuma zonā, izmantojot asinsvadu kūlīšu transplantāciju vai apasiņota kaula transplantātus. Hori 1979. gadā pirmais aprakstīja asinsvadu kūlīšu transplantāciju AVN ārstēšanā (51).

Gan idiopātiskas plauksts kaulu AVN, gan pēc traumatiskas AVN sekas ir līdzīgas. Šī iemesla dēļ šajos abos gadījumos tiek izmantota līdzīga ārstēšanas metode – tieša revaskularizācija. Pēc būtības tā ir jauna apasiņošanas avota piegāde AVN zonai, ko panāk, izmantojot asinsvadu kūlīšu transplantātus vai apasiņota kaula transplantātus (osteokutānus lēverus), piemēram:

(a) Vaskularizētus kaula transplantātus uz asinsvadu kājiņas no distālā radija (ieskaitot m. pronator quadratus lēveri). Šie transplantāti darbojas kā kompleksi aksiāli lēveri, kuros viena no iekļauto audu grupām ir kaulaudi (15);

(b) Vaskularizēti os pisiformis transplantāti uz asinsvadu kājiņas. Šie transplantāti pēc asinsrites tipa ir randomizēti lēveri, nevis lēveri ar aksiālu asinsriti (28);

(c) Tieša metakarpālo asinsvadu kūlīšu implantācija kaulā. Metakarpālos asinsvadus parasti ņem kā kompleksus mīksto audu lēverus, kurus apasiņo aksiāls asisnavads (8);

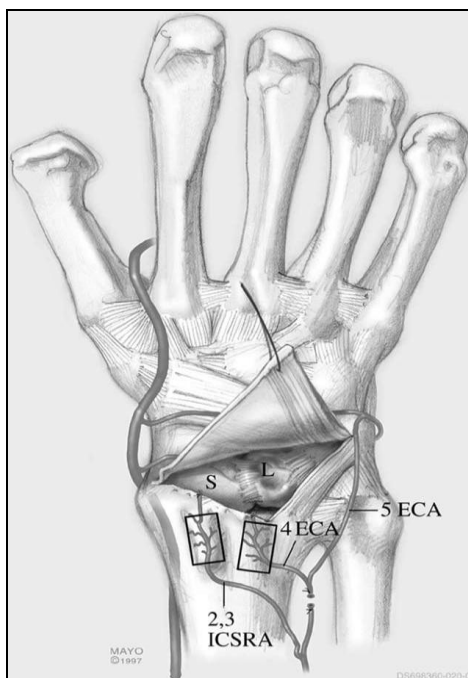
(d) Brīvi mikroķirurģiski kaula transplantāti. Šis ir vissarežģītākais aksiālas asinsrites osteokutānu lēveru veids (34). Pēdējā desmitgadē sevišķu popularitāti ieguva apasiņoti kaula transplantāti no distālā os radii uz asinsvadu kājiņas (109).

2.4.3.Vaskularizēti kaula transplantāti (lēveri) uz asinsvadu kājiņas.

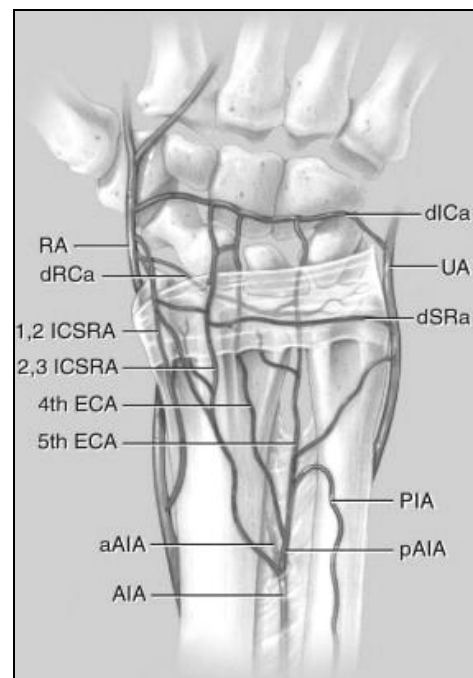
Savā anatomiskajā pētījumā Šīts (Sheetz et al.,) demonstrēja vairākus, gareniski, paralēli esošus asinsvadu kūlīšus, kas nodrošina ar asinsriti distālā radija dorsālo virsmu (2.22.A.att.). Autors konstatēja, ka šiem asinsvadiem ir ļoti konstanta topogrāfiskā anatomija, kas ļauj uz šiem asinsvadiem paņemt prognozējamus apasiņotus distālā radija metafīzes transplantātus uz asinsvadu kājiņas (109). A. radialis un a. interosseus posterior ir primārie šādu transplantātu ortogrādi apasiņotāji. Ar ortogrādu asinsriti saprot asins kustību lēvera asinsvadu kājiņā, kas saglabā savu virzienu tādu pašu, kā pirms lēvera paņemšanas. Retrogrāda asins plūsma asinsvadu kājiņā nozīmē, ka pēc lēvera paņemšanas apasiņošana norit nevis fizioloģiskās plūsmas virzienā, bet pretēji tai. Kinboka slimības ārstēšanai visbiežāk izmanto kaula transplantātus, kurus apasiņo 4 - 5 ekstrakompartmentālās artērijas (4-5 ECA). 5. ekstrakompartmentālās artērijas retrogrādā plūsma tiek novadīta antegrādā virzienā uz 4. ekstrakompartmentālo artēriju. Tas tiek panākts, ligējot a. interossea anterior mugurējo zaru. Šāds transplantāts tiek teicami apgādāts ar asinīm, un tam ir gara asinsvadu kājiņa, kuru var labi norotēt ulnārā virzienā (2.22.B.att.).

Laivveida kaula proksimālā pola avaskulāro nekrozi visbiežāk ārstē, izmantojot sekojošas asinsvadu kājiņas: 1-2 intrakompartmentālo supraretinakulāro artēriju (1-2 ICSRA). Šādas asinsvadu kājiņas uzskata par aksiāliem lēveriem. Tā virzās no radiālās

artērijas 5 cm proksimāli virzienā uz radiokarpālo locītavu zem m. brachioradialis cīpslas un parādās dorsāli virs retinaculum extensorum. Šo artēriju aprakstīja Zaidenbergs (Zaidenberg et al.,) (143). Jāatceras, ka šis asinsvads ir novietots uz retinaculum extensorum nevis periosta. 2-3 ICSRA novietota tieši virs Listera paugura. Gan 2,3 ICSRA, gan 1-2 ICSRA ir garas asinsvadu kājiņas ar lielām rotācijas iespējām. Šie transplantāti var aizsniegt visu carpus proksimālo kaulu rindu un var tikt izmantoti gan os scaphoideum nesaauguša lūzuma, gan Kinboka slimības ārstēšanai. Sākotnējās os lunatum revaskularizācijas publikācijas bija daudzsološas. Pacienti novēroja pozitīvu sāpju samazināšanās dinamiku, kā arī kustību apjoma uzlabošanos un spēku. Neskatoties uz labajiem klīniskajiem rezultātiem, radioloģiskā os lunatum deģenerācijas progresija ar *carpus* kolonnu augstuma samazināšanos novēroja līdz 23% pacientu (86). Apmēram 70% pacientu pēc revaskularizācijas operācijām gan radioloģiski, gan MRI konstatē revaskularizāciju.



A



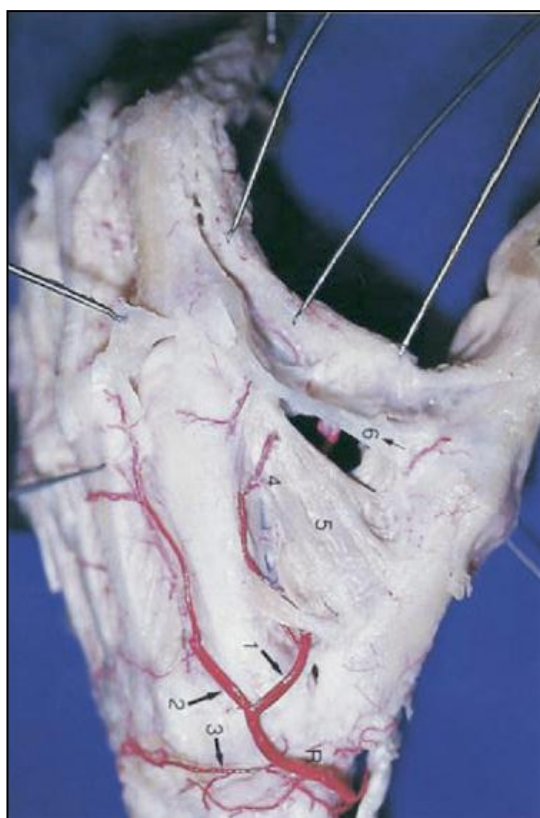
B

2.22. att. A. Plaukstas locītavas dorsālais asinsvadu tīkls. 5th ECA – 5. ekstrakompartmentālā artērija. 1,2, ICSRA – interkompartmentālā supraretinakulārā artērija. B. Potenciālās kaula transplantātu paņemšanas vietas

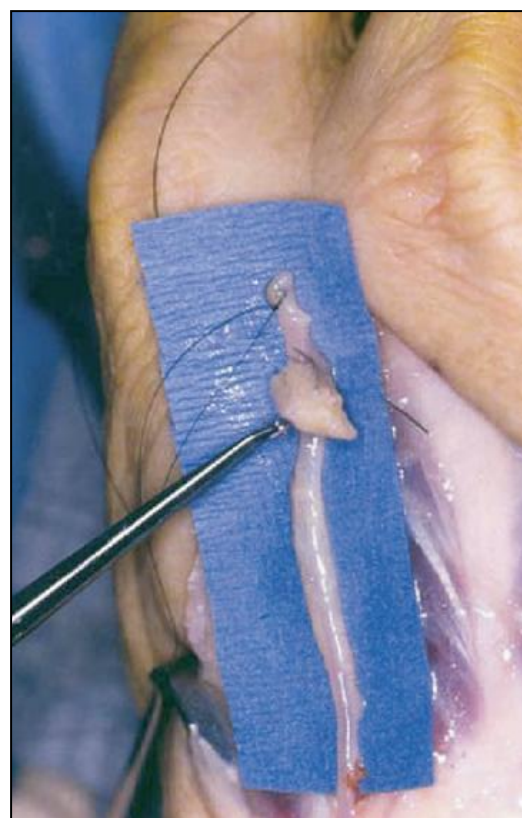
(Avots : Vascularized Bone Grafting for Treatment of Kienböck's Disease. Elhassan BT et al. J Hand Surg. 34 (1), 146-154, 2009. B from: The Use of the 4- 5 Extensor Compartmental Vascularized Bone Graft for the Treatment of Kienböck's Disease. Moran ML et al. J Hand Surg. 30A (1), 50-58, 2005.

2.4.4. Revaskularizācija ar asinsvadu kūlīšu transplantāciju

Parasti tiešai os lunatum revaskularizācijai izmanto a. metacarpalis dorsalis II ar pavadošajām vēnām. Šī tehnika ir balstīta uz jau pieminētajiem Hori pētījumiem 1979. gadā. Šo tehniku modificēja Simons (Simmons), pievienojot asinsvadu kūlītim brīvu kaula transplantātu strukturālai stiprībai (110). Simons norāda, ka šīs operācijas iznākums nav prognozējams, un tā ir galvenā šīs tehnikas problēma (2.23.att). Dažiem tā darbojās, bet citiem - nē.



A



B

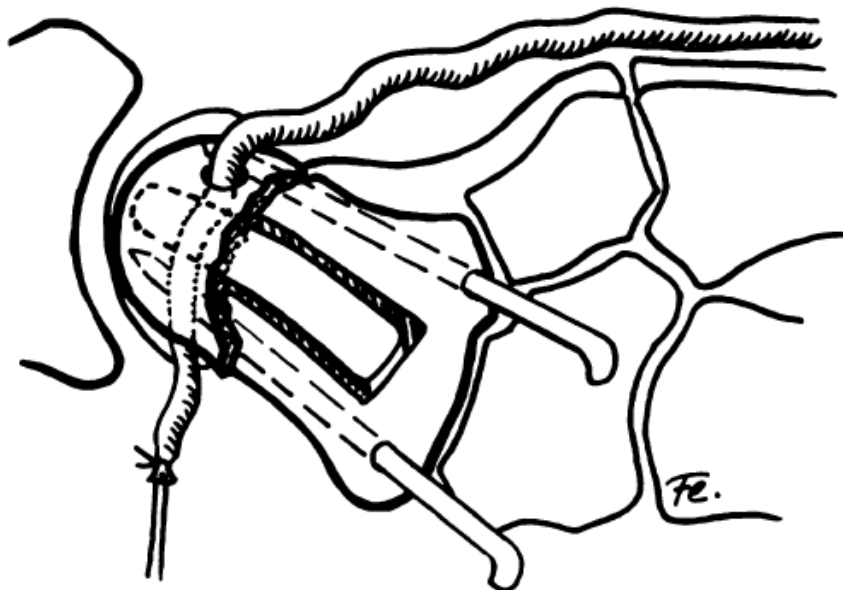
2.23. att. A: rete articularis dorsalis metacarpale. 2 – a. metacarpalis dorsalis II.

B: brīvs kaula transplantāts piešūts pie asinsvadu kūlīša.

(Avots: Simmons SP, Tobias B, Lichtman DM. Lunate revascularization with artery implantation and bone grafting. J Hand Surg Am. 2009 Jan;34(1):155-60)

Līdzīga ķirurģiskā tehnika tiek izmantota os scaphoideum proksimālā pola avaskulāras nekrozes gadījumā, kur asinsvadu kūlītim papildus tiek pievienots brīvs kaula transplantāts strukturālam balstam (2.24.att.). Fernandez et al. pētīja vienpadsmit pacientus kuriem bija nesadzījis laivveida kaula lūzums, kā arī proksimālā pola AVN

(32). Šī grupa tika ārstēta, izmantojot a. metacarpalis dorsalis II asinsvadu kūlīša implantāciju, kurš strukturāli tika pastiprināts ar crista iliaca brīvu kaula transplantātu. Autori norāda, ka ap asinsvadu kūlīti tika saglabāta mīksto audu manžete. Šajā pētījumā 55% pacientu bija ļoti labs vai labs rezultāts. Jāatzīmē, ka šī bija pirmā publikācija angļu valodā iznākošajā citējamajā literatūrā kopš oriģinālā Hori tehnikas apraksta 1979. gadā (51). Hori toreiz demonstrēja tikai vienu pacientu ar nesaaugušu os scaphoideum lūzumu, kurš tika veiksmīgi ārstēts ar asinsvadu kūlīša transplantāciju.



2.24. att. Os scaphoideum nesadzījis lūzums.

Brīvs kaula transplantāts, kurš ir fiksēts ar Kiršnera stieplēm. Revaskularizācija veikta ar caurejošu asinsvadu kūlīti.

(Avots: Fernandez DL, Eggli S. Non-union of the scaphoid. Revascularization of the proximal pole with implantation of a vascular bundle and bone-grafting. J Bone Joint Surg Am. 1995 Jun;77(6):883-93.)

2.4.5. Paliatīva rekonstrukcija un eksperimentālās metodes

Paliatīvu rekonstrukciju pielieto tikai Kinboka slimības IIIB un IV stadijās, kad revaskularizācijas tehnikas ar asinsvadu kūlīšiem un apasiņotiem transplantātiem vairs nav iespējamas. Ar paliatīvu rekonstrukciju saprot dažādas limitētas plaukstas kaulu artrodēzes, kam seko pilna radiokarpālās locītavas artrodēze vai proksimālās kaulu rindas karpektomija (114, 119, 130). Pie paliatīvām metodēm jāpiemin arī plaukstas locītavas denervācijas operācijas (97, 107).

Lielo kaulu segmentu AVN ārstēšanā tiek pielietotas arī eksperimentālas metodes, piemēram, BMP (bone morphogenic protein) pielietošanu kopā ar kaula

ķirurģisku dekompresiju (84). Līdz šim brīdim šī tehnoloģija nav ieviesusies praktiskajā darbā savas dārdzības dēļ.

Arī modernā cilmes šūnu pielietošana tiek izvērtēta AVN ārstēšanā (113). Uz MCŠ pielietošanas efektivitāti norāda virkne autoru gan lietojot to kā papildus metodi ķirurģiskai dekompresijai (35), gan kā perkutānu MCŠ injekciju avaskulārajos kaula segmentos (140).

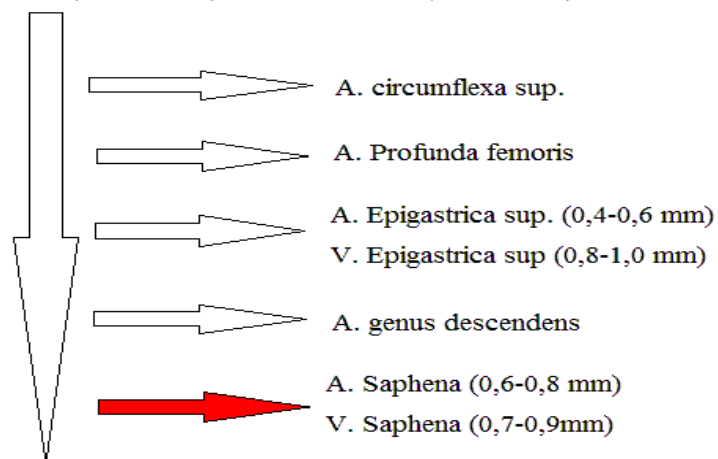
Eksperimentālo metožu izstrādē būtisku lomu spēlē aksiālā tipa asinsvadu kūlīšu pielietošana. Čens (Chen) implantēja asinsvada kūlīti β -trikalcija fosfāta (β -TCP) materiālā, kurš apstrādāts ar mezenhimālajām cilmes šūnām. Asinsvadu kūlītis tika transplantēts MCŠ dzīvotspējas nodrošināšanai. Tika konstatēts, ka tas veicina kalcitonīna gēna I tipa receptora ekspresiju, kas, savukārt, ir nepieciešams osteoīda mineralizācijai (17). Vangs (Wang) salīdzināja audu inženierijas procesā iegūtu truša kaula transplantātu reģenerācijas potenciālu. Šos kaula transplantātus ieguva, uzsējot mezenhimālās cilmes šūnas uz β -TCP matricēs, kuru dzīvotspēja tika nodrošināta ar transplantētu, caurplūstošu femorālo asinsvadu kūlīti (134).

2.5. Pētījuma dzīvnieka - žurkas vaskulārā anatomija

Eksperimentālā dzīvnieka anatomijas izpratne ir svarīga paša pētījuma plānošanā un realizācijā. Tāpat kā cilvēka normālā anatomija mēdz būt variabla, tāpat arī žurkas vaskulārā anatomija ir variabla. Šajā sadaļā tiks apskatīta vaskulārā anatomija, jo pētījums tiek izdarīts tieši uz a. femoralis un tās zariem. Jāatzīmē, ka eksperimentālajā medicīnā un tās dokumentēšanā bieži tiek novērotas nomenklatūras kļūdas, piemēram, a. saphena, kuru izmanto mikroķirurģiskās tehnikas treniņam, nereti tiek saukta par a. Femoralis. Žurkas a. saphena ir tiešs a. femoralis turpinājums, kas nereti rada šo nomenklatūras kļūdu. Mākslinieku grafiskajos attēlos bieži netiek ņemtas vērā patiesās anatomiskās attiecības, bet tas, savukārt, rada maldīgu priekšstatu par laboratorijas dzīvnieka anatomiju. Nereti pat pieejamie laboratorijas dzīvnieku anatomijas atlanti kļūdās savā nomenklatūrā.

Tonken (1993) skaidri demonstrē žurkas (Sprague-Dawley 350-400 g) femorālās artērijas bifurkācijas un tās gala zarus, kā arī izmērus (2.25.att.) (126).

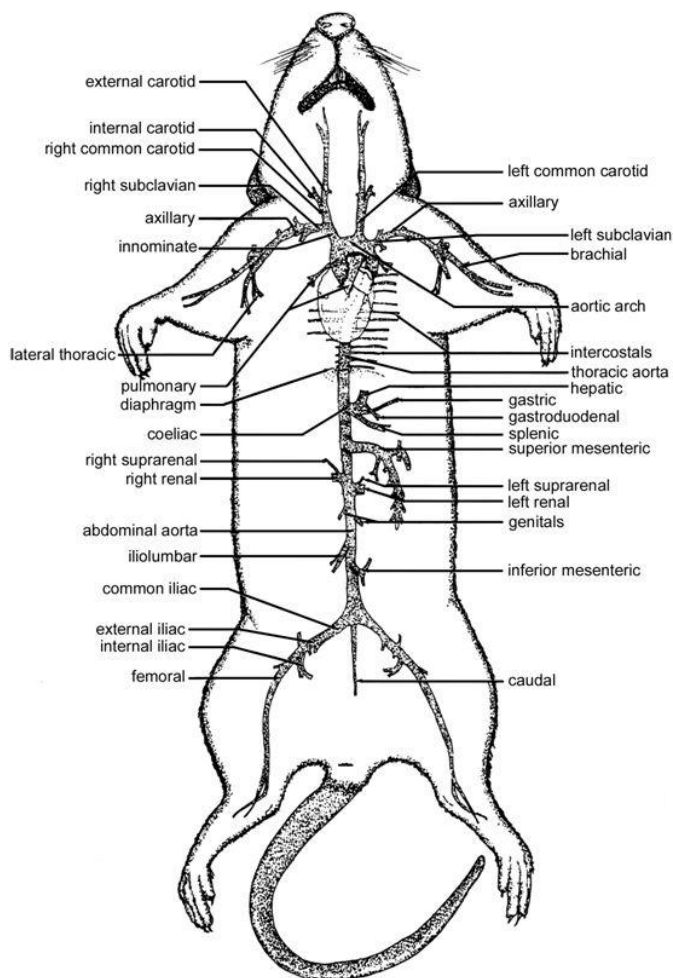
A. femoralis(0,8-1,2 mm) un V. Femoralis (1,0-2,0 mm)



a. Poplitea

2.25. att. Eksperimenta dzīvnieka a. femoralis vaskulārā anatomija

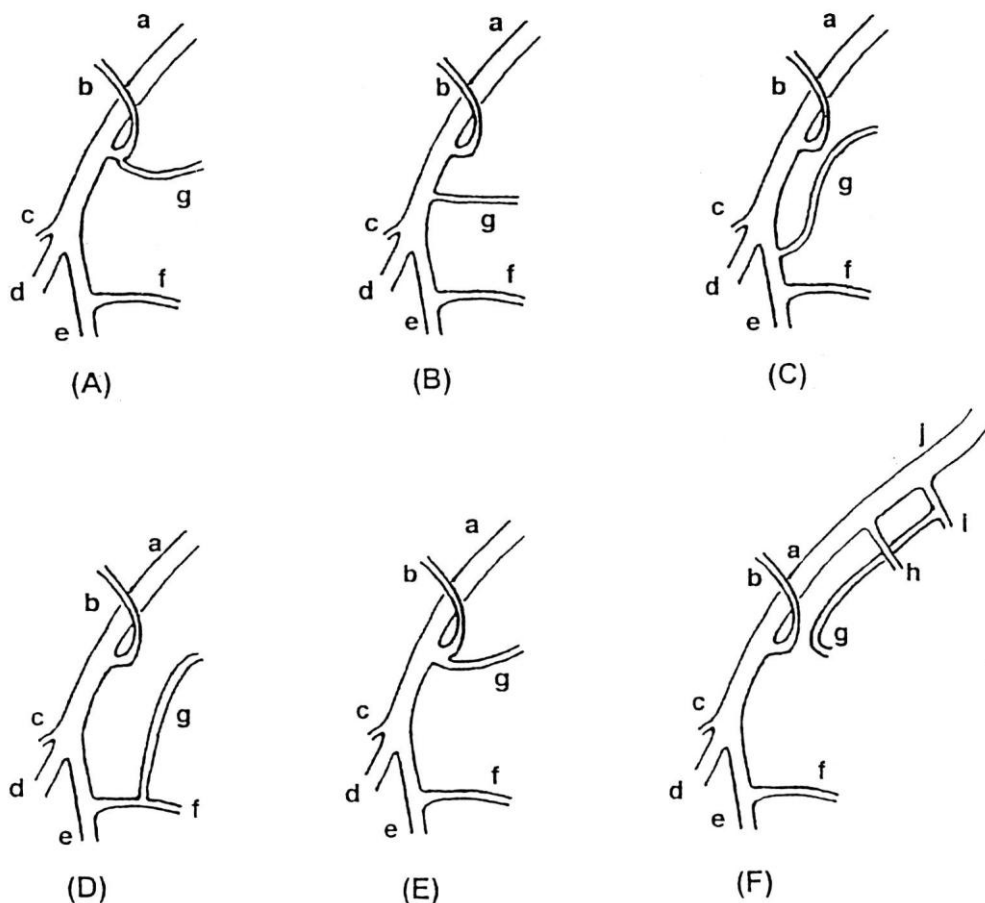
Autora shēma balstīta uz Tonken aprakstu



© Kendall/Hunt Publishing Company

2.26. att. Žurkas vispārējā vaskulārā anatomija

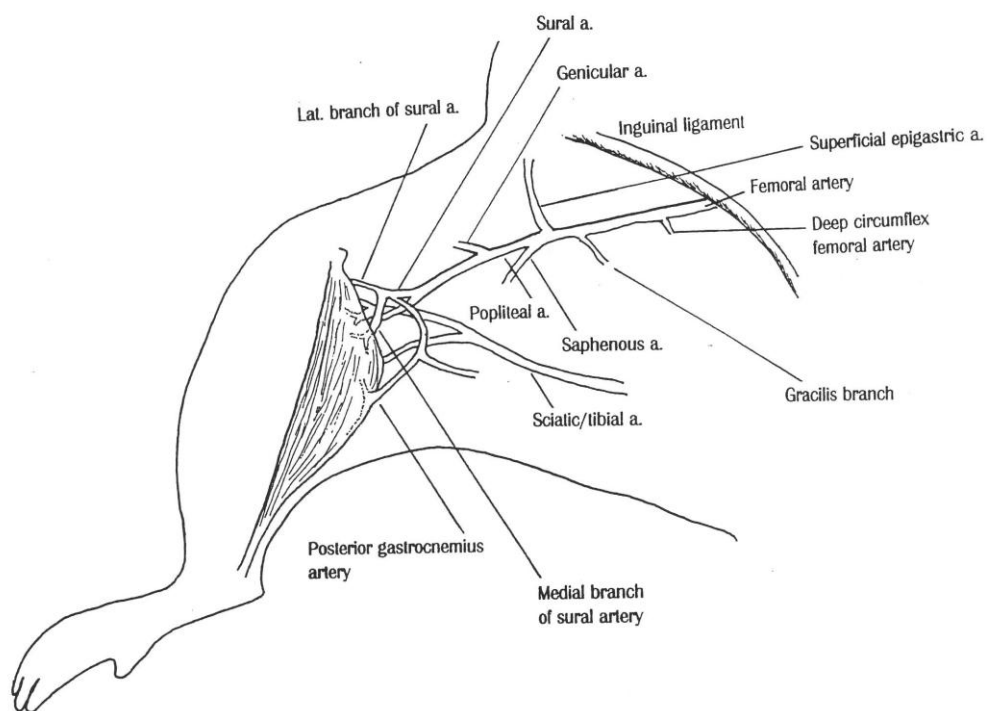
Avots: Chiasson Robert B. Laboratory Anatomy of the white rat. McGraw-Hill, 1987



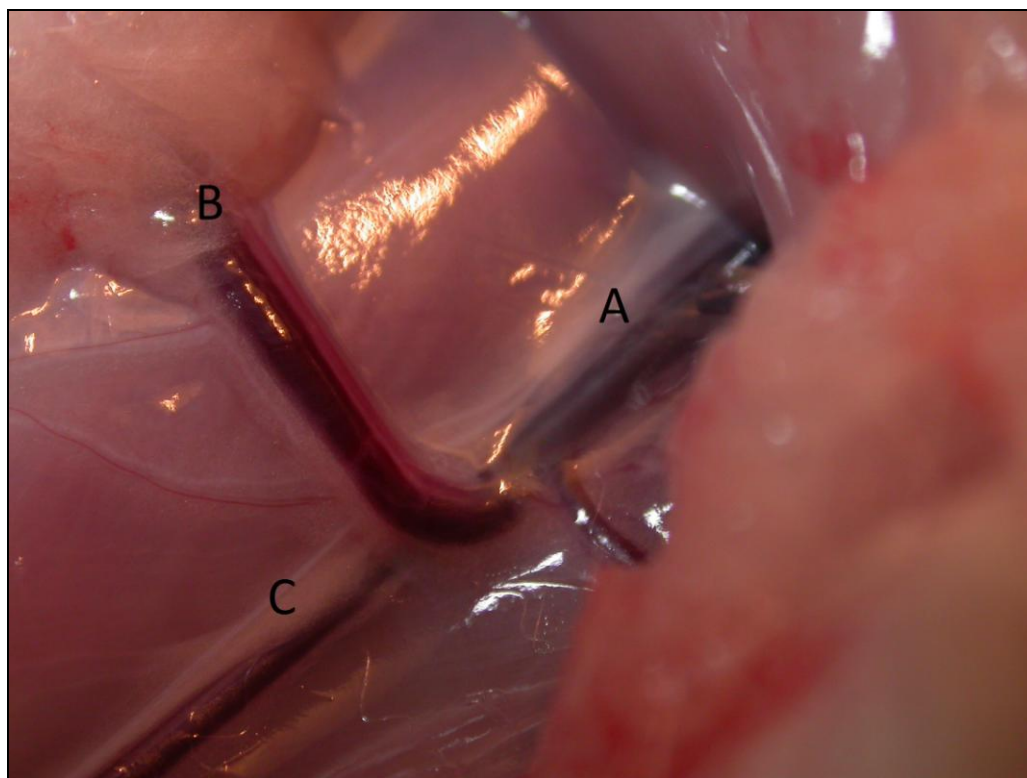
2.27. att. Žurkas femorālās artērijas un to zaru variācijas.

a – femoralis; b- epigastrica superficialis; c-genicularis descendens, d-saphena, e-poplitea, f-femoralis caudalis, h-circumflexa femoris lateralis, i – truncus pudendoepigastricus, j- iliaca. Avots: Journal of Reconstructive Microsurgery (57).

Šajā darbā izmantoto Spargue Dawley (SD) sugas žurku makro anatomija visos preparātos bija bez anatomiskām īpatnībām (2.26. un 2.27.att.). A. saphena ir tiešs a. femoralis turpinājums (2.28.att.). Lai arī anatomiskā nomenklatūrā femorālās artērijas turpinājumu aiz a. epigastrica superficialis sauc par a. Saphena, praktiski tā uzskatāma par a. femoralis. Iespējams, šis fakts arī atšķir praktisko un anatomisko nomenklatūru, kas rada sajukumu pētījumu rezultātu izklāstos. Mūsu pētījumā tiek izmantotas attēlā redzamās artērijas un to gala zari (2.29.att.).



2.28. att. A. poplitea, kā tiešs a. femoralis turpinājums.
 Avots: Microsurgery (136)



2.29. att. Normāla žurkas a. femoralis un tās zaru anatomija.
 A- A. femoralis, B-A. epigastrica superficialis, C-A. saphena.
 (No autora personīgā arhīva).

3. IZPĒTES MATERIĀLS UN METODES

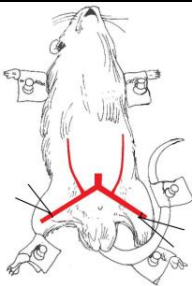
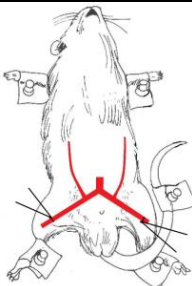
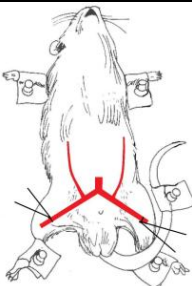
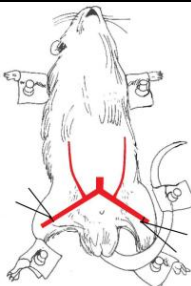
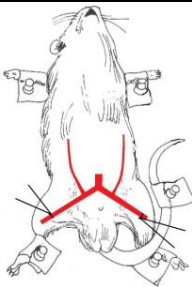
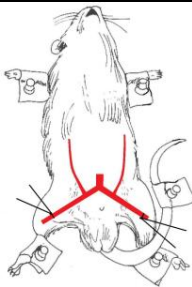
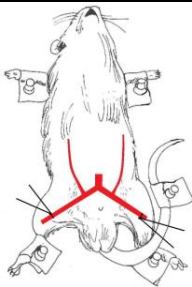
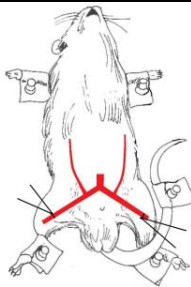
Pētījums tika izstrādāts un iegūto datu apstrāde veikta Rīgas Stradiņa Universitātes Ķirurģijas katedrā, Rīgas Austrumu Klīniskajā slimnīcā, klīnikā „Gaiļezers”. Praktiskā daļa veikta saskaņā ar Luisvilles Universitātes Medicīnas Fakultātes (ASV) apstiprināto IACUC protokolu nr. 07033. Protokola nosaukums „Rate of thrombosis of atraumatically ligated avascular bundles” un tas tika apstiprināts uz 3 gadiem un satur 13 lapas (pielikums 9.1.). Darbā iesaistītās personas tika iepazīstinātas ar vadlīnijām *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (44). Pētījumā tika izmantoti divdesmit četri Sprague–Dawley žurku tēviņi ar svaru 250-300 g. Šīs šķirnes dzīvnieki laboratorijas pētījumos tiek izmantoti toksikoloģijas, farmācijas, reprodukcijas pētījumiem. Sprague Dawley žurkas albīnā šķirne tika radīta Sprague Dawley fermās 1925. gadā no *Rattus norvegicus* sugas žurkām. Mūsdienās šīs fermas ir pārtapušas par korporāciju, kuru sauc Harlan Sprague Dawley. Šie dzīvnieki ir mūsu pētījumam sevišķi piemēroti, jo tiem ir mierīgs raksturs un tos ir viegli kopt un uzturēt. Šo dzīvnieku dzīvildze ir līdz 3.5 gadiem. Mātītes svars var sasniegt 250-300 gramus, bet tēviņu svars var sasniegt 450-520 gramus. Šai šķirnei ir vēl viena raksturīga anatomiska īpatnība – barības vada ieeja kuņģī, kura nepieļauj vemšanu. Šī dzīvnieka specifika ļauj izmantot intra-peritoneālu anestēziju bez regurgitācijas un, sekojoši, asfiksijas riska. Šīs šķirnes dzīvnieki labi vairojas un kļūst seksuāli nobrieduši pēc 65 dienām. Līdzīgi kā cilvēkiem, ķermeņa temperatūra šīm žurkām ir labs vispārējās veselības rādītājs.

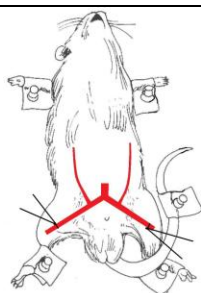
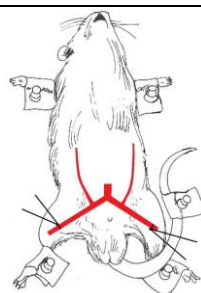
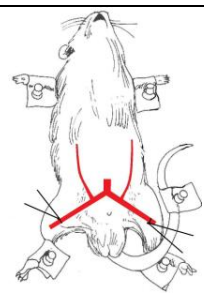
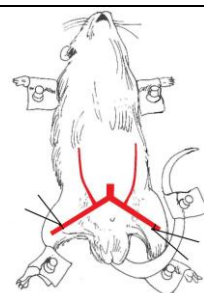
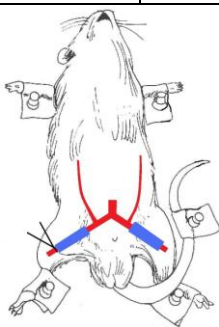
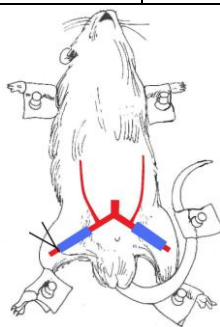
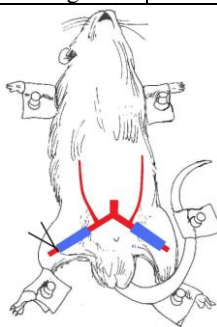
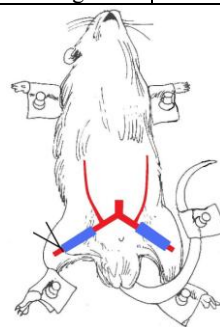
Mūsu pētījumam dzīvnieki tika brīvi (randomizēti) izvēlēti. Pētījuma ietvaros tika izvērtēti 48 asinsvadu kūlīši, kas tika iedalīti trīs lielās grupās A, B un C (3.1. tabula). Dzīvnieka a. saphena tiek uzskatīta par paralēlo cauruļvadu tipu, kur starp artēriju un pavadošo vēnu nav nedz arteriovenozas komunikantes, nedz klasiska mikrovaskulāra saistība. Mēs uzskatām, ka šāds kūlītis, distāli ligēts, trombozēsies. Eksperimentā a. epigastrica mēs uzskatām par aksiālā lēvera tipu, kurā asinsrite turpināsies pat tad, ja tas tiks distāli ligēts.

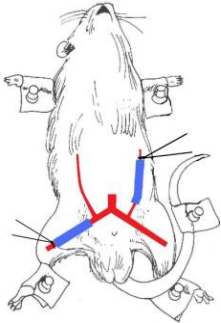
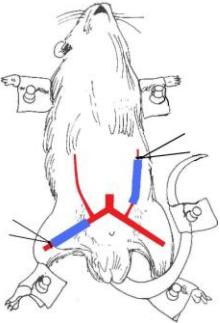
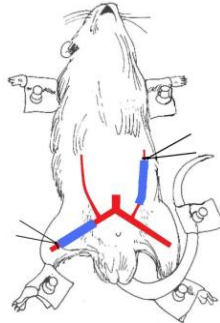
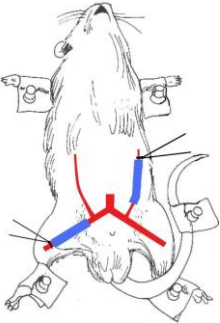
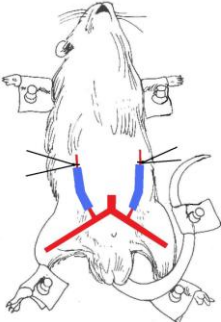
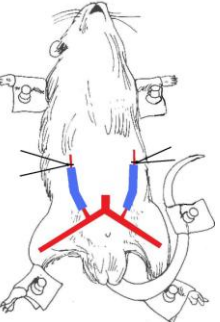
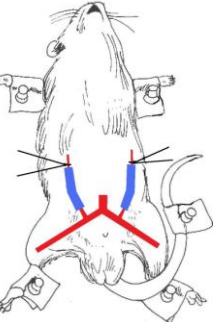
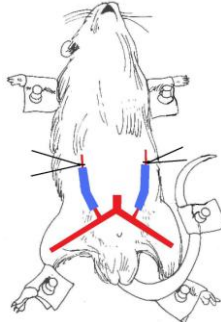
A grupā mēs iekļāvām dzīvniekus, kuriem tika pētīts trombozes biežums atraumatiski ligētos a. saphena (a. femoralis turpinājums) asinsvadu kūlīšos pēc 2-24 stundām. B grupā tika izvēlēti astoņi dzīvnieki, kuriem vienas puses ligētie a. saphena asinsvadu kūlīši tika ievīstīti silikona apvalkā. Šiem dzīvniekiem brūces tika skalotas, sašūtas, un pēc tam tie tika pārvesti atpakaļ uz vivāriju aprūpei.

3.1. tabula

Izpētes materiāla sadalījums grupās

2-6 h	A Grupa								
		250G		255G		267G		290G	
		Lb. a. saphena	Kr. a. saphena	Lb. a. saphena	Kr. a. saphena	Lb. a. saphena	Kr. a. saphena	Lb. a. saphena	Kr. a. saphena
		Artērijā un Vēnā tromba nav	Artērijā un Vēnā tromba nav	Artērijā un Vēnā tromba nav	Artērijā un Vēnā tromba nav	Artērijā un Vēnā tromba nav	Artērijā un Vēnā tromba nav	Artērijā un Vēnā tromba nav	Artērijā un Vēnā tromba nav
		Vizuāli stagnējošas asinis 4 mm prox no ligatūras	Vizuāli stagnējošas asinis 3 mm prox no ligatūras	Vizuāli stagnējošas asinis 4 mm prox no ligatūras	Vizuāli stagnējošas asinis 5 mm prox no ligatūras	Vizuāli stagnējošas asinis 3 mm prox no ligatūras	Vizuāli stagnējošas asinis 4 mm prox no ligatūras	Vizuāli stagnējošas asinis 4 mm prox no ligatūras	Vizuāli stagnējošas asinis 4 mm prox no ligatūras
									
		310G		240G		245G		255G	
		Lb. a. saphena	Kr. a. saphena	Lb. a. saphena	Kr. a. saphena	Lb. a. saphena	Kr. a. saphena	Lb. a. saphena	Kr. a. saphena
		Artērijā un Vēnā tromba nav	Artērijā un Vēnā tromba nav	Artērijā un Vēnā tromba nav	Artērijā un Vēnā tromba nav	Artērijā un Vēnā tromba nav	Artērijā un Vēnā tromba nav	Artērijā un Vēnā tromba nav	Artērijā un Vēnā tromba nav
		Vizuāli stagnējošas asinis 4 mm prox no ligatūras	Vizuāli stagnējošas asinis 5 mm prox no ligatūras	Vizuāli stagnējošas asinis 5 mm prox no ligatūras	Vizuāli stagnējošas asinis 5 mm prox no ligatūras	Vizuāli stagnējošas asinis 5 mm prox no ligatūras	Vizuāli stagnējošas asinis 6 mm prox no ligatūras	Vizuāli stagnējošas asinis 4 mm prox no ligatūras	Vizuāli stagnējošas asinis 5 mm prox no ligatūras

24 h									
		305G		300G		298G		245G	
		Lb. a. saphena	Kr. a. saphena	Lb. a. saphena	Kr. a. saphena	Lb. a. saphena	Kr. a. saphena	Lb. a. saphena	Kr. a. saphena
		Klīniski Artērijā trombs 3 mm garš	Klīniski Artērijā trombs 5 mm garš	Klīniski Artērijā trombs 3 mm garš	Klīniski Artērijā trombs 4 mm garš	Klīniski Artērijā trombs 5 mm garš	Klīniski Artērijā trombs 5 mm garš	Klīniski Artērijā trombs 4 mm garš	Klīniski Artērijā trombs 5 mm garš
		Vēnā tromba nav	Vēnā tromba nav	Vēnā tromba nav	Vēnā tromba nav	Vēnā tromba nav	Vēnā tromba nav	Vēnā tromba nav	Vēnā tromba nav
		Apstiprina klīniski	Apstiprina klīniski	Apstiprina klīniski	Apstiprina klīniski	Apstiprina klīniski un histoloģiski	Apstiprina klīniski un histoloģiski	Apstiprina klīniski un histoloģiski	Apstiprina klīniski un histoloģiski
3 ned	B grupa								
		245G		256G		198G		305G	
		Lb. a. saphena	Kr. a. saphena	Lb. a. saphena	Kr. a. saphena	Lb. a. saphena	Kr. a. saphena	Lb. a. saphena	Kr. a. saphena
		Klīniski Artērijā organizēts trombs 4 mm garš	Vēnā un artērijā tromba nav. Plūsma saglabāta	Klīniski Artērijā organizēts trombs 5 mm garš	Vēnā un artērijā tromba nav. Plūsma saglabāta	Klīniski Artērijā organizēts trombs 6 mm garš	Vēnā un artērijā tromba nav. Plūsma saglabāta	Klīniski Artērijā organizēts trombs 4 mm garš	Vēnā un artērijā tromba nav. Plūsma saglabāta
		Vēnā organizēts trombs 5 mm	Apstiprina klīniski	Vēnā organizēts trombs 6 mm	Apstiprina klīniski	Vēnā organizēts trombs 5 mm	Apstiprina klīniski	Vēnā organizēts trombs 4 mm	Apstiprina klīniski
		Apstiprina klīniski un histoloģiski		Apstiprina klīniski un histoloģiski		Apstiprina klīniski un histoloģiski		Apstiprina klīniski un hsitoloģiski	
						Dzīvniekam virspusēja brūces infekcija		Dzīvniekam virspusēja brūces infekcija	

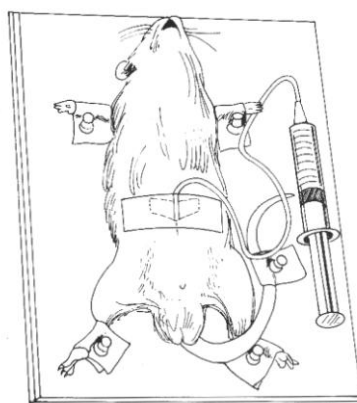
3 ned					
		248G	256G	298G	276G
		Lb. a. saphena	Kr. a. epigastrica	Lb. a. saphena	Kr. a. epigastrica
		Klīniski Arterijā organizēts trombs 5 mm garš	Klīniski ne arterijā, ne vēnā trombu nav.	Klīniski Arterijā organizēts trombs 4 mm garš	Klīniski ne arterijā, ne vēnā trombu nav.
3 ned	C grupa	Vēnā organizēts trombs 5 mm	Apstiprina klīniski un histoloģiski	Vēnā organizēts trombs 5 mm	Apstiprina klīniski un histoloģiski
		Apstiprina klīniski un histoloģiski (kalcināti)	Apstiprina klīniski un histoloģiski (kalcināti)	Apstiprina klīniski un histoloģiski	Apstiprina klīniski un histoloģiski
					Virspusēja brūces infekcija
3 ned	C grupa				
		302G	278G	297G	288G
		Lb. a. epigastrica	Kr. a. epigastrica	Lb. a. epigastrica	Kr. a. epigastrica
		Klīniski ne arterijā, ne vēnā trombu nav.	Klīniski ne arterijā, ne vēnā trombu nav.	Klīniski ne arterijā, ne vēnā trombu nav.	Klīniski ne arterijā, ne vēnā trombu nav.
3 ned	C grupa	Apstiprina klīniski un histoloģiski	Apstiprina klīniski un histoloģiski	Apstiprina klīniski un histoloģiski	Apstiprina klīniski un histoloģiski
		Apstiprina klīniski un histoloģiski	Apstiprina klīniski un histoloģiski	Apstiprina klīniski un histoloģiski	Apstiprina klīniski un histoloģiski
					Dzīvnieks paš- sakroplojās

Šie dzīvnieki tika izvērtēti pēc 3 nedēļām. Šajā grupā četriem dzīvniekiem pretējās puses a. saphena kūlīši tika izmantoti kā kontroles, lai izvērtētu silikona iespējamo trombogenitāti – tie tika ievīstīti silikona apvalkā bez kūlīšu ligēšanas. Atlikušajiem četriem dzīvniekiem kā salīdzinoša kontrole ligētajiem a. saphena asinsvadu kūlīšiem tika izmantoti ligēti pretējās puses a. epigastrica asinsvadu kūlīši.

C grupā tika izvēlēti četri dzīvnieki un abpusēji tika ligēti a. epigastrica asinsvadu kūlīši, kuri tika ievīstīti silikona apvalkā līdzīgi kā iepriekš. C grupa tika izvērtēta pēc 3 nedēļām.

Eksperimenta dzīvnieki tika sagatavoti, anestezēti intraperitoneāli ar pentobarbitālu un eitanazēti saskaņā ar IACUC protokolu (pielikums 9.1.). Pētījumā tika izmantota mikroķirurģiskā metode. Ar mikroķirurģiju saprot ķirurģijas nozari, kura operē uz ļoti mazām bioloģiskām struktūrām (asinsvadiem, nerviem, limfvadiem u.c), izmantojot ļoti specializētu instrumentāriju.

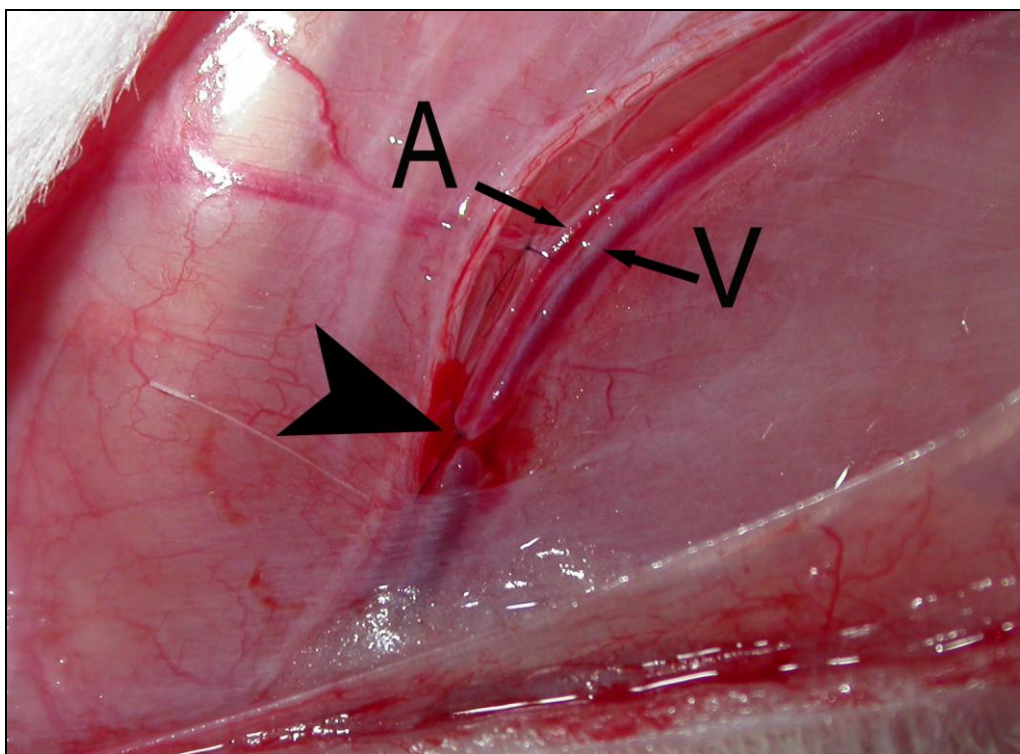
Dzīvnieks tika fiksēts pie operāciju galda pamatnes un operācijas lauks tika sagatavots izmantojot aseptiskus šķīdumus (3.1.att.). Operācijas lauks tika saklāts klasiskā sterilā veidā. Lai piekļūtu asinsvadu kūlīšiem, tika izmantots slīps 3 cm garš grieziens cirkšņa rajonā. Tika pārdaļīta āda un zemāda. Optiskā palielinājumā atraumatiski, izmantojot mikroķirurģisko metodi, tika izpreparēti cirkšņa rajona asinsvadu kūlīši 1,5 cm garumā, ietverot a. epigastrica asinsvadu kūlīšu bifurkācijas vietu. Asinsvadu kūlīšu ligēšanai mēs izmantojām mikroķirurģisko neilona diegu. Mēs neizmantojām nedz bipolāro koagulāciju, nedz titāna ligaklipus, jo tās netiek uzskatītas par atraumatiskām asinsvadu ligēšanas metodēm (102).



**3.1.att. Dzīvnieks fiksēts pie operāciju galda
un vēdera dobumā ievadīta kanule.**

Mikroķirurģiskos diegu izmērus pieņemts izteikt daļās no collas, piemēram, 2-0 ir 0,3 mm, bet 6-0 ir 0.07 mm. Savukārt mikroķirurģijā izmanto diegu izmērus 9-0 (0.03 mm) līdz 12-0 (0.001 mm).

A Grupā (12 žurkas, bilaterāla a. saphena ligēšana). 10× optiskā palielinājumā mikroķirurģiski tika izpreparēti a. saphena asinsvadu kūlīši un ligēti, izmantojot Ethicon 9/0 mikroķirurģisko diegu. Ligatūra tika uzlikta 1,5 cm distāli no epigastrālo asinsvadu bifurkācijās. Preparējot asinsvadus, tika saglabāti perivaskulārie audi, kā arī artērijas un vēnas saistība (3.2.att.). Brūce tika skalota ar fizioloģisko šķīdumu un slēgta ar 3/0 ķirurģiskā zīda diegu (Ethicon). Līdzīga operācija tika veikta uz pretējās puses asinsvadiem. Astoņi dzīvnieki tika izvērtēti ar 2 stundu intervālu - pēc 2, 4, 6 stundām. Dienas beigās dzīvnieki tika eitanazēti. Vēl 4 dzīvniekiem brūces tika aizšūtas un dzīvnieki tika novietoti novērošanai uz vēl 18 stundām. Pēc tam dzīvnieki tika atkārtoti re-anestezēti, brūces atvērtas un asinsvadu kūlīši izvērtēti. Pēc izvērtēšanas dzīvnieki tika eitanazēti. Ligētiem asinsvadiem tika izdarīta arteriotomija un flebotomija mikroķirurģiskā palielinājumā un tie vizuāli tika izvērtēti uz svaiga tromba klātbūtni. Mēs lietojām NaCl 0,9 %, lai izšķīdinātu eritrocītu agregātus, atšķirot tos no īsta tromba.

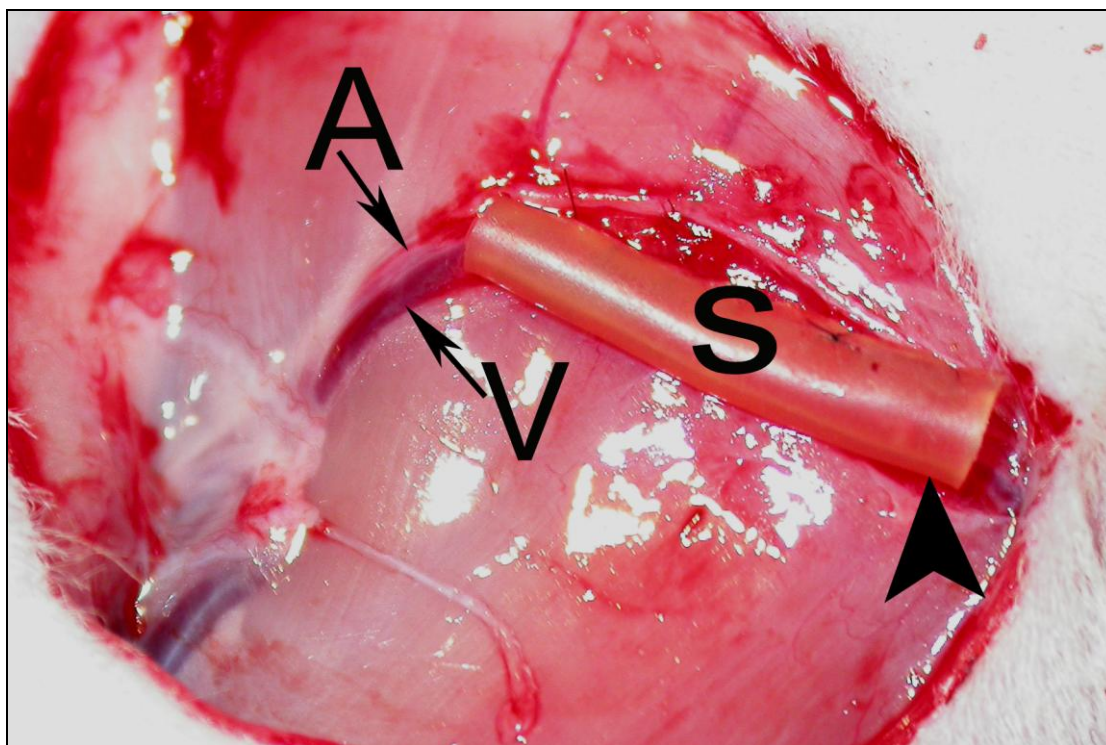


3.2. att. Atraumatiski izpreparēts a. saphena kūlītis.
Preparēšanas laikā tiek saglabāta perivaskulāro audu saistība ap vēnu (V) un artēriju (A). Bulta norāda uz distāli ligatūru.

Diviem no 24 stundu laikā novērotajiem dzīvniekiem izvērtēšanā tika pielietots iepriekš aprakstītais protokols, bet atlikušajiem diviem dzīvniekiem papildus tika veikta arī asinsvadu kūlīšu histoloģiska HE izmeklēšana.

B grupā (6 dzīvnieki) tika ligēti labās puses asinsvadi (3.3. att.) un 1 mm biezs sterila urīnkatetra silikona apvalks tika aptīts ap a. saphena asinsvadu kūlīti un tubulāri nošūts ar 9/0 Ethicon mikroķirurģisko diegu. Šāda biezuma silikona apvalks tika izvēlēts ar nolūku, jo tas nesaplok ārējā spiediena ietekmē un pieļauj fizioloģisko šķidrumu brīvu piekļūšanu asinsvadiem. Tajā pašā laikā tas veic barjerfunkciju un nepieļauj asinsvada kūlīša un apkārtējo audu asinsvadu tīkla saskari, tā rezultātā nepieļaujot asinsvadu iesaigšanu (inoskulāciju) no apkārtējās vides. Šī grupa ērtības labad tika sadalīta divās apakšgrupās B1 un B2.

B1 grupā četriem dzīvniekiem labās puses a. saphena asinsvadu kūlīši tika ligēti un ievīstīti līdzīgi iepriekš aprakstītajam protokolam. Savukārt kreisās puses a. Saphena asinsvadu kūlīši tika ievīstīti bez ligēšanas. Šiem četriem asinsvadiem bija jākalpo par silikona apvalka trombogenitātes kontroli.



3.3.att. A. saphena asinsvadu kūlītis ietīts silikona apvalkā un nošūts ar 9/0 Ethilon.
A-artērija, V-vēna, bulta norāda uz kūlīša ligēšanas vietu silikona apvalkā (S).

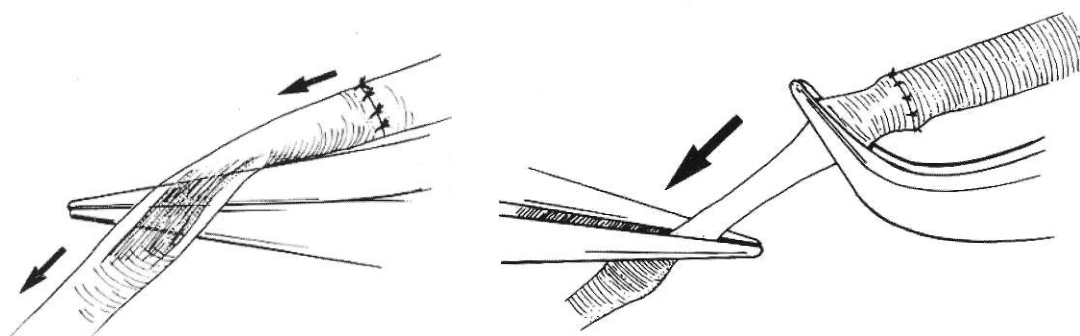
B2 grupā četriem dzīvniekiem labās puses a. saphena asinsvadu kūlīši tika ligēti un ievīstīti līdzīgi iepriekš aprakstītajam protokolam, bet kreisā pusē tika izpreparēts 1,5 cm garš a. epigastrica asinsvadu kūlīša segments. Tas tika distāli ligēts ar 9/0 Ethilon mikroķirurģisko diegu un ievietots silikona apvalkā līdzīgi kā a. saphena kūlītis labajā pusē.

Visi dzīvnieki tika atkārtoti anestezēti un operēti pēc 3 nedēļām. Operācijas laikā tika gareniski atvērts silikona apvalks un asinsvadu kūlītī tika izvērtēta asins plūsma. Ligēto a. saphena un a. epigastrica asinsvadu kūlīšu segmenti tika nosūtīti HE histoloģiskai izmeklēšanai. Ja pēc silikona apvalka atvēršanas asinsvados tika konstatēts trombs, tad tas tika mērīts ar mikrometru (OM 4.2 ar mazāko kalibrējamo attālumu 0.01mm).

Neligētie kreisās puses asinsvadi tika izpreparēti līdzīgi kā ligētie, labās puses asinsvadi. Pēc silikona apvalka atvēršanas asins plūsma asinsvados tika izvērtēta, izmantojot netiešos un tiešos plūsmas noteikšanas testus :

- (1) netiešo “uplift” testu (att.3.4.A),
- (2) netiešo „empty-and-refill” testu (att.3.4.B), un
- (3) tiešo asins plūsmas noteikšanas testu.

Tiešā asins plūsmas testa laikā vēnas segments tika pārgriezts proksimāli, artērijas segments - distāli. Pulsējoša asins plūsma no artērijas un vienmērīga plūsma no vēnas norādīja uz netraucētu asins plūsmu bez trombozes pazīmēm.



A

B

3.4. att. Netiešie asins plūsmas pārbaudes testi.

A- „uplift” tests, B-„empty and refill” tests.

Avots: Robert D. Acland. Practice Manual for Microvascular Surgery.
C.V. Mosby Company 1989.

C grupā četrām žurkām abpusēji tika izpreparēti 1.5 cm gari a. epigastrica kūlīši, kuri tika ligēti ar 9/0 Ethilon mikroķirurģisko diegu un ievīstīti silikona apvalkā. Šīs grupas dzīvnieki tika atkārtoti izvērtēti pēc 3 nedēļām. Visi kūlīši tika rezecēti un nosūtīti aklai HE histoloģiskai izvērtēšanai.

Statistika

Pētījumā tika iekļauti 24 dzīvnieki (žurkas), analizēti tika 48 asinsvadi (artērijas). Pētāmie dzīvnieki atbilstoši darba mērķim un uzdevumiem tika sadalīti 4 grupās:

A jeb I grupa – dzīvnieki, kuriem tika ligēti 2 femorālie asinsvadi (Lb.a. saphena un Kr.a.saphena);

B₁ jeb II grupa – dzīvnieki, kuriem tika ligēts 1 femorālais asinsvads (Lb.a. saphena), papildus abas artērijas tika ievītas silikona caurulītēs;

B₂ jeb III grupa – dzīvnieki, kuriem tika ligēti 2 asinsvadi – femorālais (Lb.a. saphena) un epigastrālais (Kr.a. epigastrica);

C jeb IV grupa – dzīvnieki, kuriem tika ligēti 2 epigastrālie asinsvadi (Lb.a. epigastrica un Kr.a. epigastrica).

Rezultātu analīzē kā galvenais atkarīgais mainīgais ir tromboze – ir vai nav ligējot femorālos un/vai epigastrālos asinsvadus.

Kā references grupa tiek ņemta A jeb I grupa, kurā tika ligēti abi femorālie asinsvadi. Pētījuma laikā novēroja, ka tromboze izveidojas ne ātrāk kā 6 stundās un ne vēlāk kā 24 stundās.

A grupas dzīvnieku asinsvadi un tromboze tajos tika salīdzināti ar pārējo grupu dzīvnieku asinsvadiem un trombozi.

Pētījuma dati tika apstrādāti, izmantojot programmas SPSS, CIA (Confidence Interval Analysis), Microsoft Excel. Analīzei lietotas aprakstošās un analītiskās statistikas metodes – aprēķināta vidējā vērtība, maksimums, minimums, standartnovirze, izmantots Fišera tests, lai noteiktu atšķirības starp kategoriju mainīgajiem, kā arī relatīvā riska (RR) aprēķini. Rezultātu statistiskā ticamība tika noteikta ar 95% ticamības intervālu (95%TI) un p vērtībām. Par statistiski ticamu tiek uzskatīts, ja p vērtība mazāka par 0,05.

4. REZULTĀTI

A grupā 2,4,6, stundu atradne bija līdzīga: cauri artērijas sienai bija novērojama asins stagnācija proksimāli no ligatūras 4 mm garumā. Izdarot arteriotomiju, tika konstatēts, ka lūmenā ir eritrocītu agregācija, nevis trombs, jo to viegli varēja izskalot ar fizioloģisko NaCl 0,9% šķīdumu. Vēnā netika konstatētas nekādas izmaiņas, un, izdarot flebotomiju, konstatējām, ka vēna bija tukša, bez norādēm uz trombozi.

Divi A grupas dzīvnieki, kuri tika novēroti 24 stundas tika pakļauti tiešai un netiešai asins plūsmas izvērtēšanai a. saphena kūlīšos. Abos gadījumos tika vizualizēta artēriju tromboze. Tika izdarīta arteriotomija un trombektomija. Tromba vidējais garums bija 5 mm (4.1. – 4.4.att.).



A

4.1.att. Rezecētais a. saphena kūlīša segments A grupa, 24 stundas
Artērijā redzams trombs.



4.2.att. Rezecētais a. saphena kūlīša segments A grupa, 24 stundas
Kūlīša distālais gals atdalīts. Artērijā redzams trombs.

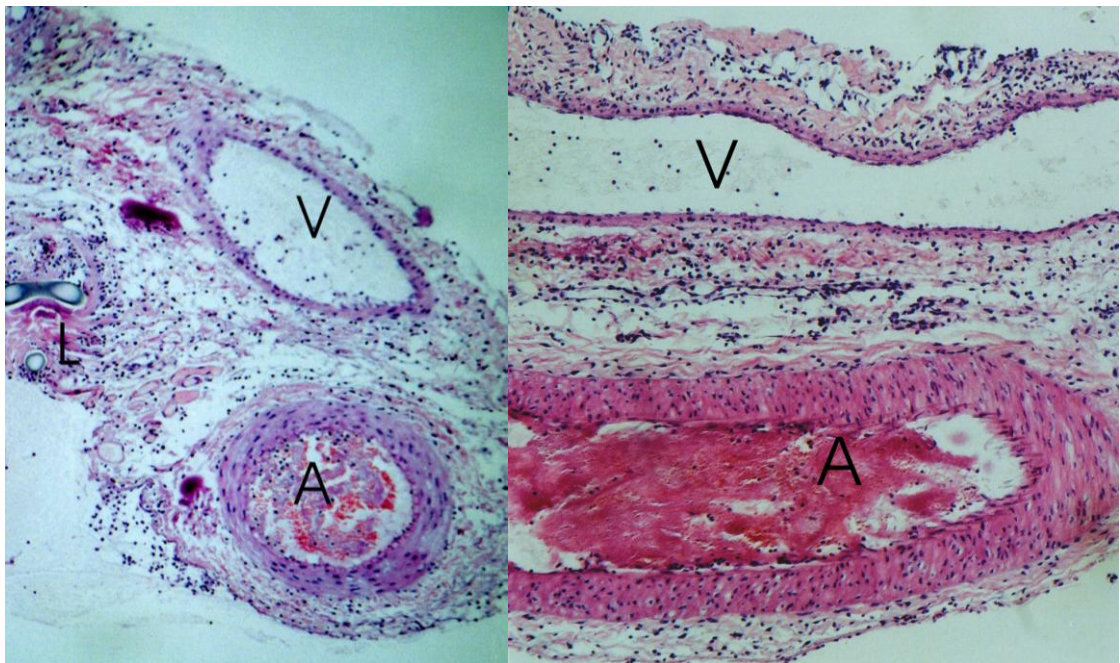


4.3.att. Rezecētais a. saphena kūlīša segments A grupa, 24 stundas
Artērijas segments rezecēts.



4.4.att. Rezecētais a. saphena kūlīša segments A grupa, 24 stundas

Izdarīta trombektomija. Trombs artērijas segmenta priekšā.



X

Y

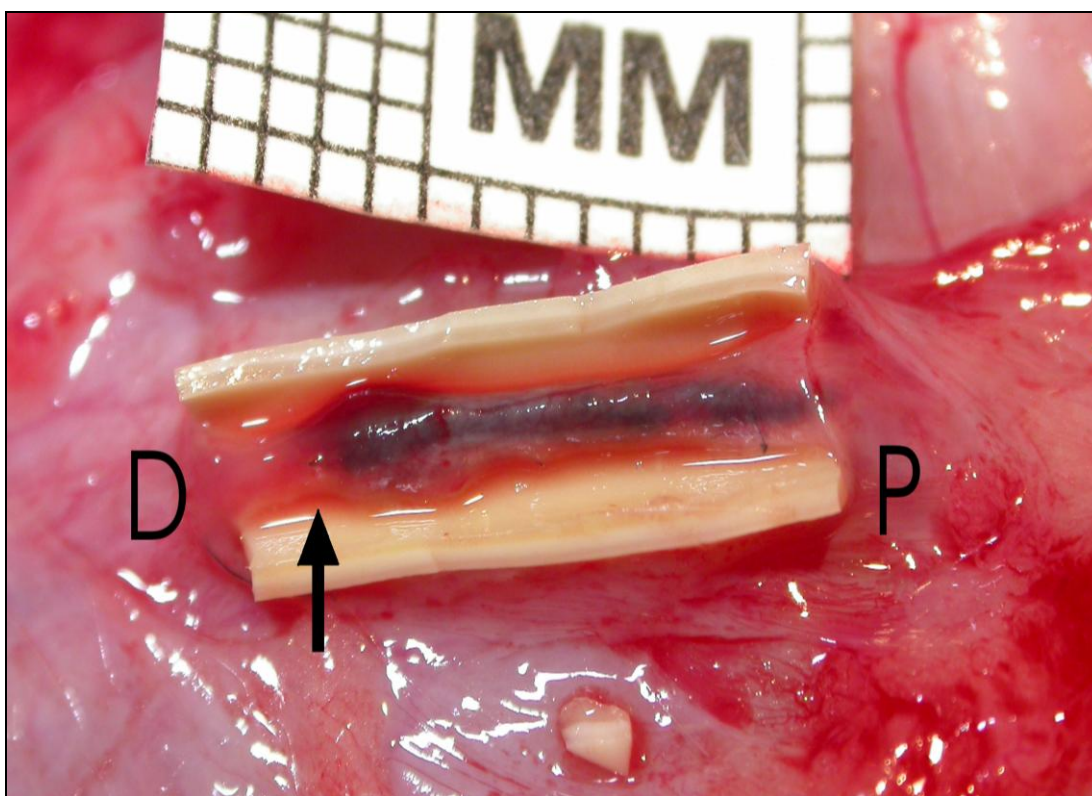
4.5.att. A grupa, 24 stundas, HE krāsojums.

X - Longitudināls grieziens, Y – šķērs grieziens, 400X.

Artērijā vizualizē arteriālu trombu (A), kurš sastāv no fibrīna, eritrocītiem un leukocītiem. Vēna ir tukša (V). Nenovēro asinsvadu pumpurošanos vai arī komunikāciju starp artēriju un vēnu.

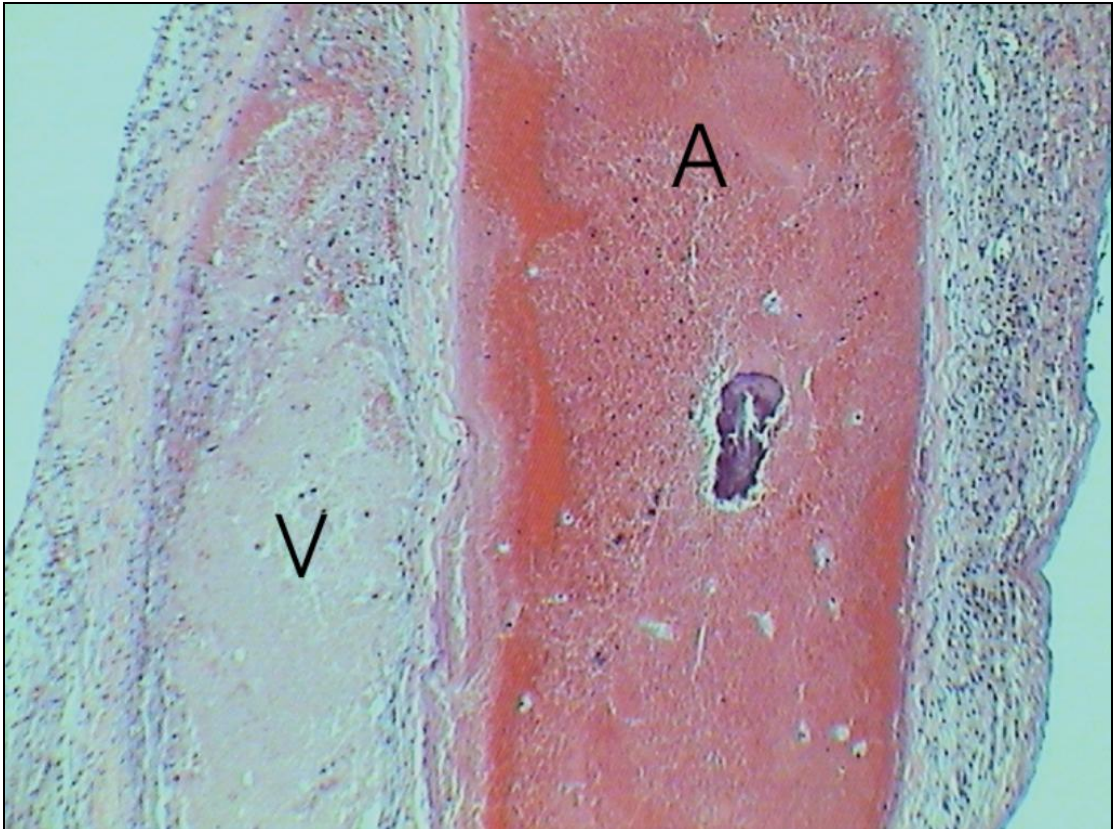
Pēdējo divu šīs grupas dzīvnieku abpusējās artērijas tika nosūtītas histoloģiskai izvērtēšanai. Tajā tika konstatēti svaigi, arteriāli piesienas trombi. Savukārt vēnas proksimāli no ligatūras bija tukšas, bez trombozes iezīmēm (4.5. att.). B grupā, kura tika izvērtēta pēc 3 nedēļām ligētās a. saphena artērijas, bija trombozētas, bez nosakāmas asins plūsmas. Tāpat netika novērota granulācijas audu (neoangiogēnēze) ap šo artērijas kūlīti (4.6.att.). Histoloģiskā izmeklēšanā gan artērijā, gan vēnā tika konstatēts organizēts trombs ar kalcija depozītiem. Tromba garums svārstījās no 4.6mm līdz 7.6mm (4.7.att.). Papildus mēs novērojām masīvu neoangiogēnēzi uz silikona caurulītes virsmas (4.8.att.).

B1 apakšgrupas dzīvniekiem tika konstatēts, ka silikona caurulīte nerada trombozi, jo, atverot silikona materiālu neliģētajā pusē, tika konstatēta asins plūsma gan artērijā, gan vēnā. Visiem četriem dzīvniekiem labās (pretējās) puses a. saphena kūlīšos histoloģiski tika konstatēts organizēts trombs.

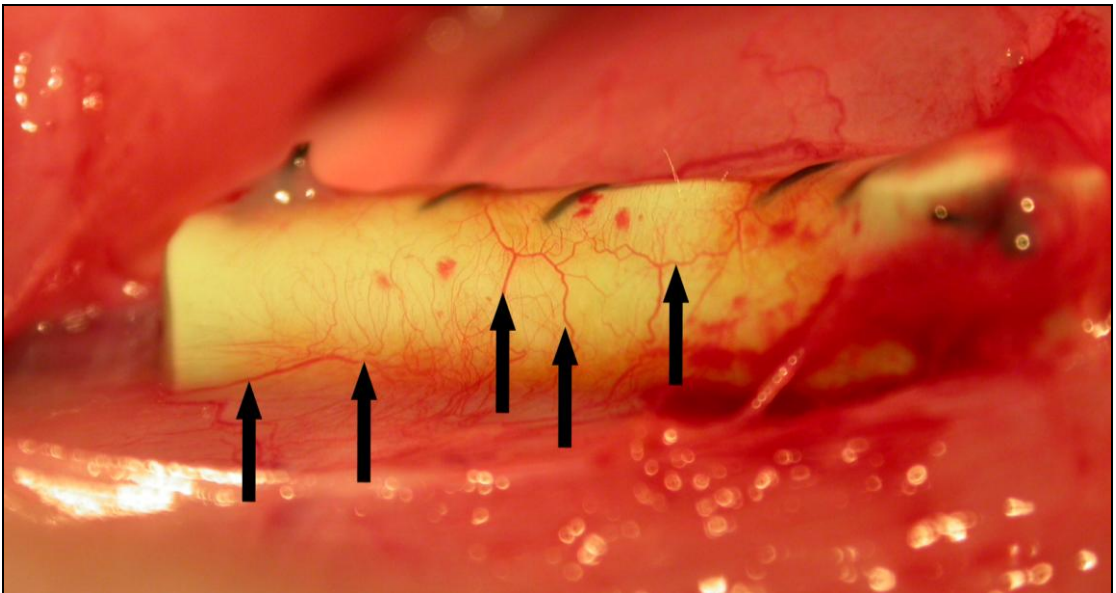


4.6.att. B grupa. 3 nedēļas. A. saphena tromboze.

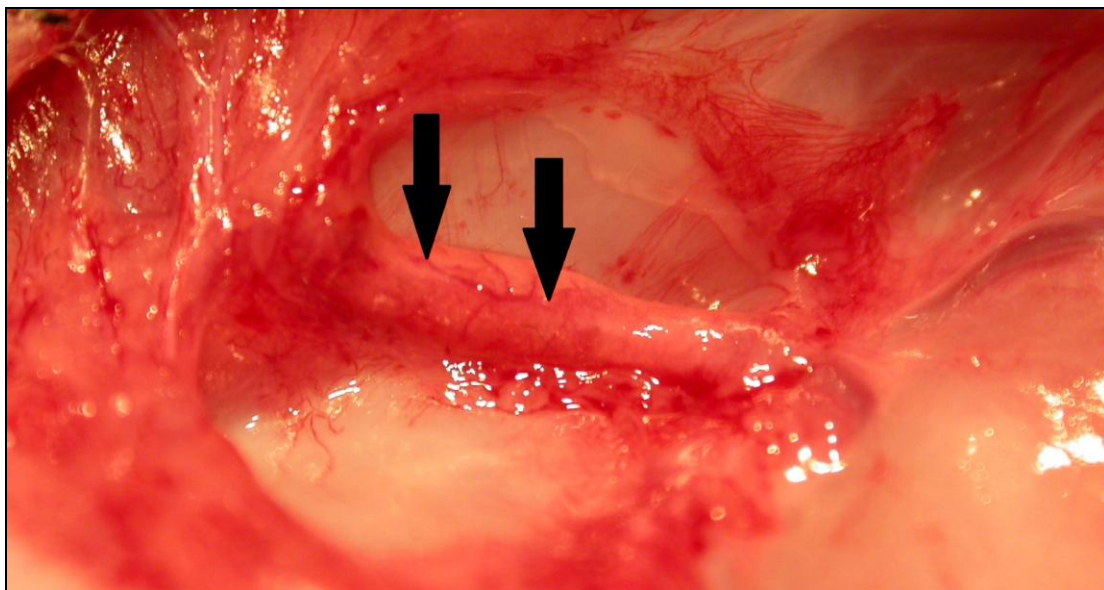
Milimetru lineāls dod priekšstatu par tromba izmēriem.
Ligatūras vieta apzīmēta ar bultu, P-proksimāli, D-distāli.



4.7.att. B grupa. 3 nedēļas. HE krāsojums.
Longitudināls grieziens. 400 X.
 Artērijas (A) un vēnas (V) lūmenā redzams organizēts trombs ar kalcija depozītiem.



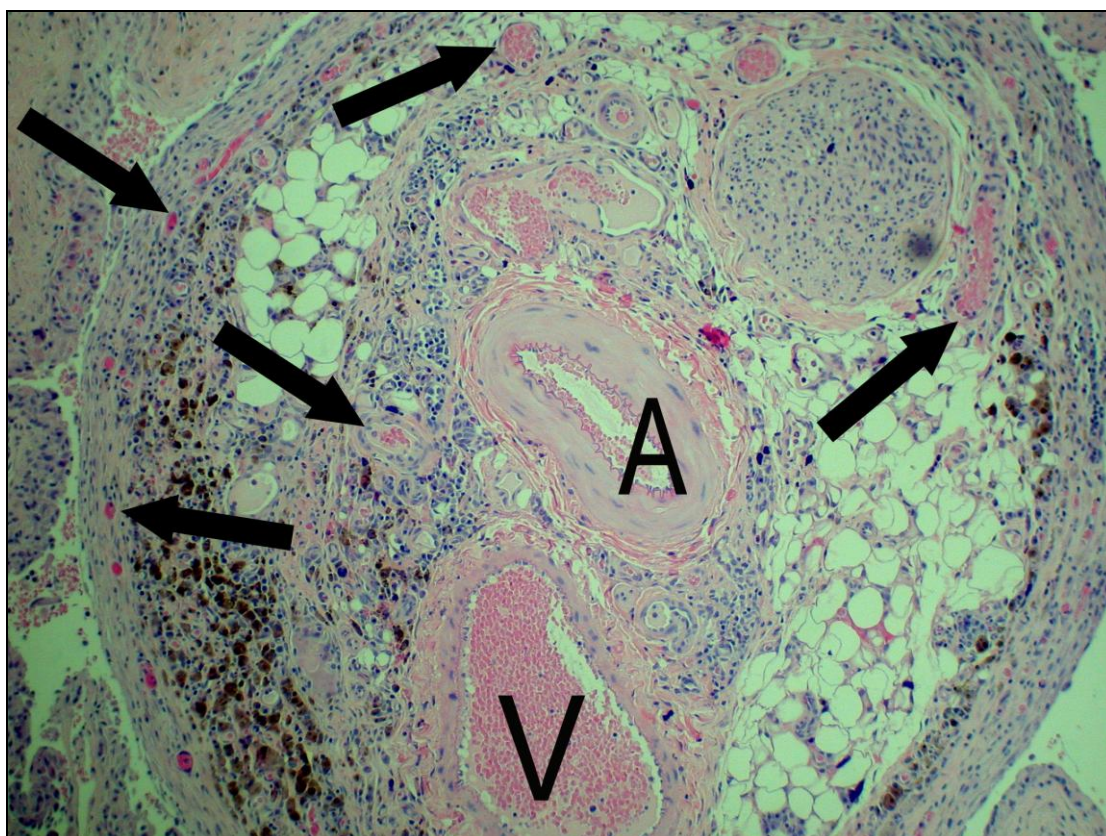
4.8.att. B grupa. A. saphena kūlītis. 3 nedēļas. 10 x.
 Masīva neovaskularizācija (bultiņas) uz silikona caurulītes virsmas.



4.9.att. B2 apakšgrupa.

A. epigastrica kūlītis pēc silikona apvalka noņemšanas. 10X

Bultiņas norāda uz neovaskularizāciju un granulācijas audu veidošanos iekš silikona trubiņas.



4.10.att. B2 apakšgrupa, 3 nedēļas.

HE krāsojums. 400 X. a. epigastrica šķersgriezums. Digitāli kontrastēts attēls

Artērijā (A) un vēnā (V) trombus nenovēro.

Ap kūlīti novēro masīvu mikroasinsvadu tīklu, kurš sastāv no arteriolām un vēnulām (bultiņas).

B2 apakšgrupas dzīvniekiem nevienā no a. epigastrica kūlīšiem trombs netika konstatēts. Gan klīniski (4.9.att.), gan histoloģiski (4.10.att.) novērojot, tika konstatēta masīva granulācijas audu veidošanās ap kūlīti silikona trubiņas iekšpusē. Visu četru dzīvnieku pretējās puses a. saphena kūlīšos histoloģiski tika konstatēts organizēts trombs.

C grupā visiem dzīvniekiem tika konstatēta masīva granulācijas audu veidošanās ap a. epigastrica kūlīti. Šajos kūlīšos tika konstatēta normāla asins plūsma. Histoloģiski nebija nekādas trombozes pazīmes, bet tika konstatēta masīva neoangiogēnēze ap to kūlīša daļu, kurš atradās silikona apvalkā.

Statistiska rezultātu analīze

Pētījumā iekļauto dzīvnieku (žurku) vidējais svars bija 271,1g (95%TI 259,1-283,2), grupu starpā netika novērotas statistiski ticamas atšķirības vidējam dzīvnieku svaram. Analizējot vidējo tromba garumu labajā artērijā, starp grupām tika novērotas statistiski ticamas atšķirības. Vidējais tromba garums statistiski ticami pēc Fišera testa atšķīrās A un B₁ grupā (F=4,8; p=0,05), starpība 3,5mm (95%TI -1,3; -5,6), nozīmīgākas atšķirības tika novērotas A un B₂ grupu starpā (F=8,3; p=0,01), starpība 3,3 (95%TI -1,1; -5,4) (4.1.tabula).

4.1.tabula.

Vispārējo pazīmju raksturojums pētījumā iekļautajiem dzīvniekiem.

Pazīme	Vērtība	Grupa				Kopējais
		A	B ₁	B ₂	C	
Svars, g	Vidējā vērtība	271,7	251,0	269,5	291,25	271,1
	95% TI	(254,7-288,7)	(181,1-320,9)	(233,9-305,1)	(233,9-305,1)	(259,1-283,2)
	SD	26,8	43,9	22,4	10,6	28,6
	Min	240	198	248	278	198
	Max	310	305	298	302	310
Tromba garums (mm) labajā artērijā	Vidējā vērtība	1,3	4,8	4,5	N	2,2
	95% TI	(0,03-2,5)	(3,2-6,3)	(3,6-5,4)	N	(1,2-3,1)
	SD	1,9	0,9	0,6	N	2,3
	Min	3	4	4	N	3
	Max	5	6	5	N	6
Tromba garums (mm) kreisajā	Vidējā vērtība	1,6	N	N	N	0,8

artērijā	95% TI	(0,1-3,1)	N	N	N	(0,02-1,6)
	SD	2,4	N	N	N	1,8
	Min	4	N	N	N	4
	Max	5	N	N	N	5
Tromba garums (mm) vēnā	Vidējā vērtība	N	5	5	N	1,7
	95% TI	N	(3,7-6,3)	(3,7-6,3)	N	(0,6-2,7)
	SD	N	0,8	0,8	N	2,4
	Min	N	4	4	N	4
	Max	N	6	6	N	6

95% TI – 95% ticamības intervāls (apakšējā un augšējā robeža)

SD – standartnovirze

Min – minimālā vērtība

Max – maksimālā vērtība

N – pazīme nav novērota

Datu analīzē tika izmantota asociāciju rādītāju aprēķināšanas metode pēc Kohran-Mantel-Henzel (Kohraan-Mantel-Henzele statistics) (53,54,106). Datu aprēķinos tiek izmantotas 2x2 tabulas (skat. Piemēru). Darbā kā asociāciju rādītājs tiek aprēķināts RR jeb relatīvais risks, ko izmanto arī dažādos klīniskā rakstura pētījumos. Relatīvo risku mēdz izmantot arī mazām izlasēm un retām slimībām jeb retiem iznākumiem. Relatīvais risks parāda un mēra proporcijas pieaugumu vai samazinājumu pētāmā notikuma (dotajā gadījumā trombozes iespējamību asinsvados) iespējamībai.

Piemērs

Ekspozīcija	Slimība/Iznākums		Kopā
	Ir (+)	Nav (-)	
Ir (+)	A	B	a+b
Nav (-)	C	D	c+d

$$RR=(a/(a+b))/(c/(c+d))$$

Rezultātu analīzē galvenais atkarīgais mainīgais ir tromboze. Tās klātbūtni vai neesamību konstatē, ligējot femorālos un/vai epigastriālos asinsvadus.

Kā references grupa tiek ņemta A jeb I grupa, kurā tika ligēti abi femorālie asinsvadi, un pētījuma laikā novēroja, ka tromboze izveidojas ne ātrāk kā 6 stundās un ne vēlāk kā 24 stundās.

A grupas dzīvnieku asinsvadi un tromboze tajos tika salīdzināti ar pārējo grupu dzīvnieku asinsvadiem un trombozes iespējamību. Relatīvais risks jeb iespējamība iegūt trombozi ir 0,66 mazāka grupā A nekā grupā B1 un B2, taču minētās atšķirības netika novērtēts kā statistiski ticamas, jo 95% ticamības intervāls ietver vērtību „1”, kas nozīmē, ka risks ir vienāds abās salīdzināmās grupās, kā arī to parāda χ^2 kavdrāts, pēc Mantela-Hanzela, jo p vērtība ir lielāka par 0,05 ($\chi^2=0,69$; $p=0,20$). Tas nozīmē, ka asinsvadu ligēšanas veids neietekmē tromba rašanās iespējamību (4.2.tab.).

4.2.tabula.

Trombozes riska iespējamības dati

Trombozes iespējamība, risks	Vērtība	95% TI
A grupā	33,3%	17,8%-53,4%
B ₁ grupā	50%	21,5%-78,5%
B ₂ grupā	50%	21,5%-78,5%
RR (A/B1 un A/B2)	0,66	0,27-1,63

Procentuāli izteikta trombozes iespējamība norāda, ka A grupā, kurā tika ligēti abi femorālie asinsvadi trombozes iespējamība ir par 66% (95%TI 27%-63%) mazāka salīdzinājumā ar grupu B1, kurā tika ligēts 1 femorālais asinsvads un papildus abi femorālie asinsvadi ietīti silikona apvalkā. Tāda pat procentuālā iespējamība ir trombozei A grupā salīdzinājumā ar grupu B2, kurā tika ligēti 2 dažādi asinsvadi gan femorālais, gan epigastālālais.

Analizējot trombozes riska iespējamību vienas grupas ietvaros, varam secināt, ka trombozes risks A grupā, kad ir ligēti abi femorālie asinsvadi, tika novērots 33,3% (95%TI 17,8%-53,4%), kas norāda, ka tromboze pēc femorālo asinsvadu ligēšanas novērojama no 17,8% līdz 53,4% gadījumu. Savukārt trombozes procentuālā iespējamība grupas B₁ ietvaros, kad tika ligēts 1 femorālais asinsvads, bija 50% (95%TI 21,5%-78,5%), tāda pat proporcija trombozes iespējamībai tika novērota arī grupā B₂ – 50%, kad tika ligēti 2 dažādi asinsvadi – gan femorālais, gan epigastālālais, kas norāda, ka tromboze pēc femorālā un epigastālā asinsvada ligēšanas novērojama no 21,5% līdz 78,5%. C grupā, kur tika ligēti abi epigastālālie asinsvadi, netika novērota trombozes iespējamība.

5. DISKUSIJA

Vēsturiskās neskaidrības

Klasiskais Hori pētījums 1979. gadā radīja apvērsumu uzskatos par iespējām revaskularizēt avaskulārus kaulaudus ar asinsvadu kūlīšu transplantātiem. Autoriem eksperimentā izdevās sasniegt artēriju caurteci 77 % ar sekojošu revaskularizāciju, kad nekrotiskā kaulā tika implantēts viss arteriovenozais kūlītis. Tāpat jāatzīmē, ka arī Hori pētījumā, implantējot arteriovenozās fistulas, veiksmīgs iznākums bija 33% (51). Pētot asinsvadu kūlīšu implantācijas iespējas, Grišins (1983), Liu F. (1988) un Divakovs (1999) norādīja uz līdzīgiem rezultātiem (43, 27, 68). Savukārt Tanaka 2000. gadā ar līdzautoriem konstatēja, ka tieši arteriovenozas fistulas daudz labāk atjaunoja asinsriti (revaskularizēja) un radīja jaunu asinsvadu tīklu (neovaskularizēja) audos, salīdzinot ar arteriovenoziem kūlīšiem (121). Šīs problēmas pētīšana pēc Kenozora (Kenzora et al.), publikācijas 1978. gadā tikai pastiprināja neskaidrību par implantētu asinsvadu kūlīšu lietderību avaskulāru kaulu nekrozes ārstēšanā (59). Gregs un Valders (Gregg, Walder 1980), kā arī Džills (Gill et al. 1998) ar līdzautoriem izteica hipotēzi, ka spontāna revaskularizācija notiek lielākajā išēmisko audu daļā, ja tiem ir blakus pieguļoši normāli, apasiņoti audi (42, 38). Šo faktu apstiprināja Kenozoras un līdzautoru pētījums ar išēmiskām ciskas kaulu galviņām trušiem, kur var izdarīt secinājumus, ka revaskularizācija noritējusi no pieguļošā kaula ar normālu asinsriti (59).

Pretrunīgo rezultātu iemesli

Detalizēti studējot iepriekš pieminētos pētījumus, kā arī līdzīgus rakstus par asinsvadu kūlīšu transplantāciju išēmiskos audos (Takato et al. 1991), (Valka et al. 1993), (Picha, Levy, 1991) kļuva skaidrs, ka, lai arī rezultāti un šo rezultātu interpretācija šķiet pretrunīga, pēc būtības šajos pētījumos atšķiras metodoloģijas (118, 129, 98) . Autoriem, kuru rezultāti bija savstarpēji pretrunīgi, atšķīrās pētījumu metodika un tehnika, jo 1) tie lietoja dažādus asinsvadu kūlīšus un 2) dažādi sagatavoja šos asinsvadu kūlīšus (Gartsman, 1985), (Kenzora et al. 1978), (Takato et al. 1991), (Valka et al. 1993), (Tanaka et al. 2000) (36, 59, 118, 129, 122).

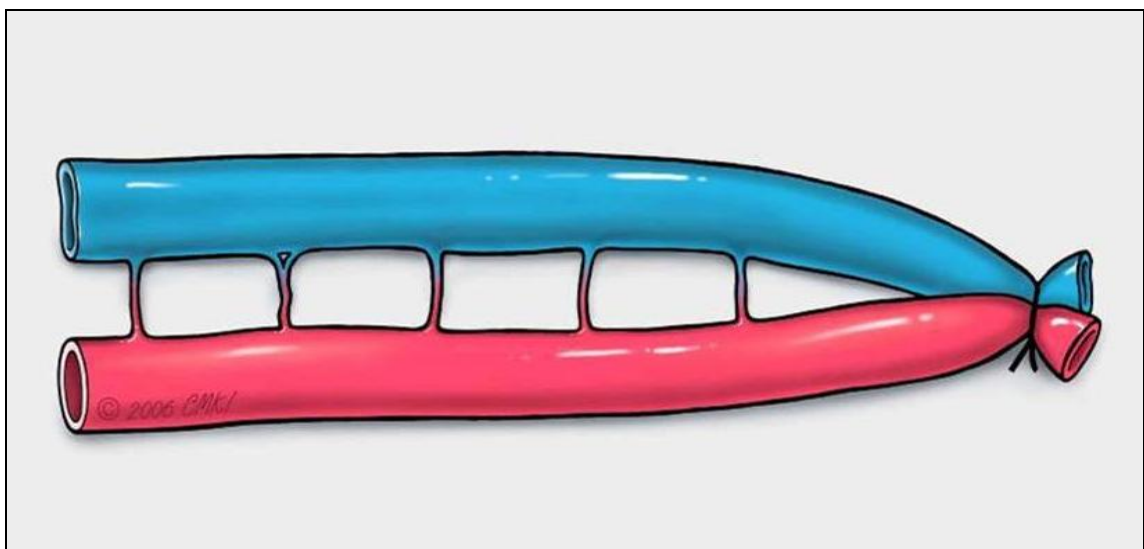
Šajos pētījumos var redzēt, ka daži autori lieto žurkas femorālos asinsvadus, bet citi epigastrālos asinsvadus (Takato et al. 1991), (Tanaka et al. 2000) (118,122). Daži autori izmantoja tikai femorālo artēriju, tajā pašā laikā citi autori izmantoja femorālo artēriju, atstājot nelielu ligētu epigastrālās artērijas segmentu, bet savos pētījumos

norādīja, ka tā ir tikai femorālā artērija (Gartsman, 1985), (Takato 1991) (36, 118). Tāpat bija arī tehniskas atšķirības, kā šie pētījumi tika veikti, jo daži autori transplantēja asinsvadu kūlīšus nekrotiskā kaulā, kas bija pilnīgi izolēts no apkārtējiem audiem, tajā pašā laikā citi autori transplantēja šādus asinsvadu kūlīšus išēmiskos kaulu segmentos, kuriem joprojām saglabājās kontakts ar veselo apasiņoto kaulu (Kenzora et al. 1978), (Tanaka et al. 2000) (59, 122).

Pētījuma objektivitāte

Mūsu pētījuma metode izvērtēja divus dažādus asinsvadu kūlīšus viena eksperimentālā dzīvnieka ietvaros, kā arī pakļāva tos identiskiem avaskulāriem ārējas vides apstākļiem. Tas ļāva objektīvi tos salīdzināt savā starpā, kas praktiski nebija iespējams ar iepriekš apskatīto rakstu metanalīzes metodi.

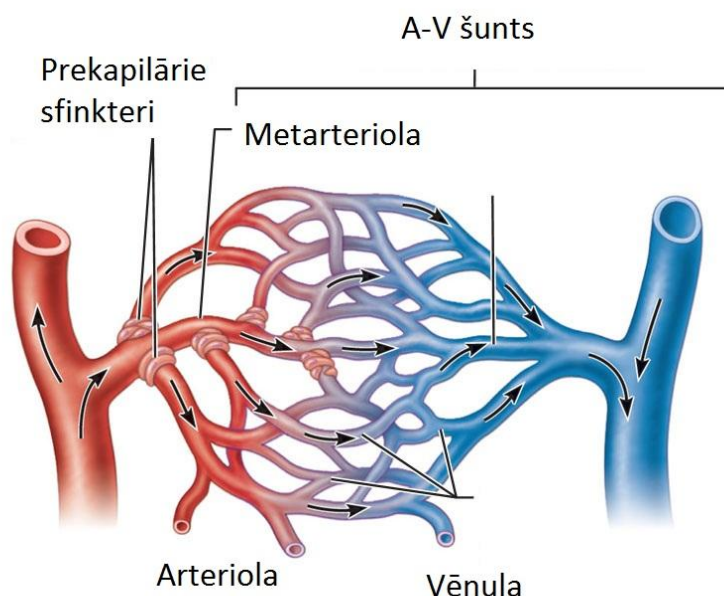
Šī pētījuma rezultāti parāda, ka ligētajos a. saphena asinsvadu kūlīšos, kuros nenotiek efektīva venozo asiņu attece, veidojas tromboze. Šādiem kūlīšiem nav angioneoģenēzes (jauna, funkcionējoša mikro asinsvadu tīkla rašanās) potenciāla. „Paralēlo cauruļvadu tipa” asinsvadiem ir raksturīgi, ka nepastāv fizioloģiski nozīmīgas mikro-asinsvadu anastomozes starp artēriju un pavadošām vēnām. (1.1. att.). Aksilālā lēvera tipam asinsvadu kūlītim ir raksturīgi, ka starp artēriju un vēnu ir klasiska mikrovaskulāra komunikācija: artērija-arteriola-kapilārs-vēnula-vēna (1.2. att.). AVŠ gadījumā komunikāciju starp artēriju un vēnu nodrošina tieša arteriovenoza komunikante (5.1. att.). Fizioloģiski šādus šuntus visbiežāk novēro audos, kuros notiek asinsrites plūsmas termoregulācija – ādā un muskuļos.



5.1.att. Asinsvadu kūlītis, kurā caurteci nodrošina arteriovenozi šunti

Autora oriģināltattēls. Zīmēts Christine M. Kleinert Institute for Hand and Micro Surgery.

Arteriovenozos šuntus, kurus sauc par metarteriolām inervē tikai simpātiskā nervu sistēma un tās aktivācijas gadījumā notiek asiņu šuntēšana siltuma saglabāšanai (5.2.att.). Gan aksiālā lēvera tipa asinsvadu kūlītis, gan AVŠ fizioloģiski uzvedas līdzīgi, tomēr ne vienādi. Abos notiek eferenta asiņu plūsma, un tie var līdzīgi aksiālam lēverim izdzīvot avaskulārā vidē, un abiem šiem tipiem ir galvenie ass asinsvadi. Šie abi pēdējie tipi var būt neovaskularizācijas avots avaskulāriem, jeb išēmiskiem audiem, jo tie tajos spēj izdzīvot. Galvenā atšķirība starp AVŠ un aksiālā lēvera tipa asinsvadu kūlīšiem ir eferento asiņu oksigenācijā. Arteriovenozam šuntam pa eferento (venozo) asinsvadu plūst arterializētas asinis, savukārt, aksiālā lēvera tipa asinsvadiem daļa skābekļa tiek utilizēta bioloģiskajos procesos, un pa loka eferento daļu plūst asinis, kurās ir salīdzinoši samazinājies oksigenācijas līmenis, bet pieaugusi ogļskābās gāzes koncentrācija.



5.2.att. Ādas arteriovenozās drenāžas sistēma

Avots: Adaptēts no <http://antranik.org/blood-vessels>

Šī fakta nozīme turpmāk pētījumā netiek analizēta, bet mēs pieļaujam, ka ņemot vērā AVŠ eferentās daļas asiņu augstāko oksigenāciju salīdzinājumā ar aksiālā lēvera eferentās daļas asiņu oksigenāciju, AVŠ varētu būt priekšrocības audu neovaskularizācijā (revaskularizācijā) un lēveru prefabrikācijā.

Izstrādājot pētījuma metodi, laboratorijas dzīvnieka – žurkas modelī a. femoralis ar tās turpinājumu a. Saphena tika uzskatīta par „paralēlo cauruļvadu” tipu, bet a.

epigastrica par aksiālā lēvera tipu. Uzskatījām, ka „paralēlo cauruļvadu” tipa asinsvadu kūlītis implantēts avaskulāros audos, piemēram, kaula AVN, trombozēsies, bet aksiālā lēvera tipa asinsvadu kūlīši saglabās normālu aferentu un eferentu asinsriti, kā rezultātā notiks neoangioģenēze ar potenciālu avaskulāro audu neovaskularizāciju. Mūsu pētījumā mēs necentāmies noskaidrot, vai a. Epigastrica asinsvadu kūlītis ir aksiālā lēvera tips vai AVŠ tips, jo revaskularizācijas un angioģenēzes procesā tam nav izšķirošas nozīmes, jo abos trombozi nenovēro. Šādu asinsvadu izvēli noteica mikroķirurģijas apmācībā bieži izmantoto asinsvadu konstantā un kūlīšu starpā, atšķirīgā anatomija. Uzskatījām, ka vairāku simtu laboratorijas žurku asinsvadu izdalīšana mikroķirurģu apmācības procesā ir bijis labs teicams pilota pētījums.

Dažādu audu revaskularizācijas centieni

Pirmie mēģinājumi uzlabot išēmisku audu asins apgādi ar citu anatomisko reģionu asinsvadu kūlīšiem vai lēveriem notika 20. gadsimta sākumā. 1935. gadā Beks un Tiči (Beck, Tichy) mēģināja revaskularizēt išēmisku miokardu ar m. pectoralis major lēveri. Autori piešuva labi apasiņotā muskuļa lēveri pie kreisā kambara (6). Vinebergs (Vineberg) savukārt miokardā transplantēja a. thoracica interna ar tādu pašu mērķi – uzlabot išēmiskā miokarda apasiņošanu (131). Vudhaus (Woodhouse 1963) un Šteins (Stein 1971) lika pamatus koncepcijai par kaula revaskularizāciju, izmantojot asinsvadu kūlīšus (138, 115). Erol un Spira veiksmīgi attīstīja šo konceptu vēl tālāk, cenšoties prefabricēt lēveri, izmantojot AVŠ (29,30). Šie autori uzskatīja, ka tieši arteriovenozs šunts ir visprognozējamākais angioneoģenēzes avots. Šīs koncepcijas dzīvotspēju arī uz lieliem dzīvnieku modeļiem apstiprināja Bīers (Beier, 2009) ar līdzautoriem, veiksmīgi izveidojot AVŠ aitas cirkšņa rajonā, un ievietojot šo šuntu izolētos fibrīna matriksa kambaros lēveru prefabrikācijai (5) Mians (Mian et al.) jau izmantoja šādas mākslīgas fistulas ne tikai lēveru prefabricēšanā, bet arī jaunu audu radīšanā, tādējādi izmantojot šo konceptu audu inženierijā (76).

Citējamajā literatūrā ir daudz eksperimentālu pētījumu, kuros a. femoralis (vai a. saphena) tiek izmantota mīksto audu lēveru prefabrikācijai vai išēmisku audu revaskularizācijai (e.g. osteonekrozes gadījumā). Diemžēl šos pētījumus praktiski nav iespējams salīdzināt savā starpā, jo atšķirīgi ir izvēlētie eksperimenta dzīvnieki, un kas vēl svarīgāk, tiem ir atšķirīga ķirurģiskā metodika. Piemēram, Saldana ar līdzautoriem izmantoja a. femoralis kā caurteces (run-through) kanālu ar mērķi revaskularizēt

išēmisku kaulu (104). Daži autori izmantoja a. femoralis un šajā segmentā iekļāva arī a. epigastica bifurkāciju ar nelielu šīs artērijas segmentu (121). Citi autori asinsvadu kūlīti papildus iekļāva n. femoralis (61). Vēl lielāku neskaidrību rada fakts, ka, aprakstot a. femoralis, autori izmanto dažādu anatomisko nomenklatūru. Ir pilnīgi skaidrs, ka daudzos pētījumos, kuros eksperimentālais dzīvnieks ir žurka, izmantotā a. femoralis patiesībā ir tiešs tās turpinājums – a. saphena (126).

Falco transplantēja a. femoralis kūlīša turpinājumu zem žurkas vēdera priekšējās sienas ādas (31). Pirms šīs asinsvadu kūlītis tika novietots zem ādas, tas tika rotēts par 180 grādiem un tikai tad transplantēts. Autori asinsvada izdalīšanas tehniku sauc par „skeletonizāciju”, izpreparējot kūlīti līdz adventīcijas līmenim. Rezultātos autori norāda, ka asinsvadu tromboze netika novērota, vēl vairāk, eksperimenta rezultātā tika konstatēta audu granulāciju veidošanās ap asinsvadu kūlīti. Šie neovaskularizētie audi vēlāk tika izpreparēti un izdalīti kā brīvs lēveris, kurš tika mikrovaskulāri transplantēts. 75% no šiem lēveriem izdzīvoja un piedzija, kas lēveru ķirurģijā tiek uzskatīts par apmierinošu rezultātu. Nekomplicētu lēveru transplantācijā izdzīvo apmēram 90-97% mikrovaskulāru lēveru (82). Falco uzsvēra, ka visdrīzāk transplantētie asinsvadu kūlīši saglabāja savu dzīvotspēju un netrombozējās, pateicoties saglabātajai perivaskulārajai asinsritei - vasa vasorum.

Mūsu pētījumā visos atraumatiski ligētajos a. saphena kūlīšos, kuri tika novēroti pēc 24 stundām vai ilgāk, tika konstatēta artērijas tromboze. Grupās B un C, kas tika pētītas 3 nedēļas pēc kūlīšu ligēšanas, visos a. saphena kūlīšos, kuri tika ievietoti izolētā, avaskulārā vidē (simulējot avaskulāru nekrozi) novēroja trombozi. Jāatzīmē, ka šādā vidē tika izslēgta revaskularizācijas iespēja inoskulācijas ceļā no apkārtesošajiem audiem. Silikona kanāla iekšpusē netika novērota granulācijas audu veidošanās. Pavadošā vēna bija tukša visos ligētajos a. saphena preparātos pēc 24 stundām, bet trombozēta visos a. saphena kūlīšos, kuri tika pētīti pēc 3 nedēļām. Mūsu atradne ir pretrunā ar Falko (Falco) atradni. Tomēr jāņem vērā nopietna atšķirība eksperimenta metodoloģijā. Falko pētījumā a. femoralis kūlītis tika ievietots labi apasiņotos audos bez išēmijas pazīmēm.

„Kritiskā mikrocirkulācija”

Daļa autoru uzskata, ka ir nepieciešama kāda speciāla „kritiska mikrocirkulācija”, lai izolēts asinsvadu kūlītis izdzīvotu (31). Daži autori ir specifiskāki

savās hipotēzēs un uzskata, ka efektīva, eferenta asins plūsma ir priekšnoteikums ligēta un transplantēta asinsvadu kūlīša izdzīvošanai avaskulārā vidē. (121, 89, 38). Balstoties uz novērojumiem mūsu pētījumā, mēs varam apgalvot, ka a. saphena kūlītim iztrūkst šī „kritiskā mikrocirkulācija”, kas spētu novērst kūlīša trombozi. Šādi kūlīši var izdzīvot tikai situācijās, kurās tie tiek transplantēti normāli vaskularizētā vidē ar mērķi radīt jaunu angiosomu, nevis uzlabot vai atjaunot išēmisku audu apasiņošanu. Diemžēl ir neiespējami salīdzināt pat divus pētījumus, kuros izmanto vienus un tos pašus eksperimenta dzīvniekus, vienādus asinsvadu kūlīšus un sagatavošanas tehniku, bet vienu kūlīti iegulda avaskulārā vidē, bet otru normāli vaskularizētā vidē. Pirmajā gadījumā, izvērtējot rezultātus, mēs varam izdarīt secinājumus par asinsvadu kūlīša anatomiju („paralēlo cauruļvadu” tips vai aksiālā lēvera tips), bet otrā gadījumā mēs varam pētīt asinsvadu kūlīšu angioneoģenēzes potenciālu. Tie ir divi pilnīgi atšķirīgi pētījuma objekti. Pirmajā ir pats asinsvads, bet otrajā šāda asinsvada spēja radīt jaunu angiosomu (prefabricēt lēveri) normāli apasiņotos audos. Neskatoties uz to, ka mēs tieši nepētījām jaunu angiosomu radīšanu, sapratne par tās fizioloģiju un uzbūvi ir svarīga, lai izvērtējot rezultātus, būtu pilnīgi skaidrs, kāpēc vienā pētījumā asinsvads trombozējas, bet citā tas pats asinsvadu kūlītis tiek veiksmīgi izmantots jaunas mikrocirkulācijas gultnes radīšanai.

Angiosomas koncepcija

Balstoties uz Teilora un Palmera radīto angiosomas konceptu, (125) var uzskatīt, ka transplantējot audos asinsvadu kūlīti un radot jaunu angiosomu, audu asinsrite neuzlabojas, bet izmainās apasiņošanas anatomija. Ievietojot ligētu a. saphena vai a. femoralis kūlīti normāli vaskularizētā vidē, notiek strauja inoskulācija ar apkārtējiem audiem, kas novērš trombozes iespējas un nodrošina venozo asiņu atplūdi, vai arī trombozes gadījumā nodrošina normālu rekanalizāciju ar efektīvu eferentu venozo atplūdi. Var uzskatīt, ka asinsvadu kūlīša inkorporācija jaunā angiosomā notiek līdzīgi kā autodermas transplantāta piedzīšana, kur jau otrajā dienā novēro labi apasiņotās recipienta gultnes asinsvadu kapilāru paplašināšanos, kas turpinās līdz ceturtai dienai. Kapilāru pumpurošanos novēro jau 2. dienā, bet to savienošanās ar transplantāta asinsvadiem (inoskulācija) notiek 3. dienā, bet 5. dienā parasti novēro pilnu transplantāta asinsrites atjaunošanos (66). Šāds scenārijs ir raksturīgs lēveru prefabrikācijai un nav pretrunā ar mūsu pētījumu. Savukārt, situācijās, kurās inoskulāciju traucē silikona materiāls, artērijā attīstās tromboze. Pieminēšanas vērts ir

Best un Mackinnon pētījums, kurā autori pētīja nervu autotransplantātu un allotransplantātu revaskularizāciju normālos un išēmiskos apstākļos (11). Līdzīgi kā pie autodermas transplantātiem pirmās revaskularizācijas pazīmes nervu transplantātos (transplantējot uz labi apasiņotas gultnes) novēroja 48 stundu laikā, bet endoneirālu perfūziju novēroja 72 stundu laikā. Šeit jāņem vērā, ka nervu transplantāti ir bez jebkāda iekšējā revaskularizācijas potenciāla, t.i. tiem nav savas asinsrites, bet tā tiek piegādāta no apkārtējiem audiem. Autori, līdzīgi kā mēs savā pētījumā, daļai nervu transplantātu uzvilka silikona cepurītes, lai simulētu avaskulāru vidi. Šajos preparātos līdz 7 dienām nenotika nekādas izmaiņas un tikai pēc 7 dienām novēroja minimālu perifēru revaskularizācijas zonu uz robežas ar silikona apvalku. Autori izdarīja secinājumu, ka nervu transplantāts primāri revaskularizējas no apkārtējiem audiem inoskulācijas procesā. Tāpat tika izdarīts secinājums, ka nav iespējama inoskulācija gadījumos, kad nervu grafts tiek transplantēts slikti apasiņotos audos. Līdz ar to mēs arī varam izdarīt secinājumu, ka liģēti asinsvadu kūlīši, kuri tiek transplantēti normāli vaskularizētā vidē dažu dienu laikā izveidos asinsvadu komunikāciju ar gultnes asinsvadiem un nodrošinās svaigā tromba (ja tāds rastos) fibrinolīzi un rekanalizāciju. Šis fakts arī izskaidro, kāpēc autoriem, kuri izmantoja a. saphena kūlīšus lēveru prefabrikācija neradās problēmas ar kūlīšu trombozi. Tas tāpēc, ka līdz laikam, kad lēveri tika pētīti un transplantēti (3 nedēļas), trombolīze jau bija notikusi un bija atjaunosies normāla asinsrite, radot jaunu angiosomu. Mūsu pētījumā pielietotais silikona apvalks novērsa inoskulāciju a.saphena kūlīšiem un iepriekšminētais scenārijs nevarēja realizēties.

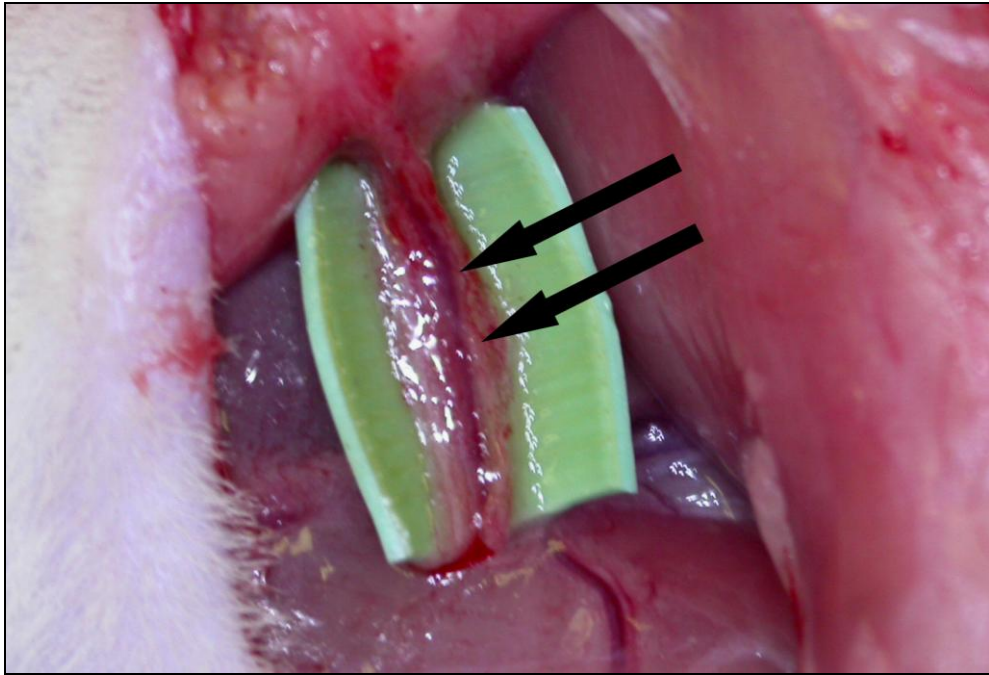
Virknē pētījumu ir pierādīts, ka transplantējot avaskulāros audos vienu pašu skeletonizētu artēriju, tā trombozēsies 100% gadījumu (30, 89, 51). Šie pētījumi apstiprina hipotēzi par efektīvas venozās asiņu plūsmas kritisku nepieciešamību asinsvada kūlīša izdzīvošanā. Būtībā mūsu modelī „paralēlo cauruļvadu” tipa asinsvadu kūlīši ir uzskatāmi par vienas pašas liģētas artērijas modeli, jo pavadošās vēnas liģēšana a. saphena kūlītī nespēlē nekādu lomu.

Atšķirībā no a. saphena kūlīša, a. epigastrica kūlītis „uzvedas” daudz savādāk. Līdzīgi izpreparēts, liģēts un ievīstīts silikona apvalkā, un atkārtoti pētīts pēc 3 nedēļām, tas neuzrāda nekādas trombozes pazīmes. Atverot silikona apvalku, var novērot intensīvu granulācijas audu veidošanos, ko mēs nenovērojam pie a. saphena kūlīša. Izmeklējot histoloģiski, tika apstiprināta masīva neovaskularizācija ap kūlīti (4.10.att).

Tas ir saistīts ar neatkarīgu, efektīvu venozo ateci no kūlīša, kuru varēja novērot pilnīgi visos preparātos.

Išēmijas ietekme uz neoangiogēnēzi

Iepriekš tika aprunātas situācijas, kurās „paralēlo cauruļvadu” tipa asinsvadu kūlītis, ieguldīts labi apasiņotos audos, radīs jaunu ass asinsvadu jaunai angiosomai. Šādos gadījumos audu išēmija nav stimulējošs faktors angioneoģenēzei, savukārt, ieguldot išēmiskos audos aksiālā tipa lēveri vai asinsvadu kūlīti, tieši išēmija ir tā, kas stimulē angioneoģenēzi. Valgenbahs (Walgenbach 1995) ar līdzautoriem veica pētījumu, kurā trušiem išēmiskā muskulī tika transplantēts labi apasiņots muskulis. Šie autori konstatēja, ka transplantētajā muskulī būtiski pieauga fibroblastu augšanas faktors (bFGF), kurš, savukārt, veicina angiogēnēzi un jauno asinsvadu izaugšanu išēmiskajos audos, tādējādi tos revaskularizējot (133). Mūsu pētījumā varēja novērot, ka išēmiskā vidē (silikona apvalkā) ievietots a. epigastrica asinsvadu kūlītis ne tikai izdzīvoja, bet arī veidoja granulācijas audus, kas ir saskaņā ar Valgenbaha pētījumu. Jau pirms eksperimenta sākšanas, izvērtējot neliģētus asinsvadu kūlītus bez un ar palielinājumu, var konstatēt izteiktas atšķirības. A. epigastrica kūlīti ietver izteikts adventīcijas slānis (5.3.att.), bet a. saphena kūlītim šādu slāni nenovēro (5.4.att.). Jāatzīmē, ka daži no a. epigastrica kūlīša preparātiem satur nervu audus (4.10.att.), tomēr šī atradne nav pastāvīga (5.5.att.). A. saphena kūlīti pavadošais nervs ir viegli atdalāms no paša kūlīša bez tā traumatizācijas, bet, savukārt, a. epigastrica kūlīti pavadošais nervs makroskopiski pat nav vizualizējams un to nav iespējams atdalīt no kūlīša, to nebojājot.

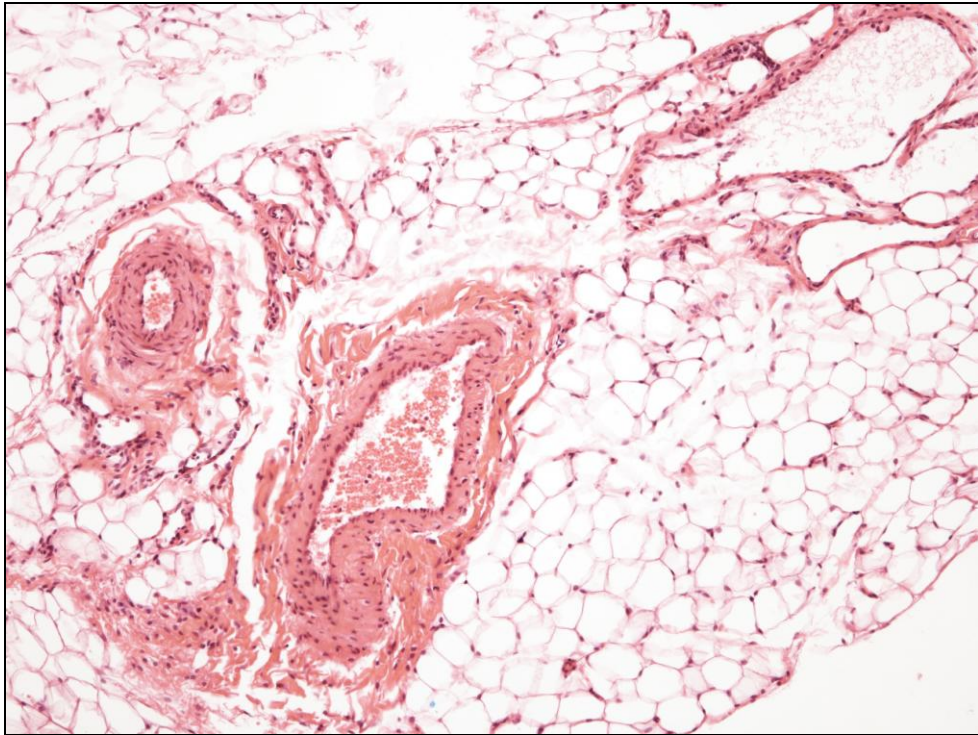


5.3. att. A. epigastrica salīdzinošā anatomija.

Melnās bultiņas norāda uz bagātīgiem adventiciāliem audiem a. epigastrica preparātā.



5.4. att. A. saphena salīdzinošā anatomija.



**5.5.att. normāls A. epigastrica kŭlītis. HE krāsojums.
transversāls grieziens. 100 X.**

Adventīcijas slāņa un citu iekļauto audu nozīme

Attiecībā uz adventīcijas slāni ap asinsvadu kŭlīšiem, mūsu hipotēze ir sekojoša: adventīcijas slānis ap a. epigastrica kŭlīti satur normālu kapilāru tīklu, kurš saista artēriju ar vēnu un nodrošina venozo attecī, un, sekojoši, arī kŭlīša iespējas izdzīvot avaskulārā vidē. Šāds kŭlītis ne tikai izdzīvo, bet ap to notiek granulācijas audu veidošanās – asinsvadu proliferācija, kas norit neatkarīgi no inoskulācijas no apkārtējiem audiem. Gills (Gill) ar līdzautoriem norāda uz līdzīgu atradni (38). Minētajā pētījumā kortikālā-spongiozā kaula transplantāta revaskularizācija tika panākta izmantojot a. epigastrica asinsvadu kŭlīti. Autori novēroja revaskularizāciju ne tikai ar caurteces asinsvadu kŭlīti, bet arī izmantojot ligētu a. epigastrica asinsvadu kŭlīti. Pētījumā arī tiek izteikts minējums, ka ligētā a. epigastrica kŭlīša izdzīvošanu un venozo drenāžu nodrošina ap asinsvadiem saglabātais mīksto audu adventiciālais slānis. Tanaka, piemēram, izpreparēja a. saphena asinsvadus saglabājot a.epigastrica bifurkāciju un iekļaujot to pētāmajā asinsvadu kŭlītī. Tieši šī a. epigastrica daļēja iekļaušana pētāmajā kŭlītī visdrīzāk arī nodrošināja labu revaskularizācijas potenciālu (121). Iespējams, ka a. epigastrica kŭlīti iekļautais nervs spēlē kādu pozitīvu lomu kŭlīša izdzīvošanā, līdzīgi kā pie neurovaskulāriem lēveriem, jo neurovaskulāro lēveru gadījumā nerva apasiņošana ir līdzīga kā aksiālam lēverim. Pēc būtības nervs pats ir

lēveris, caur kuru apasiņojas apkārtējie audi. Paņemot nervu kopā ar apkārtesošiem audiem tiek iegūts neirovaskulārs lēveris, kur nervs ir kā apasiņošanas ass (5.6.att.).



A



B

5.6.att. Surālā nerva ādas lēveris, kuram asinsrite tiek nodrošināta caur nervu apasiņojošo kapilāru tīklu. A – lēveris izdalīts; B- lēveris norotēts defekta slēgšanai
(Avots: no autora personīgā arhīva)

Tomēr jāatzīmē, ka a. epigastrica pavadošais nervs visdrīzāk ir veģetatīvais, nevis somatiskais nervs, kuru parasti izmanto neirovaskulāru lēveru izpreparēšanā. Mūsu pētījumā šo hipotēzi mēs arī neizvirzījām, un līdz ar to nevar izdarīt kādus slēdzienus.

Kūlīšu izmantošana audu inženierijā

Asinsvadu kūlīšu implantācija tiek izmantota arī kaulaudu inženierijā. Audu inženierija (angl. tissue engineering) pēta jaunu saistaudu vai orgānu radīšanu, izmantojot dzīvas šūnas un kolagēna matrices. Kaulaudu inženierijā dažādas uzbūves mākslīgos kalcija hidroksiapatīta (KHA) keramikas materiālos ievieto asinsvadu kūlīti ar mērķi panākt asinsvadu tīkla ieaugšanu mākslīgā materiālā. Šāda tehnoloģija ir izmantojama sevišķi situācijās, kur nepieciešams aizvietot garus kaula segmentus, piemēram, os. femoris vai tibia rekonstrukcijā. Uzskata, ka osteocīti nevar izdzīvot tālāk, kā pāris simtu mikrometru no barojošā asinsvada (141). Osteocītu ieaugšana porainos HA ir atkarīga no iepriekšējas asinsvadu ieaugšanas materiālā. 2005. gadā Akita ar līdzautoriem veica pētījumu, kurā žurkas a. epigastrica inferior tika implantēta porainā KHA materiālā, kas papildus tika apstrādāts ar cilvēka kaula morfoģenētiskais proteīnu (BMP). Dzīvnieki tika atkāroti preparēti pēc 6 nedēļām. Kā kontroles grupa bija dzīvnieki, kuriem zemādā bija implantēts ar BMP apstādāts KHA materiāls bez asinsvadu kūlīša implantācijas. Pētījumā tika konstatēts, ka grupai, kurā tika implantēts a. epigastrica kūlītis bija masīva neoangiogēnēze. Mikroasinsvadu tīkls piepildīja materiāla poras, un pretstatā kontroles grupai tika konstatēta arī masīva jaunu kaulaudu veidošanās (1). Līdzīgā pētījumā uz trušiem Nakasa 2008. gadā izmantoja KHA, kurš tika apstrādāts ar fibroblastu augšanas faktoru (FGF-2). KHA materiāls tad tika implantēts zemādā un tajā tika ieguldīts a. epigastrica kūlītis. Kontroles grupā, savukārt, KHA materiāls tika implantēts zemādā bez asinsvadu kūlīša transplantācijas. 4 nedēļas pēc pirmā etapa prefabricētais, apasiņotais kaula lēveris tika implantēts mediālā femorālā kondilī, bet kā jauna kontroles grupa tika izmantoti dzīvnieki, kuriem kondilī tika implantēts tikai KHA materiāls. Dzīvnieki tika atkāroti pētīti vēl pēc 4 nedēļām, un tika konstatēts, ka eksperimentālajā grupā novēro apasiņotā KHA materiāla inkorporāciju. Tomēr autori atzīmē, ka osteoneogēnēze kontroles grupā bija izteiktāka un norāda, ka nepieciešami turpmāki pētījumi, lai noskaidrotu šīs atradnes nozīmīgumu (92) Arī šie minētie pētījumi tiek veikti uz dažādiem dzīvnieku modeļiem, un tie savā starpā nav salīdzināmi. Uzskatām, ka žurkas un truša modeļi vienādos apstākļos un,

izmantojot vienādas operāciju metodes un tehnikas, uzvedas atšķirīgi. Uz to norāda arī Gills (Gill) pētījumā par ciskas kaula galviņas inducētu avaskulāru nekrozi (38). Neskatoties uz pieminētajām pretrunām, ir skaidrs, ka situācijās, kurās asinsvadu kūtītis netrombozējas un izdzīvo, tas uzvedas kā mūsu pētījuma „aksiālas lēvera” tipa asinsvadu kūtītis un tam ir angioneoģenēzes potenciāls. Skaidrs, ka, pielietojot dažādus bioloģiski aktīvus aģentus, piemēram, FGF-2, BMP, ir iespējams uzlabot kaulaudu veidošanās apjomu, tomēr izšķirošais faktors ir apasiņojošā asinsvada dzīvotspēja. Tikai izveidojoties bagātīgam asinsvadu tīklam mākslīgajā materiālā, osteoblasti vai to priekšgājēji var nonākt kontaktā ar FGF-2 vai BMP, kuri tad savukārt var veicināt osteoīda produkciju. Ir virkne pētījumu, kuri norāda ne tikai uz iespējām prefabricēt apasiņota kaula lēverus, bet arī noteiktu, kaula ģenēzi ietekmējošu gēnu paaugstinātu ekspresiju. Piemēram, 2010. gadā Čens (Chen) ar līdzautoriem pierādīja, ka asinsvada kūtīša implantācija β -tri-kalcija fosfāta (β -TCP) materiālā, kurš apstrādāts ar mezenhimālajām cilmes šūnām, veicina kalcitonīna gēna I tipa receptora ekspresiju, kas, savukārt, ir nepieciešams osteoīda mineralizācijai (17). 2010. gadā Vangs (Wang) ar līdzautoriem salīdzināja audu inženierijas procesā iegūtu truša kaula transplantātu reģenerācijas potenciālu. Šos kaula transplantātus ieguva, uzsējot mezenhimālās cilmes šūnas uz β -TCP matrices. Pētījuma grupā β -TCP matricē sānu gropē tika transplantēts caurplūstošs femorālais asinsvadu kūtītis, bet kontroles grupā tas tika fiksēts os femoris defektā bez kūtīša transpozīcijas. Jāuzsver, ka pētījuma grupā šis kūtītis netika ligēts. Dzīvnieki tika atkārtoti pētīti 4,8,12 nedēļā. Tika konstatēts, ka pētījuma grupā jau 4. nedēļā novēroja masīvu jauna kaula formēšanos un izteiktu endogēnā vaskulārā endotēlija augšanas faktora ekspresiju (VEGF) (134).

Kūtīšu transplantāti ģenētiski svešā kaulā

Ozireks (Ozyurek, 2008) ar līdzautoriem transplantēja trušu asinsvadu kūtīšus gan kaula autotransplantātā, gan svaigi saldētā allotransplantātā, gan ksenotransplantātā. Jāatzīmē, ka kūtīša transplantācija veicināja ne tikai autotransplantātā sadzīšanu ar recipienta kaulu, bet arī allotransplantāta un ksenotransplantāta sadzīšanu ar truša tibijas segmentu. Tā bija salīdzinoši vājāka nekā autotransplantāta gadījumā (93) Šis pētījums norāda uz faktu, ka, neskatoties uz pilnīgi avaskulāru vidi un antigenitāti, transplantētam asinsvadu kūtītim ir angioneoģenēzes potenciāls ar nosacījumu, ka ir izvēlēts pareizais asinsvadu kūtīša tips. Mūsu pētījumā a. saphena asinsvadu kūtītis bija

ievietots relatīvi avaskulārā vidē, jo silikona apvalkā tomēr varēja iekļūt audu šķidrumi, gan ar barības vielām, gan skābekli. Šī vide fizioloģiski nebija pilnīgi avaskulāra, kā tas ir, ievietojot asinsvadu kūlīti nedzīvā svešas sugas kaula transplantātā, un tomēr mūsu pētījumā mēs novērojām 100% a. saphena trombozi bez neoangiogēnēzes potenciāla. Tas norāda uz asinsvadu kūlīša tipa izvēles nozīmīgumu pētījuma metodes izstrādē.

Kūlīšu transplantācija avaskulāros taukaudos

Plastiskajā ķirurģijā plaši tiek pielietota taukaudu graftēšana jeb transplantācija. Visbiežāk tā tiek izmantota kosmētiskos nolūkos un šāda transplantācija notiek nelielos daudzumos, bet situācijās, kur jāaizvieto lielāki mīksto audu defekti zemādā, parasti notiek pakāpeniska taukaudu uzsūkšanās. Visbiežāk taukaudu transplantāciju izmanto pie hemifaciālas atrofijas, jeb Parry-Romberg sindroma.

Lai novērstu taukaudu uzsūkšanos līdzīgi kā pie kaula AVN, pielieto asinsvadu kūlīšu transplantāciju pārstādīto taukaudu masā. Šmahels (Šmahel, 1990) kopā ar līdzautoriem pētīja transplantētu autologo taukaudu revaskularizācijas iespējas ar asinsvadu kūlīšiem žurkām (117). Šajā pētījumā parauterīnie taukaudi tika transplantēti ap femorālo asinsvadu kūlīti. Vienā grupā bija svaigi izpreparēti asinsvadu kūlīši, bet otrā kūlīši, kas bija izdalīti pirms trīs dienām. Kā kontroles grupa tika izmantoti dzīvnieki ar zemādas taukaudu transplantātiem. Taukaudu pārstādīšana ap svaigi izpreparētiem asinsvadu kūlīšiem uzrādīja aktīvu taukaudu revaskularizāciju, kā arī veicināja pārstādīto taukaudu lielākas masas izdzīvošanu, salīdzinot ar grupu, kurā taukaudi tika pārstādīti ap kūlīti, kurš tika izdalīts 3 dienas agrāk, kā arī salīdzinot ar kontroles grupu. Tomēr vislielākā pārstādīto taukaudu uzsūkšanās tika novērota kontroles grupā, kurā nebija nekādas tiešas revaskularizācijas iespējas. Jāņem vērā, ka Šmahel pētījumā asinsvadu kūlīši bija cauri tekoši, nevis liģēti, un tas nodrošina to, ka šajos kūlīšos ir iespējama teicama venozā attece un līdz ar to mazs trombozes risks. Tas ir saskaņā arī ar Gill veikto pētījumu, kurā caurteces asinsvadu kūlīši bija ar lielisku revaskularizācijas potenciālu (38). Arī mūsu pētījumā kontroles dzīvnieku grupā, kurā a. saphena tika izmantots kā caurteces asinsvadu kūlītis, trombozi nenovēroja, neskatoties uz to, ka tā tika ievietota līdzīgā avaskulārā vidē (silikona apvalks) kā liģētie kūlīši. Caurteces kūlītī novēroja spraugu asinsriti gan artērijā, gan vēnā, bet liģētajos a. saphena kūlīšos artērija vienmēr bija trombēta un vēna visbiežāk tukša.

Caurteces asinsvadu kūlīšu izmantošana

Mūsu pētījuma mērķis bija dažādu ligētu asinsvadu kūlīšu trombozes riska noteikšana un līdz ar to arī šo kūlīšu iespējamā revaskularizācijas potenciāla atklāšana. Mēs tieši nepētījām „paralēlo cauruļvadu” tipa asinsvadu kūlīša revaskularizācijas potenciālu, tomēr iepriekšminēto autoru pētījumi ar neliģētiem caurteces asinsvadu kūlīšiem norāda, ka arī šādiem kūlīšiem var būt angioneoģenēzes un līdz ar to revaskularizācijas potenciāls. Klīnikā tomēr ļoti reti ir situācijas, kurās avaskulārus audus (kaulu, taukaudus, fascijas utt) būtu iespējams revaskularizēt ar caurtekošu asinsvadu kūlīti, jo, lai to pārvietotu, tas ir jāskeletonizē garā segmentā, un pārvietošanas attālums šādos gadījumos nepārsniedz dažus centimetrus. Jāatzīmē, ka saskaņā ar mūsu pētījuma rezultātiem šāda skeletonizācija asinsvadu kūlītim, ar kuru plāno revaskularizēt audus, nav labvēlīga. Klīnikā šādi var revaskularizēt kaula segmentus, kuri ir zaudējuši asinsriti, bet tam pieguļošais asinsvadu kūlītis ir funkcionāls. Tādējādi var panākt, ka joprojām tiek saglabāta asinsrite distālai ekstremitātes daļai, bet tiek nodrošināta arī kaula caurtece un revaskularizācijas iespējas.

Var teikt, ka lielākā daļa no citētajiem kūlīšu transplantācijas pētījumiem balstās uz priekšpieņēmumu, ka jebkuram dzīvam organismam jebkuri ligēti asinsvadu kūlīši izdzīvo un funkcionē kā lēveris un kā angioneoģenēzes avots. Zināms, ka viens no galvenajiem eksperimentālā, zinātniskā pētījuma pamatkritērijiem ir uzstādījums: zinātniskam pētījumam nevar būt iepriekšpieņēmumi, kuri nav eksperimentāli pierādīti. Lielākā daļa autoru uzsāka savus pētījumus balstoties uz nepierādītu iepriekšpieņēmumu, kas izkropļoja eksperimenta rezultātu interpretāciju. Neskatoties uz šo kļūdaino iepriekšpieņēmumu, citējamā literatūra nepārprotami norāda uz šādu kūlīšu izteiktu angioģenēzes, potenciālu, situācijās, kurās šo kūlīšu trombozi nenovēro.

Mūsu pētījumā mēs pierādījām, ka dažādu anatomisko reģionu asinsvadu kūlīši var anatomiski atšķirties, un tikai tie kūlīši, kuros notiek patstāvīga venoza attece vai caurtece, ir izmantojami revaskularizācijā. Mūsu pētījums dod pamatu daudziem jauniem eksperimentiem, kuros galvenā uzmanība būs jāvērs uz laboratorijas dzīvnieka asinsvadu tipu izvēli katram konkrētam pētījumam.

6. SECINĀJUMI

A. saphena kūlītis netrombozējas 2,4 vai 6 stundu laikā, bet trombozējas 24 stundu laikā un tam nenovēro rekanalizāciju un neoangioģenēzi vismaz 3 nedēļas pēc ligēšanas. A. epigastrica kūlītis netrombozējas un saglabā no apkārtējās vides neatkarīgu dzīvotspēju arī 3 nedēļas pēc ligēšanas. Ap šo kūlīti silikona apvalkā (avaskulārā vidē) novēro masīvu angioneoģenēzi.

Līgēts a. saphena kūlītis avaskulārā vidē (silikona apvalkā) trombozējas, bet tas saglabā savu dzīvotspēju arī pēc 3 nedēļām, ja netiek līgēts, bet iet cauri avaskulārai videi. Līgēts a. epigastrica asinsvadu kūlītis avaskulārā vidē netrombozējas un saglabā dzīvotspēju.

Eksperimentālā dzīvnieka – žurkas modelī, a. saphena kūlīša un a. epigastrica kūlīša morfoloģija un fizioloģija ir atšķirīgas, un atšķirīgas ir konsekvences (angioģenēzes potenciāls), tos ievietojot avaskulārā vidē. A. saphena kūlītis trombozēsies un nebūs avots angioneoģenēzei. Savukārt, a. epigastrica kūlītis avaskulārā vidē ne tikai izdzīvo, bet arī uzrāda labu angioneoģenēzes potenciālu. Mēs uzskatām, ka tas notiek, pateicoties efektīvam venozo asiņu atteces mehānismam a.epigastrica kūlītī.

Mikroskopiski vizualizējot asinsvadu kūlīšus ap a. Epigastrica, var novērot labi attīstītu adventīcijas slāni, kurš satur arteriovenozo asinsvadu tīklu. Savukārt, ap a. saphena šādu adventīcijas slāni novērot nevar.

Mēs uzskatām, ka arī cilvēka ķermenī visi asinsvadu kūlīši nav vienādi, kā tas līdz šim tika uzskatīts. Dažus noteikti var izmantot avaskulāru audu revaskularizācijai un lēveru prefabrikācijai, bet citus noteikti nevar.

7. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCJAS

1) Kaulu revaskularizācijā, izmantojot vaskularizētus kaula transplantātus, neskeletonizēt asinsvadus, bet ņemt tos kopā ar fascijas strēmeli, tādējādi maksimāli saglabājot adventiciālos audus un nodrošinot efektīvu venozo asiņu attecē un kaula transplantāta izdzīvošanu un inkorporāciju.

2) Kaulu revaskularizācijā, izmantojot liģētus asinsvadu kūlīšus, līdzīgi kā iepriekš, neskeletonizēt asinsvadu kūlīšus, bet tos ņemt ar iespējami biežāku adventīciālo audu slāni, ideālā gadījumā uz fascijas pamatnes. Nepieciešams nodrošināt papildus garumu asinsvadu kūlītim, tā, lai izvelkot to cauri avaskulārā kaula kanālam, asinsvadu kūlīša distālais gals būtu ārpus revaskularizējamā kaula. Tieši distālais asinsvadu kūlīša gals ir pakļauts vislielākajām trombozes briesmām. Mūsu pētījumā a. saphena tromba garums svārstījās no 4.6mm līdz 7.6mm. Tāpēc mēs rekomendējam kūlīti ievietot avaskulārajā kaulā tā, lai tā distālais gals atrastos vismaz 7.6 mm ārpus kaula ar mērķi uzlabot kontakta virsmu ar asinsvadu kūlīti, kuram ir vislabākais revaskularizācijas potenciāls. Šī rekomendācija attiecas uz mikroasinsvadu kūlīšu transplantātiem.

3) Audu revaskularizācijā izmantot tikai aksiālā tipa asinsvadu kūlīšus un/vai arī paralēlo cauruļvadu asinsvadu kūlīšus, kuri tiek izmantoti caurplūsmā bez liģēšanas.

8. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Akita S., Tamai N., Nishima M., Kaito T., Takaoka K., Yoshikawa H. Capillary vessel network integration by inserting a vascular pedicle enhances bone formation in tissue-engineered bone using interconnected porous hydroxyapatite ceramics // *Tissue Eng*, 2004; 10(5-6): 789-795.
2. Antuña-Zapico JM. Malacia del semilunar. Thesis Doctoral. Universidad de Valladolid, 1966. Industrias y Editorial Server Cuesta, Valladolid. In: Telesnik J, ed. The wrist. New York: Churchill Livingstone, 1985:171-172.
3. Axhausen G. Nicht Malacie, sondern Nekrose des Os Lunatum Carpi // *Arch.f. Kiln.Chir.*, 1924; CXXIX, 26.
4. Baum EW. Über die sogenannte Ostitis der Os lunatum // *Zentrbl. f. Chir.*, 1913; XL, 1405.
5. Beier J.P., Horch R.E., Arkudas A., Polykandriotis E., Bleiziffer O., Adamek E., Hess A., Kneser U. De novo generation of axially vascularized tissue in a large animal model // *Microsurgery*, 2009; 29(1): 42-51.
6. Beck C.S., Tichy V.L. Production of collateral circulation to heart; experimental study // *Am Heart J*, 1935; 10: 849-873.
7. Beckenbaugh R.D., Shives T.C., Dobyns J.H., Linscheid R.L. Kienböck's disease: the natural history of Kienböck's disease and consideration of lunate fractures // *Clin Orthop Relat Res*, 1980; 149: 98-106.
8. Bengoechea-Beeby M.P., Cepeda-Uña J., Abascal-Zuloaga A. Vascularized bone graft from the index metacarpal for Kienböck's disease: a case report // *J Hand Surg Am*, 2001; 26(3): 437-443.
9. Beredjiklian P.K. Kienböck's Disease // *J Hand Surg*, 2009; 34A: 167-175
10. Berend K.R., Gunneson E.E., Urbaniak J.R. Free vascularized fibular grafting for the treatment of postcollapse osteonecrosis of the femoral head // *J Bone Joint Surg Am*, 2003; 85: 987-993.
11. Best T.J., Mackinnon S.E., Midha R., Hunter D.A., Evans P.J. Revascularization of peripheral nerve autografts and allografts // *Plast Reconstr Surg*, 1999; 104(1): 152-160.

12. Bianchi G., Banfi A., Mastrogiacomo M., Notaro R., Luzzatto I., Cancedda R. Ex vivo enrichment of mesenchymal cell progenitors by fibroblast growth factor 2 // *Exp Cell Res*, 2003; 287: 98-105.
13. Blann A., Bignell A., McCollum C. Von Willebrand factor, fibrinogen and other plasma proteins as determinants of plasma viscosity // *Atherosclerosis*, 1998; 139: 317–322.
14. Bonzar M., Firrell J.C., Hainer M., Mah E.T., McCabe S.J. Kienböck Disease and Negative Ulnar Variance // *J Bone Joint Surg Am*, 1998; 80: 1154-1157.
15. Braun R.M. Pronator pedicle bone grafting in the forearm and proximal carpal row // *Orthop Trans*, 1983; 7(1): 35.
16. Carter P.R., Malinin T.I., Abbey P.A., Sommerkamp T.C. The scaphoid allograft: a new operation for treatment of the very proximal scaphoid nonunion or for the necrotic. fragmented scaphoid proximal pole // *J Hand Surg*, 1989; 14(1): 1-12.
17. Chen S.Y., Qin J.J., Wang L., Mu T.W., Jin D., Jiang S., Zhao P.R., Pei G.X. Different effects of implanting vascular bundles and sensory nerve tracts on the expression of neuropeptide receptors in tissue-engineered bone in vivo // *Biomed Mater*, 2010; 5(5): 055002.
18. Chernetsky S.G., Mont M.A., LaPorte D.M., Jones L.C., Hungerford D.S., McCarthy E.F. Pathologic features in steroid and nonsteroid associated osteonecrosis // *Clin Orthop Relat Res*, 1999; 368: 149-161.
19. Coe M.R., Trumble T.E. Biomechanical comparison of methods used to treat Kienbock's disease // *Hand Clin*, 1993; 9(3): 417-429.
20. Colwell C.W. Jr, Robinson C.A., Stevenson D.D., Vint V.C., Morris B.A. Osteonecrosis of the femoral head in patients with inflammatory arthritis or asthma receiving corticosteroid therapy // *Orthopedics*, 1996; 19: 941-946.
21. Cormack G.C., Lamberty B.G.H. Faciocutaneous vessels. Their distribution on the trunk and limbs and their clinical application in tissue transfer // *Anat Clin*, 1984; 6: 121-131.
22. Croog A.S., Stern P.J. Proximal row carpectomy for advanced Kienböck's disease: average 10-year follow-up // *J Hand Surg*, 2008; 33A: 1122–1130.

23. Deitcher S.R., Rodgers G.M. Thrombosis and Antithrombotic Therapy. // Wintrobe's Clinical Hematology, 11th Edition, Lippincott Williams & Wilkins. 2004; p1716.
24. Delaere O., Dury M., Molderez A., Foucher G. Conservative versus operative treatment for Kienböck's disease: a retrospective study // J Hand Surg 1998; 23B: 33–36.
25. Dhar S.C., Taylor G.I. The delay phenomenon: the story unfolds // Plast Reconstr Surg, 1999; 104(7): 2079-2091.
26. DiDonna M.L., Kiefhaber T.R., Stern P.J. Proximal row carpectomy: study with a minimum of ten years of follow-up // J Bone Joint Surg, 2004; 86A: 2359–2365.
27. Divakov M.G. Revascularization of avascular spongy bone and head of the femur in transplantation of vascular bundle (an experimental and clinical study) // Acta Chir Plast, 1991; 33: 114–125.
28. Erbs G., Bohm E. Langzeitergebnisse der Os pisiforme-Verlängerung bei Mondbeinnekrose // Handchir Mikrochir Plast Chir, 1984; 16: 85– 89.
29. Erol O.O., Spira M. New capillary bed formation with surgically constructed arteriovenous fistula // Surg Forum, 1979; 30: 530-531.
30. Erol O.O., Spira M. New capillary bed formation with surgically constructed arteriovenous fistula // Plast Reconstr Surg, 1980; 66(1): 109-115.
31. Falco N.A., Pribaz J.J., Eriksson E. Vascularisation of skin following implantation of an arteriovenous pedicle: implications in flap prefabrication // Microsurgery, 1992; 13(5): 249-254.
32. Fernandez D.L., Egli S. Non-union of the scaphoid. Revascularization of the proximal pole with implantation of a vascular bundle and bone-grafting // J Bone Joint Surg Am, 1995; 77(6): 883-893.
33. Fernandez D.L. Scaphoid non-union: current approach to Management // Wrist Disorders, pp. 156-164. Edited by R. Nakamura, R. L. Linscheid, and T. Miura. New York, Springer, 1992.
34. Gabl M., Lutz M., Reinhart C., Zimmerman R., Pechlaner S., Hussl H., Rieger M. Stage 3 Kienböck's disease: reconstruction of the fractured lunate using a free vascularized iliac bone graft and external fixation // J Hand Surg Br, 2002; 27(4): 369-373.

35. Gangji V., Hauzeur J.P. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells // J Bone Joint Surg Am, 2005; 87: 106-112.
36. Gartsman G.M., Weiland A.J., Moore J.R., Randolph M.A. Blood vessel implantation into ischemic bone // J Reconstr Microsurg, 1985; 1: 215–222.
37. Gelberman R.H., Bauman T.D., Menon J., Akeson W.H. The vascularity of the lunate bone and Kienböck's disease // J Hand Surg, 1980; 5: 272–278.
38. Gill D.R., Ireland D.C., Hurley J.V., Morrison W.A. The prefabrication of a bone graft in a rat model // J Hand Surg, 1998; 23A: 312-321.
39. Goldfarb C.A., Hsu J., Gelberman R.H., Boyer M.I. The Lichtman classification for Kienböck's disease: an assessment of reliability // J Hand Surg, 2003; 28A: 74–80.
40. Goodrich S.M., Wood J.E. Peripheral venous distensibility and velocity of venous blood flow during pregnancy or during oral contraceptive therapy // Am J Obstet Gynecol, 1964; 90: 740–744.
41. Green D.P. The effect of avascular necrosis on Russe bone grafting for scaphoid nonunion // J Hand Surg, 1985; OA: 597-605.
42. Gregg P.J., Walder D.N. Scintigraphy versus radiography in the early diagnosis of experimental bone necrosis, with special reference to caisson disease of bone // J Bone Joint Surg, 1980; 62B: 214–221.
43. Grishin I.G., Lavrishcheva G.I., Divakov M.G. Development of the vascular net after implantation of vascular bundles into avascular zones of the bones (experimental and clinical studies [О развитии сосудистой сети при имплантации сосудистого пучка в аваскулярные зоны костей / И.Г. Гришин, Г.И. Лаврищева, М.Г. Диваков // Ортопедия, травматология. — 1983. № 8. С. 5-10.]) // Ortop Travmatol Protez. 1983; 8: 5–10.
44. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Research Council, National Academy Press, Washington, D.C. 1996.
45. Clauser L.C., Tieghi R., Galiè M., Carinci F. Structural fat grafting: facial volumetric restoration in complex reconstructive surgery // J Craniofac Surg, 2011; 22(5): 1695-1701.
46. Harker L.A., Slicher S.J. Platelet and fibrinogen consumption in man // N Eng J Med, 1972; 287: 999-1005.

47. Herbert T.J. The Fractured Scaphoid // St. Louis. Quality Medical. 1990; 121-138.
48. Hernigou P., Beaujean F. Abnormalities in the bone marrow of the iliac crest in patients who have osteonecrosis secondary to corticosteroid therapy or alcohol abuse // J Bone Joint Surg Am, 1997; 79: 1047-1053.
49. Hirota Y., Hirohata T., Fukuda K., Mori M., Yanagawa H., Ohno Y., Sugiyoka Y. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head // Am J Epidemiol, 1993; 137: 530-538.
50. Hoffkes H.G., Ehrly A.M. Hematocrit dependent changes of muscle tissue oxygen supply in the lower limb muscle of patients with intermittent claudication // Vasa, 1992; 21:350–354.
51. Hori Y., Tamai S., Okuda H., Sakamoto H., Takita T., Masuhara K. Blood vessel transplantation to bone // J Hand Surg (Am), 1979; 4 (1): 23-33.
52. Huang K.Y., Yang R.S., Hsieh C.C. Simultaneous osteonecrosis and osteomyelitis in a patient with cancer of the breast // J Bone Joint Surg Br, 2009; 91-B: 1249 - 1251.
53. <http://udel.edu/~mcdonald/statcmh.html>
54. <http://www.sfu.ca/sasdoc/sashtml/stat/chap28/sect27.htm>
55. Hultén O. Über anatomische Variationen der Handgelenkknochen // Acta Radiol Scand, 1928; 9: 155–168.
56. Inoue S., Horii M., Asano T., Fujioka M., Ogura T., Shibata M., Kim W.C., Nakagawa M., Tanaka T., Hirota Y., Kubo T. Risk factors for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation // J Orthop Sci, 2003; 8: 751-756.
57. Ionac M., Geishauser M. The combined gracilis and semitendinosus free flap in the rat // J Recon Microsurg, 1998; 14(4): 237-243.
58. Keith P.P., Nuttall D., Trail I. Long-term outcome of nonsurgically managed Kienböck's disease // J Hand Surg, 2004; 29A: 63–67.
59. Kenzora J.E., Steele R.E., Yosipovitch Z.H., Glimcher M.J. Experimental osteonecrosis of the femoral head in adult rabbits // Clin Orthop Relat Res, 1978; 130: 8–46.

60. Kienböck R. Über traumatische Malazie des Mondbeins und ihre Folgezustände: Entartungsformen und Kompressionsfrakturen // Fortschr Roentgenstr, 1910; 16: 78–103.
61. Kostakoglu N., Manek S., Green C.J. The development of neovascularisation in flap prefabrication with vascular implantation: an experimental study // British Journal of Plastic Surgery, 1997; 50: 428-434.
62. Kristensen S.S., Thomassen E., Christensen F. Ulnar Variance in Kienböck's Disease // J Hand Surg Br, 1986; 11(2): 258-260.
63. Laden G.D., Grout P. Aseptic bone necrosis in an amateur scuba diver // Br J Sports Med, 2004; 38(5): E19.
64. Lee J.S., Koo K.H., Ha Y.C., Koh K.K., Kim S.J., Kim J.R., Song H.R., Cho S.H. Role of thrombotic and fibrinolytic disorders in osteonecrosis of the femoral head // Clin Orthop Relat Res, 2003; 417: 270-276.
65. Lieberman J.R., Berry D.J., Mont M.A., Aaron R.K., Callaghan J.J., Rajadhyaksha A.D., Urbaniak J.R. Osteonecrosis of the hip: management in the 21st century // Instr Course Lect, 2003; 52: 337-355.
66. Lindenblatt N., Calcagni M., Contaldo C., Menger M.D., Giovanoli P., Vollmar B. A new model for studying the revascularization of skin grafts in vivo: the role of angiogenesis // Plast Reconstr Surg, 2008; 122(6) :1669-1680.
67. Liu Y.F., Chen W.M., Lin Y.F., Yang R.C., Lin M.W., Li L.H., Chang Y.H., Jou Y.S., Lin P.Y., Su J.S., Huang S.F., Hsiao K.J., Fann C.S., Hwang H.W., Chen Y.T., Tsai S.F. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head // N Engl J Med, 2005; 352: 2294-301.
68. Liu F., Shi D., Tang J.B. Changes in osseous tissue after vascular bundle implantation (Experimental study on dogs) // Chin Med J (Engl), 1988; 101: 468–472.
69. Luo J., Diao E. Kienböck's disease: an approach to treatment // Hand Clin 2006; 22: 465– 473.
70. Lutsky K.F., Tejawani N.C. Orthopaedic manifestations of Gaucher disease // Bull YU Hosp Jt Dis, 2007; 65(1): 37-42.
71. Manhot C. Die Hautarterien des menschlichen Körpers, Leipzig, 1889.
72. McCarthy E.F. Aseptic necrosis of bone. An historic perspective // Clin Orthop, 1982; 168: 216-221.

73. Mathes S., Nahai F. Clinical Atlas of Muscle and Musculo-cutaneous Flaps. 1979; Mosby, St. Luis.
74. McGregor I.A., Morgan G. Axial and random pattern flaps // Br J Plast Surg, 1973; 26:202.
75. Meriam Webster online medical dictionary
76. Mian R., Morrison W.A., Hurlay J.V., Penington A.J., Romeo R., Tanaka Y., Knight K.R. Formation of new tissue from an arteriovenous loop in the absence of added extracellular matrix // Tissue eng, 2000; 6(6): 595-603.
77. Michael A.M., Lynne C.J. David S. Hungerford nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Ten Years Later // J Bone Joint Surg Am., 2006; 88:1117 - 1132.
78. Miettinen M. Effect of fasting on fibrinolysis and blood coagulation // Am J Cardiol, 1962; 10(4): 532-534.
79. Miller K.D., Masur H., Jones E.C., Joe G.O., Rick M.E., Kelly G.G., Mican J.M., Liu S., Gerber L.H., Blackwelder W.C., Falloon J., Davey R.T., Polis M.A., Walker R.E., Lane H.C., Kovacs J.A. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults // Ann Intern Med, 2002; 137: 17-25.
80. Mirabello S.C., Rosenthal D.I., Smith R.J. Correlation of clinical and radiographic findings in Kienböck's disease // J Hand Surg Am, 1987; 12(6): 1049-54.
81. Mitchell D.G., Steinberg M.E., Dalinka M.K., Rao V.M., Fallon M., Kressel H.Y. Magnetic resonance imaging of the ischemic hip. Alterations within the osteonecrotic, viable, and reactive zones // Clin Orthop Relat Res, 1989; (244): 60-77.
82. Miyamoto S., Minabe T., Harii K. Effect of Recipient Arterial Blood Inflow on Free Flap Survival Area // Plast Reconstr Surg, 2008; 121(2): 505-13.
83. Molia A.C., Strady C., Rouger C., Beguinot I.M., Berger J.L., Trenque T.C. Osteonecrosis in six HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy // Ann Pharmacother, 2004; 38: 2050-2054.
84. Mont M.A., Etienne G., Ragland P.S. Outcome of nonvascularized bone grafting for osteonecrosis of the femoral head // Clin Orthop Relat Res, 2003; 417: 84-92.

85. Mont M.A., Glueck C.J., Pacheco I.H., Wang P., Hungerford D.S., Petri M. Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus // *J Rheumatol*, 1997; 24: 654-62.
86. Moran S.L., Cooney W.P., Berger R.A., Bishop A.T., Shin A.Y. The use of the 4-5 extensor compartmental vascularized bone graft for the treatment of Kienbock's disease // *J Hand Surg*, 2005; 30A: 50-58.
87. Morris S.F., Taylor G.I. The time sequence of the delay phenomenon: when is a surgical delay effective? An experimental study // *Plast Reconstr Surg*, 1995; 95(3): 526-33.
88. Muller W. Über die Erweichung und Verdichtung des Os lunatum, eine typische Erkrankung des Handgelenks // *Beitr Klin Chir*, 1920;119:664.
89. Nagi O.N. Revascularisation of Diaphyseal Bone segments by Vascular bundle Implantation // *Clinical Orthopedics and Related Research*, 2005; 440: 233-241.
90. Nakamura R., Imaeda T., Suzuki K., Miura T. Sports-related Kienböck's disease // *Am J Sports Med*, 1991; 19(1): 88-91.
91. Nakamura R., Tsuge S., Watanabe K., Tsunoda K. Radial wedge osteotomy for Kienböck's disease // *J Bone Joint Surg*, 1991; 73A: 1391–1396.
92. Nakasa T., Ishida O., Sunagawa T., Nakamae A., Yokota K., Adachi N., Ochi M. Feasibility of prefabricated vascularized bone graft using the combination of FGF-2 and vascular bundle implantation within hydroxyapatite for osteointegration // *J Biomed Mater Res*, 2008; 85(4): 1090-5.
93. Ozyurek A., Leblebicioglu G., Bilgili H., Kurum B., Gedikoglu G., Atasever T., Tacal T., Doral M.N. Effects of vascular bundle implantation on autograft, fresh-frozen allograft, and xenograft incorporation in a rabbit model // *Orthopedics*, 2008; 31(2):135.
94. Paget J. On the production of some of the loose bodies in joints // *Saint Bartholomew's Hosp Rep*, 1870; 6:1-4.
95. Pedrinelli R., Dell'Omo G., Barchielli A., Berchiolli R., Melillo E., Mariani M. Fibrinogen and mortality in chronic critical limb ischaemia // *J Intern Med*, 1999; 245: 75–81.
96. Perlik P.C., Guilford W.B. Magnetic resonance imaging to assess vascularity of scaphoid nonunions // *J Hand Surg*, 1991; 16: 479-484.

97. Petrie S., Collins J., Solomonow M., Wink C., Chuinard R. Mechanoreceptors in the palmar wrist ligaments // *J Bone Joint Surg Br*, 1997; 79: 494-496.
98. Picha G.J., Levy D. Microvascular A-V shunts and the growth of autologous tissue flap in Millipore chambers // *Plast Reconst Surg*, 1991; 87: 509–517.
99. Ponten B. The fascio-cutaneous flap: its use in soft tissue defects of the lower leg // *Br J Plast Surg*, 1981; 34:215.
100. Pribaz J.J., Fine N.A. Prelamination: defining the prefabricated flap-a case report and review // *Microsurgery*, 1994; 15(9): 618-623.
101. Rickey E.C., Xuyang Zhang. Statistical analysis of correlated Relative Risks // *Journal of Data Science*, 2009; (7): 397-407.
102. Roth J.H., Urbaniak J.R., Boswik J.M. Comparison of suture ligation, bipolar cauterization, and hemoclip ligation in the management of small branching vessels in a rat model // *J Reconstr Microsurg*, 1984; 1(1):7–9.
103. Russel J. Practical essay on a certain disease of the bones termed necrosis. Edinburgh: Neill and Co., 1794.
104. Saldana M.J., Niebauer J.J., Brown R., McCarroll R., Lichtman D.M. Microsurgical revascularization of ischemic rat femoral heads // *J Hand Surg [Am]*, 1990; 15(2): 309-15.
105. Salmon J., Stanley J.K., Trail I.A. Kienböck's disease: conservative management versus radial hortening // *J Bone Joint Surg*, 2000; 82B: 820–823.
106. Salmon M, *Les Arteresde la peau*. Masson, Paris 1936.
107. Schweizer A., von Känel O., Kammer E., Meuli-Simmen C. Longterm follow-up evaluation of denervation of the wrist // *J Hand Surg*, 2006; 31A: 559–564.
108. Scultetus J. *Armamentarium chirurgicum loim auctum triginta novem tabulis*. Lugdun. Batav., Apud Cornelium Boutesteyn, Jordanum Luchtmans, 1692.
109. Sheetz K.K., Bishop A.T., Berger R.A. The arterial blood supply of the distal radius and ulna and its potential use in vascularized pedicled bone grafts // *J Hand Surg*, 1995; 20A: 902–914.
110. Simmons S.P., Tobias B., Lichtman D.M. Lunate revascularization with artery implantation and bone grafting // *J Hand Surg Am*, 2009; 34(1): 155-60.
111. Smith F.B., Lee A.J., Rumley A., Fowkes F.G., Lowe G.D. Tissue-plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor and risk of peripheral arterial disease // *Atherosclerosis*, 1995; 115 :35–43.

112. Spink M.S., Lewis G.L. Albucasis on surgery and instruments: a definitive edition of the Arabic text with English translation and commentary. London: Wellcome Institute of the History of Medicine, 1973
113. Sroujia S., Livneb E. Bone marrow stem cells and biological scaffold for bone repair in aging and disease // *Mech Age Dev*, 2005; 126: 281–287.
114. Stamm T.T. Excision of the proximal row of the carpus // *Proc R Soc Med*, 1944; 57: 74-75.
115. Stein A.H. Intra-osseous arterial transplantēs // *Clin Orthop* 1971; 75: 280-281.
116. Steinberg M.E. Osteonecrosis // *Merck Manual* online. 2008; <http://www.merckmanuals.com>.
117. Šmahel J., Meyer V.E., Schütz K. Vascular augmentation of free adipose tissue grafts // *Eur J Plast Surg*, 1990; 13: 163-168.
118. Takato T., Zuker R.M., Turley C.B. Prefabrication of skin flaps using vein grafts: an experimental study in rabbits // *Br J Plast Surg*, 1991; 44: 593–598.
119. Tambe A.D., Trail J.A., Stanley J.K. Wrist fusion versus limited carpal fusion in advanced Kienbock's disease // *Int Orthop*, 2005; 29: 355–358.
120. Tan W.T., Green C.J. The rat groin flap as an experimental model in microsurgery // *Ann Acad Med Singapore*, 1987; 16(1) :170-174.
121. Tanaka Y., Sung K.C., Tsutsumi A., Ohba S., Ueda K., Morrison W.A. Tissue engineering skin flaps: which vascular carrier, arteriovenous shunt loop or arteriovenous bundle, has more potential for angiogenesis and tissue generation? // *Plast Reconstr Surg*, 2003; 112(6): 1636-1644.
122. Tanaka Y., Tsutsumi A., Crowe D.M., Tajima S., Morrison W.A. Generation of an autologous tissue (matrix) flap by combining an arteriovenous shunt loop with artificial skin in rats: preliminary report // *Br J Plast Surg*, 2000; 53: 51–57.
123. Taylor G.I., Corlett R.J., Dhar S.C., Ashton M.W. The anatomical (angiosome) and clinical territories of cutaneous perforating arteries: development of the concept and designing safe flaps // *Plast Reconstr Surg*, 2011; 127(4): 1447-1459.
124. Taylor G.I., Miller G.D., Ham F.J. The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques // *Plast Reconstr Surg*, 1975; 55(5): 533-544.

125. Taylor G.I., Palmer J.H. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg*, 1987; 40: 113-141.
126. Tonken H.P., Zhang F., Sudekum A.E., Siko P.P., Newlin L., Partington M.T., Buncke H.J., Lineaweaver W.C. Microvascular transplant of the gastrocnemius muscle in rats // *Microsurgery*, 1993; 14(2): 120-124.
127. Urbaniak J.R., Coogan P.G., Gunneson E.B., Nunley J.A. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with free vascularized fibular grafting. A long-term followup study of one hundred and three hips // *J Bone Joint Surg Am*, 1995; 77: 681-694.
128. Urbaniak J.R., Harvey E.J. Revascularization of the femoral head in osteonecrosis // *J Am Acad Orthop Surg*, 1998; 6: 44-54.
129. Valka J., Smahel J., Novak O. Revitalization of bone transplants using vascular implants // *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 1993; 60: 167–170.
130. Van den Dungen S., Dury M., Foucher G., Marin Braun F., Loréa P. Conservative treatment versus scaphotrapeziotrapezoid arthrodesis for Kienböck's disease // A retrospective study, *Chir Main* 2006; 25: 141–145.
131. Vineberg A.M. Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery // *Can Med Assoc J*, 1946; 55:117-119.
132. Virchow R.R. *Cellular Pathology*. London, Churchill, 1860.
133. Walgenbach K.J., Gratas C., Shestak K.C., Becker D. Ischaemia-induced expression of bFGF in normal skeletal muscle: a potential paracrine mechanism for mediating angiogenesis in ischaemic skeletal muscle // *Nat Med*, 1995; 1(5): 453-459.
134. Wang L., Fan H., Zhang Z.Y., Lou A.J., Pei G.X., Jiang S., Mu T.W., Qin J.J., Chen S.Y., Jin D. Osteogenesis and angiogenesis of tissue-engineered bone constructed by prevascularized β -tricalcium phosphate scaffold and mesenchymal stem cells // *Biomaterials*, 2010; 31(36): 9452-9461.
135. Watson H.K., Guidera P.M. Aetiology of Kienböck's disease // *J Hand Surg Br*, 1997; 22(1): 5-7.
136. Wolfe S.W. *Fractures of the Carpus: Scaphoid Fractures*. pp *Hand Surgery*. 1st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

137. Woodburn K.R., Rumley A., Love J.G., Murray G.D., Lowe G.D. Influence of graft material on blood rheology and plasma biochemistry following insertion of an infrainguinal bypass graft // *Br J Surg*, 1998; 85: 351–354.
138. Woodhouse C.F. Transplantation of arteries to bone // *J Int Coll Surg*, 1963; 39B: 437-46.
139. Yang K., Chen B., Gao Y. Free transfer of forearm flaps. Report of 56 cases // *Nat Med J China*, 1981; 61:139-147
140. Yan Z.Q., Chen Y.S., Li W.J., Yang Y., Huo J.Z., Chen Z.R. Treatment of osteonecrosis of the femoral head by percutaneous decompression and autologous bone marrow mononuclear cell infusion // *Chin J Traumatol*, 2006; 9: 3-7.
141. Yoshikawa H., Tamai N., Murase T., Myoui A. Interconnected porous hydroxyapatite ceramics for bone tissue engineering // *J R Soc Interface*, 2009(6); 3: 341-348.
142. Yoshida T., Tada K., Yamamoto K., Shibata T., Shimada K., Kawai H. Aged-onset Kienböck's disease // *Arch Orthop Trauma Surg*. 1990; 109(5): 241-246.
143. Zaidenberg C., Siebert J.W., Angrigiani C. A new vascularized bone graft for scaphoid nonunion // *J Hand Surg Am*, 1991; 16(3): 474-478.
144. Zemel N.P., Stark H.H., Ashworth C.R., Rickard T.A., Anderson D.R. Treatment of selected patients with an un-united fracture of the proximal part of the scaphoid by excision of the fragment and insertion of a carved silicone-rubber spacer // *J Bone Joint Surg*, 1984; 66-A: 510-517.

9. ZINĀTNISKĀS PUBLIKĀCIJAS

1. Kapickis M., Lim A., Lahiri A., Different angiogenic behaviour of ligated saphenous and epigastric vascular bundles in avascular environment: an in-vivo experimental study // Journal of Hand Surgery (Asian), 2010; 15(1): 17-25.
2. Kapickis M., Sassu P., Thirkannad SM. Evaluation of Two types of vascular bundles for revascularization of avascular tissue // Journal of Hand Surgery (Am), J Hand Surg Am, 2009; 34(8): 1461-1466.
3. Kapickis M., Pupelis G. Failed revascularization of the avascular tissue as a result of the thrombosis of the transplanted vascular bundle // Rīgas Stradiņa Universitātes Zinātniskie raksti/ RSU Scientific papers, 2008; 23-30.

10. ZIŅOJUMI PAR DARBA REZULTĀTIEM

1. Kapickis M., Pupelis G., Lim A., Lahiri A. 23rd Scandinavian Hand Society Meeting, Gotland, Sweden. May 26, 2010. *Different angiogenic behaviour of ligated saphenous and epigastric vascular bundles in avascular environment: an in-vivo experimental study.*
2. Kapickis M., Pupelis G., Thirkannad MS., Lim A. 1st Baltic Hand Surgery Meeting. Riga, Latvia. May 24, 2010. *Evaluation of Two Types of Vascular Bundles for Revascularization of avascular Tissue.*
3. Kapickis M., Sunil TM., Sassu P. ASSH 62nd Annual Meeting in Seattle, WA on September 26 – 29, 2007. *Vascular bundles for revascularization of tissues. Are they all the same?*
4. Kapickis M., Sunil TM., Indiana/Louisville/Cincinnati Tri-State Hand Surgery Conference 2007. *Two types of vascular bundles for revascularization of tissues.*

11. PIELIKUMI

11.1. IACUC protokola galviņa

IACUC protocols apstiprināts Luisvilles Universitātes zinātnes daļā 2007. gada 24. maijā. Pilns dokuments satur 13 lpp.

Revision

FOR IACUC USE ONLY
PROPOSAL # 07033
CLASSIFICATION(S) II

UNIVERSITY OF LOUISVILLE
PROPOSAL TO USE LABORATORY ANIMALS IN RESEARCH AND TEACHING
(PLEASE TYPE)

I. ADMINISTRATION

Project Director (Individual with responsibility for the proposed study):

Name Sunil Thirkannad

University Title Assistant Clinical Professor

Department Surgery **Division** Hand and Microsurgery

University Address (Bldg./Room #) Kleinert Institute 225 Abraham Flexner Way Suite 250

Phone Number 562-0323 **E-mail** sthirkannad@cmki.org **ID** 1520107 **FAX** 562-0326

Co Director(s) Martins Kapickis, MD

Project Title (limit to 60 characters including spaces)

RATE OF THROMBOSIS OF ATRAUMATICALLY LIGATED VASCULAR BUNDLES

Funding Source Kleinert Institute

Dates of Proposed Project - From: 4/15/2007 **To:** 1/7/2008

II. PROPOSAL TYPE (See Instructions, pages i,ii, sections III,IV)

☒ (X) New Proposal

☐ () 3-Year Renewal

☐ () Modification of Previously Approved Proposal

Provide the following information (if applicable):

Current IACUC Proposal Number (If Applicable)

UofL Speedtype Number (Please include if you know) Z 2004

Date of Current IACUC Approval

III. PROPOSAL PURPOSE

☒ (X) Research

☐ () Education

☐ () Professional Education

☐ () Undergraduate Education

☐ () Graduate Education

☐ () Continuing Medical Education

RECEIVED MAY 22 2007

IACUC # _____

IV. SIGNATURES AND APPROVALS

I certify that the statements herein are true and that if protocol changes are required, I will resubmit the proposal according to instructions given for the modification of a previously approved proposal.

As Project Director,** I will conduct the proposed research according to the principles of the "NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" and will conform to federal, state, and institutional laws or guidelines concerning the care and use of animals in research, teaching, or testing.

I understand that the IACUC has concern for the ethical aspects and implications of all studies involving animals and I will cooperate with the Committee in its consideration of these issues. I also understand that the individuals listed as project participants must comply with all IACUC training and occupational health and safety requirements.

**Project Director must be a member of the University of Louisville faculty.

Signature of Project Director

Date

3/29/07

DEPARTMENTAL APPROVAL: Approval implies that the Department has reviewed and endorses the proposed research, including the use of laboratory animals.

Signature of Department Chair

Date

3/29/07

**

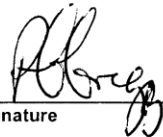
IACUC ACTIONS

Approved _____
Contingent Approval _____
Disapproved _____

CONTINGENCIES/REMARKS:

IACUC Chair Signature

Date



5/24/2007

11.2. Patologa aizpildītās tabulas paraugs

Patologanatoms par katru histoloģisko slaidu aizpildīja sekojošu tabulu:

Atraumatically ligated vascular bundles – Kapickis & Thirkannad study

Animal specimen from rat thigh

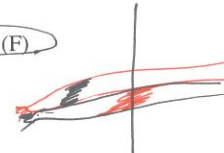
Specimen number : 3F

Type of specimen : Epigastric – (E) / ~~Femoral bundle – (F)~~

Harvested on :

Duration : 3 weeks

Impression:



Findings – YES / NO	Artery	Vein
Neovascular sprouting		
Thrombus	no	yes ✓
Adherence of thrombus	no	yes ✓
Length of thrombus (in mm)	—	
Type / organization of thrombus		organizing stasis thrombus
If no thrombus seen, what else was seen in the lumen		
Any other findings	calcifications in vessel wall new small vessel formation @ artery, vein, + nerve bundle	

.....
Name of pathologist

.....
Signature

12. IZZIŅAS UN PATEICĪBAS

Promocijas darbs veikts ar Eiropas sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu.



Paldies Singapūras Universitātes Slimnīcas mikroķirurģijas laboratorijai un tās darbiniekiem, kā arī Luisvilles Universitātes Slimnīcas Patoloģiskās Antomijas katedras darbiniekiem par sniegto tehnisko atbalstu zinātniskā darba izstrādē.