

Aort Cerrahisinde Fenitoin ile Spinal Kord Korunması

Aşkın Ender Topal*, Ayşe Yıldırım**, Özlem Pamukçu**, Gönül Ölmez***

ÖZET

Bu çalışmada aort cerrahisi sırasında spinal kord iskemisi sonucu gelişen komplikasyonlara engel olabilmek için, cerrahi sırasında inferior vena kavadan retrograd yolla fenitoin vermenin yararlılığı araştırıldı. 14 adet kangal kırması köpek üzerinde yapılan çalışmada, birinci grupta hiçbir koruyucu yöntem kullanılmadı, ikinci grupta ise inferior vena kavadan retrograd yolla fenitoin verildi ve her iki grupta da aortaya 75 dakika süreyle kros-klemp konularak spinal kord iskemisi yaratıldı. Süre sonunda operasyon sonlandırılıp deneklere Tarlov skorlaması uygulandı. 1 gün sonra aynı denekler reoperasyona alınarak spinal kordları çıkarılıp bcl-2 onkoproteini ile immünohistokimyasal çalışma yapıldı. Çalışma sonunda Tarlov skorlaması kontrol grubunda 0.28 ± 0.49 , fenitoin grubunda ise 3.71 ± 0.49 olarak tespit edildi. Bcl-2 ile boyanma sonunda kontrol grubunda korunma görünmezken, fenitoin grubunda % 90 korunma gözlemlendi.

Çalışma sonuçlarına göre inferior vena kavadan fenitoin vermenin spinal kord iskemisi üzerine koruyucu etkisi olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Fenitoin, Spinal Kord İskemisi, Aort Cerrahisi

Spinal Cord Protection with Phenitoin in Aortic Surgery

SUMMARY

In this experimental study, we examined the advantage of the retrograde phenitoin appliement through the inferior vena cava during aortic surgery to prevent the complications of spinal cord ischemia. This study was examined on 14 kangal dogs. In the first (control) group, no preventive method was used. In the second (phenitoin) group, phenitoin was delivered by retrograde way through the inferior vena cava. Aorts were cross-clamped for 75 minutes in the both groups to create spinal cord ischemia. At the end of this period, the operations were finished and Tarlov score was applied to dogs. After 1 day, the dogs were taken to reoperation and the spinal cords of the dogs were taken out to make the immunohistochemical study with bcl-2 oncoprotein. At the end of this study, Tarlov scores were established 0.28 ± 0.49 in the first group and 3.71 ± 0.49 in the second group. The immunohistochemical study with bcl-2 oncoprotein demonstrated no cell prevention in the first group and 90 % cell prevention in the second group, respectively.

According to this experimental study, phenitoin appliement through the inferior vena cava has a preventive effect on the spinal cord ischemia.

Key Words: Phenitoin Spinal Cord Ischemia, Aortic Surgery

* Diyarbakır Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi ** Dicle Üniv. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.D.

*** Dicle Üniv. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

GİRİŞ

Aort cerrahisinde spinal kord iskemisine bağlı gelişen nörolojik komplikasyonların pek çok seride gözardı edilemeyecek kadar yüksek sıklıkta görülmesi son yıllarda bu konuya olan ilgiyi artırmaktadır.

Parapleji veya paraparezi iskemi, postoperatif spinal kord ödemi ve reperfüzyon hasarlarının kombinasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (1-7). Hastalarda nörolojik defisitler anestezi etkisinin hemen bitiminde veya cerrahiden sonra geç dönemde genellikle de 1-5 gün sonra görülebilmektedir. Koruyucu yöntemlerin kullanılması ile bu komplikasyonlar tamamen yok edilememekle beraber dramatik olarak azaltılmaktadır.

Spinal kordun anatomik yapısı ve arteriyel beslenmesi ayrıntılı olarak tespit edilip cerrahi işlem sırasında spinal kordun arteriyel dolaşımı sağlanarak iskemiden korunmasına çalışıldı (8-13). Ancak torakoabdominal aort cerrahisinde ve özellikle geniş tutulumlu anevrizmalarda tek başına bu yöntemlerin başarılı olamadığı görüldü.

Bu nedenle iskemi-reperfüzyon hasarı üzerinde çalışmalar yoğunlaştırıldı. İskemi-reperfüzyonun nöronal düzeyde patofizyolojisi incelendi, karmaşık etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamakla beraber bu konuda çok yol alındı.

Son yıllarda çok popülerite kazanan ancak halen rutin uygulamaya geçilmeyen bir yöntemde vena cava inferior veya hemiazigos ven yoluyla retrograd hipotermik solüsyon verilerek iskemi süresince spinal kordun ısısının düşürülüp mümkün mertebe spinal kordun metabolizmasının minimuma çekilmesidir. (14,15) Bu yöntemin de yeterli olmaması üzerine spinal kordun iskemiyeye toleransını arttırıcı ajanlar (fenitoin vb.) denendi (16).

Bu çalışmanın amacı inferiyör vena kavadan retrograd yolla hipotermik salin solüsyonu ile birlikte fenitoin vererek ve iskemi süresini daha önce yapılmış olan az sayıdaki çalışmaların daha üzerinde tutarak, bu yöntemin spinal kord üzerindeki koruyuculuğunu araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 14 adet erişkin, ortalama 18 ± 4 kg. ağırlığında köpekler kullanıldı. Köpekler 10 mg. Diazepam ve 100 mg. ketamin intramusküler verilerek sedatize edildi. Denekler sol yana yatar pozisyonda ameliyat masasına yatırılıp bacaklarından masaya bağlandı. Sol femoral venden 22 F anjiocut yerleştirilerek damar yolu açıldı, hemen yanından femoral artere yerleştirilen 22 F anjiocut basınç monitör seti ile monitöre bağlanıp tansiyon takibine başlandı. Bu işlem sırasında arteriyel kan gazı alındı. Denekler 9.5 F entübasyon tüpü ile entübe edilip % 100 O² ile ventile edildi. Kan gazları normal sınırlarda tutulacak şekilde tidal hacim (10 ml/kg.) ve solunum sayısı (ortalama 25/dak.) ayarlandı. Anestezi aralıklı olarak verilen norcuron ve fentanyl ile sağlandı. İntravenöz yoldan 2000 Ü heparin Na verilip 5 dakika sirküle edildi. Sağ 6. interkostal aralıktan insizyon yapıp toraksa girildi. Akciğerler öne ve yukarıya doğru çekilip kalp ve büyük damarların ekspozuru sağlandı. Keskin disseksiyon ile inen aorta ve inferior vena kava proksimal segmentlerinde dönülüp her ikisi de askıya alındı. Daha sonra inferior vena kava iliyak bifürkasyon hizasında dönülüp askıya alındı.

Her biri yedi denekten oluşan iki grup çalışıldı. Deneklerde spinal kord iskemisi yaratmak için inen aortaya süperior segmentten kros-klemp konulup 75 dakika süreyle distal perfüzyon kesildi.

Grup 1 (n=7) (Kontrol grubu): Ek bir işlem yapılmadan 75 dakikanın sonunda kros-klemp kaldırıldı.

Grup 2 (n=7) (Fenitoin grubu): Inferior vena kavaya daha önce askıya alınan süperior ve inferior segmentlerinden kros-klemp konulup, inferior vena kavaya 24 F intravenöz kateter yerleştirilip, bu kateterden 4 C^o'de hipotermik salin solüsyon ile beraber 200 mg. fenitoin 1ml/kg/dak. hızı ile infüze edildi.75 dakikanın sonunda aorta ve inferior vena kavalardaki kros-klemler kaldırıldı.

Kros-klemler konulmadan önce, kros-klemp sonrası 30. dakika ve 1. saatte, kros-klemp kaldırıldıktan 30 dakika sonra kan gazları alındı. Deney sırasında arteriyel tansiyon



femoral arterden ve çıkan aortadan direkt olarak monitorize edilip kontrol altında tutuldu. Kros-klemp öncesi , kros-klempden 15 dakika, 30 dakika, 45 dakika, 60 dakika, 75 dakika sonra ve kros-klemp kaldırıldıktan 10 dakika sonraki tansiyon değerleri kaydedildi. İşlemlerin sonunda kanama kontrolleri yapıp 10 Ü heparine karşılık 1 mg. protamin verilip cilt insizyonu suture edildi. Denekler uyandırıldı ve diklofenak Na ve gereğinde diazepam ile ağrı kontrolü yapıldı.

Yirmidört saat sonra denekler fiziksel aktivitelerine göre değerlendirildi, Tarlov skorlaması uygulandı. Tarlov skorlaması ;

Grade 0: tam paralizi

Grade 1: minimal hareket

Grade 2: aktif hareket mevcut, yardım ile ayağa kalkabiliyor

Grade 3: tek başına ayağa kalkabiliyor, ama yürüyemiyor

Grade 4: zorla yürüyebiliyor

Grade 5: normal yürüyebiliyor, hatta koşabiliyor

Skorlama yapıldıktan sonra denekler tekrar operasyona alındı. Anestezi için aynı işlemler yapıldı. Sol torakotomi sonrası inen aorta ve azigos veni kanüle edilip kanüller roller pompaya bağlandı. Sol atriyal appendiks kanüle edildi ve bu kanül drenaj torbasına bağlandı. Atriyumdan deneğin vücudundaki tüm kan drenaj torbasına boşalırken aorta ve azigos venden salın solüsyon infüze edildi. Kan tamamen boşaldıktan sonra 1 lt. Formalin aortaya infüze edildi. Daha sonra spinal kord çıkarılıp formalin solüsyonunda fikse edildi.

Fikse edilen spinal kord parçaları patolojik incelemeye alınıp, bcl-2 onkoproteini ile immünohistokimyasal çalışma yapıldı.

BULGULAR

Kontrol grubunda (Grup 1) deneklerde 75 dakika boyunca normotermik iske mi uygulanıp koruyucu ek bir işlem yapılmadı. Aortik kros-klemp öncesi ve sonrası nazofarenjiyal, rektal ve intratekal ısıları ölçüldü ve işlem sırasında sistemik normotermiminin korunduğu görüldü.

Fenitoin grubunda (Grup 2) deneklere 75 dakikalık iske mi süresinde inferiyor vena kavadan retrograd yolla spinal korda 4 C° de salın solüsyon ile birlikte 200 mg. fenitoin infüze edildi. Bu grupta aortik kros-klemp sırasında sistemik vücut ısısının çok fazla

değişmediği (ortalama 0.8-0.9 C°), buna karşılık spinal kord ısısının ortalama 4.5 C° düştüğü görüldü. Sonuç olarak sistemik normotermi korunurken, spinal kordun soğutulduğu gözlemlendi.

Gerek nazofarenjiyal, gerek rektal ve gerekse de intratekal ısı ölçümlerinde kontrol grubu ile fenitoin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık oluştu (p = 0,001).

Her iki grubun aortik kros-klemp konulmadan önceki ve kros-klemp sonundaki ortalama nazofarenjiyal, rektal ve intratekal ısıları Tablo 1’de şematize edilmiştir.

Tablo – 1. Nazofarenjiyal, rektal ve intratekal vücut ısıları (ort ± sd).

	Nazofarenjiyal ısı (C°)		Rektal ısı (C°)		İntratekal ısı (C°)	
	Klemp öncesi	Klemp sonu	Klemp öncesi	Klemp sonu	Klemp öncesi	Klemp sonu
Kontrol	35.4±0.3	35.1±0.2	36.4±0.2	35.7±0.1	37.4±0.2	36.7±0.2
Fenitoin	35.6±0.2	34.8±0.2	36.5±0.2	35.4±0.2	37.7±0.2	33.2±0.1

Deney sırasında aortik kros-klempin proksimalinden tansiyon takipleri yapıp kros-klemp öncesi, klemp konulduktan 15 dakika, 30 dakika, 45 dakika, 60 dakika, 75 dakika ve kros-klemp kaldırıldıktan 10 dakika sonraki tansiyon değerleri kaydedilmişti. Gruplar arasında deney sırasında tansiyon değerlerinde rakamsal değer olarak belirgin, ancak istatistiki olarak anlamsız bir farklılık ortaya çıktı.

Kros-klemp öncesi, kros-klemp konulduktan 30 dakika, 60 dakika sonra ve kros-klemp kaldırıldıktan 15 dakika sonra femoral arter ve kros-klempin proksimalinde aortadan kan gazları bakılarak pH, pO², pCO² ve HCO³⁻ değerleri her iki grupta da kontrol edildi.

Gruplar arasında aortadan alınan kan gazlarında pH değerleri anlamlı (p=0,002), femoral arterden alınan kan gazlarındaysa pH değerleri daha da belirgin bir farklılık gösterdi (p=0,001) . (Tablo 2).

Tablo – 2. Femoral arter ve aortadan alınan kan gazlarının pH değerleri.

	Kontrol		Fenitoin	
	Femoral	Aorta	Femoral	Aorta
Kros öncesi	7.39	7.39	7.40	7.40
30 dakika	7.20	7.33	7.34	7.39
60 dakika	7.15	7.31	7.32	7.39
Kros sonrası	7.25	7.25	7.37	7.37

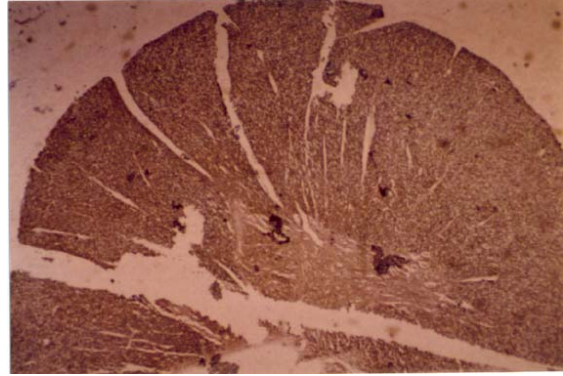
Bütün hayvanlar deneysel çalışmayı tolere ettiler ve operasyondan sonra 24 saat yaşadılar. yirmidört saatin sonunda deneklere nörolojik inceleme için Tarlov skorlaması yapıldı. Kontrol grubunda Tarlov skoru 0.28 ± 0.49 idi, yani bu gruptaki deneklerin bir kısmında (5 denek) tam paralizi, geri kalanında (2 denek) ise minimal hareket mevcuttu. Fenitoin grubunda ise Tarlov skoru 3.71 ± 0.49 idi, bu grupta 2 denek kendi başına ayağa kalktı ancak yürüyemedi, 5 denek ise zorla yürüyebildi. Tarlov skorlamasına göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık ($p = 0,001$) mevcuttu.

Deneklerden alınan spinal kord örneklerinin patolojik incelemesinde Hematoksilen-Eozin ile boyanan preparatların tümünde yaygın ödem tespit edildi (Resim 1).



Resim 1.

İkinci aşamada bcl-2 onkoproteini ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada kontrol grubunda hücre korunması görülmezken (Resim 2), fenitoin grubunda % 90 hücre korunması (Resim 3) gözlemlendi ($p = 0,001$).



Resim 2.



Resim 3.

TARTIŞMA

Özellikle torakoabdominal aort cerrahisi sonrası spinal kord iskemisine bağlı ortaya çıkan nörolojik defisitler, vasküler cerrahinin gösterdiği gelişmelere rağmen, halen büyük bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu amaçla pek çok koruyucu strateji geliştirildi, genel olarak bu stratejileri üç ana başlıkta toplamak mümkündür :

- 1) Spinal kordun kan akımının cerrahi sırasında devam ettirilmesi
- 2) Spinal kordun iskemiyeye toleransının artırılması
- 3) Reperfüzyon hasarının azaltılması

Cerrahi sırasında spinal kordun arteriyel beslenmesini idame ettirebilmek için distal aortik perfüzyon, intratekal vazodilatör ajan kullanımı, interkostal ve lomber arterlerin reimplantasyonu ve BOS basıncının azaltılması için serebrospinal sıvının boşaltılması gibi yöntemler rutin kullanım alanı bulmalarına rağmen, spinal kord üzerinde istenen

koruyuculuğu sağlayamamaktadırlar (8-13, 17-29).

Tek başına yukarıdaki yöntemler kullanıldığında, iskemi süresinin kısa tutulması halen hayati önemini korumaktadır. Zorunlu olarak iskemi süresinin uzadığı, özellikle kritik olan 30 dakikayı aştığı durumlarda farklı stratejilerin kullanılması gereği doğmaktadır.

Reperfüzyon hasarının giderilmesi için yapılan çalışmaların devam edeceği kesindir, bununla birlikte spinal kord iskemiye karşı daha tolerabl kılacak yöntemler üzerinde de durulması gerekmektedir. Hipotermi, anestezi ajanlar, kortikosteroidler, kalsiyum kanal blokörleri, uyarıcı aminoasit antagonistleri ve preconditioning (önceden hazırlanma) bu başlık altında toplanırlar (16, 30-44).

Spinal kordun iskemiye karşı toleransını artırmak için hipotermi nöroprotektif etkisi geniş bir çalışma alanı yarattı. Hipotermi nöroprotektif etkisinin dokunun metabolizmasını düşürüp oksijen ihtiyacını azaltmasına sekonder olduğu bilinmesine rağmen, hipotermi membran stabilizasyonu ve uyarıcı aminoasit salınımını azaltıcı etkileri olduğu da gösterildi (16,30). Son yıllarda çalışmalar inferiyor vena kavadan retrograd yolla hipotermik solüsyon verilmesi üzerine yoğunlaşmaktadır (1,2,16,37). Nörolojik defisit gelişimi açısından daha önceki çalışmalara göre daha iyi sonuçlar vermekle birlikte, diğer çalışmalarda ortaya çıkan sistemik komplikasyonların görülmemesi de bu yöntemin üstün bir yanı olarak göze çarpmaktadır.

Bu çalışmada ikinci grupta hipotermi eşliğinde inferiyor vena kavadan retrograd yolla fenitoin verildi. Fenitoin sodyum kanal blokördür ve hücre içine Na^+ girişini engeller. Na^+ hücre depolarizasyonuna yol açarak Ca^{++}

kanallarının açılmasına ve hücre içine Ca^{++} girişine neden olur. Ca^{++} a bağlı olarak glutamat salınır. Spinal kord iskemi-reperfüzyon hasarının gelişiminde Ca^{++} ve glutamatın çok önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir (45-50). Ayrıca fenitoinin lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etkisi de bilinmektedir. Bu çalışmada hiç bir koruyucu strateji uygulanmayan kontrol grubunda Tarlov skoru 0.28 ± 0.49 , fenitoin kullanılan grupta ise Tarlov skoru 3.71 ± 0.49 olarak bulundu. Bu skor kontrol grubuna oranla anlamlı bir şekilde yüksektir ($p = 0,001$). Yinede Gangemi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, fenitoin kullanılan grupta Tarlov skoru 4.22 ± 0.55 idi, ancak bu çalışmada kros-klemp süresi 45 dakika tutulmuştu (16). Tarlov skorundaki bu farklılık iskemi süresinin uzun tutulmasından kaynaklanabilir.

Aynı şekilde bcl-2 onkoproteini ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada da kontrol grubunda hücre korunması görülmezken, fenitoin verilen grupta % 90 korunma görülmesi istatistiki olarak anlamlıdır ($p = 0,001$).

Bu sonuçlara dayanarak 75 dakika gibi uzun bir iskemi süresine rağmen fenitoin kullanımının yüksek oranda nöroprotektif etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Uzun bir süre iskemiye karşı spinal kordun toleransını artırmak, özellikle spinal kordun arteriyel beslenmesinin bozulması nedeniyle postoperatif dönemde ortaya çıkan iskemi ve buna bağlı gelişen nörolojik defisitlerin engellenebilmesi için, kritik interkostal arterlerin reimplantasyonuna imkan sağlar. Bu sayede gerek intraoperatif gerekse postoperatif dönemde spinal kord iskemisine bağlı gelişen nörolojik komplikasyonlar engellenebilir veya en azından minimize edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Svensson LG, Crawford ES. Pathophysiology of aortic crossclamping and influence of spinal cord anatomy. In: Svensson LG, Crawford ES, eds. Cardiovascular and vascular disease of the aorta. USA, WB Saunders Company, 1997:226-47.

Svensson LG, Crawford ES. Aortic dissection and aneurysm surgery: Clinical observations, experimental investigations, and statistical analyses. Current Problems in

Surgery. 1992;Part-1:819-89.

3. With Jianping S. Ischemia, reperfusion, and no-reflow phenomenon. In: Svensson L. G, Crawford ES, eds. Cardiovascular and vascular disease of the aorta. USA, WB Saunders Company. 1997:194-218.

4. Grace PA. Ischemia-reperfusion injury. British Journal of Surgery, 1994;81:637-47.

5. Braughler JM, Hall ED. Central nervous system trauma and stroke. Biochemical



considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med*, 1989; 6:289-301.

6. Jacobs TP, Kempinski O, Mc Kinley D, et al. Blood flow and vascular permeability during motor dysfunction in a rabbit model of spinal cord ischemia. *Stroke*, 1992; 23:367-73.

7. Moore WM Jr, Hollier LH. The influence of the severity of spinal cord ischemia in the etiology of delayed-onset paraplegia. *Annals of Surgery*, 1991; 213:427-31.

8. Nicholas TK. Spinal cord ischemic injury: Is it preventable? *Seminars in Thoracic Cardiovascular Surgery*, 1991; 3:323-8.

9. Duhaylongsod FG, Glower DD, Wolfe WG. Acute traumatic aortic aneurysm: the Duke experience from 1970 to 1990. *J Vasc Surg*, 1992; 15:331-43.

10. Hilgenberg AD, Logan DL, Akins CW, et al. Blunt injuries of the thoracic aorta. *Ann Thorac Surg*, 1992; 53:233-9.

11. Svensson LG, Patel V, Robinson MF, et al. Influence of preservation or perfusion of intraoperatively identified spinal cord blood supply on spinal motor evoked potentials and paraplegia after aortic surgery. *Journal of Vascular Surgery*, 1991; 13:355-65.

12. Svensson LG, Klepp P, Hinder RA. Spinal cord anatomy of the baboon: comparison with man and implications of spinal cord blood flow during aortic cross-clamping. *S Afr J Surg*, 1986;24:32-4.

13. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *Journal of Vascular Surgery*, 1993; 17:357-70.

14. Follis F, Dragan R, Blisard KS, Hartshorn M, et al. Retrograde perfusion of the spinal cord during aortic crossclamping. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1999.

15. Parrino PE, Kron IL, Ross SD, Shockey KS, et al. Spinal cord protection during aortic crossclamping using retrograde venous perfusion. *Ann Thorac Surg*, 1999; 67:1589-95.

16. Gangemi JJ, Kern JA, Ross SD, et al. Retrograde perfusion with a sodium channel antagonist provides ischemic spinal cord protection. *Ann Thorac Surg*, 2000; 69:1744-9.

17. Svensson LG, Von Ritter CM, Groeneveld HT, et al. Crossclamping of the thoracic aorta: influence of aortic shunts, laminectomy, papaverine, calcium channel blocker, allopurinol, and superoxide dismutase on spinal cord blood flow and paraplegia in baboons. *Ann Surg*, 1986; 206:38-47.

18. Sun J, Hirsh D, Svensson G. Spinal cord protection by papaverine and intrathecal cooling during aortic crossclamping. *J Cardiovascular Surgery*, 1998; 39:839-42.

19. Farid C, Joel L, Mary JD, et al. Spinal cord protection during surgical procedures on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Chest*, 1996; 109:799-809.

20. Maughan RE, Mohan C, Nathan IC, et al: Intrathecal perfusion of an oxygenated perfluorocarbon prevents paraplegia after aortic occlusion. *Ann Thorac Surg*, 1992; 54:815-25.

21. Heinemann MK, Brassel F, Herzog T, et al. The role of spinal angiography in operations on the thoracic aorta: Myth or reality? *Ann Thorac Surg*, 1998; 65:346-51.

22. Koshino T, Murakami G, Morishita K, et al. Does the Adamkiewicz artery originate from the larger segmental arteries? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999; 117:898-905.

23. Svensson LG, Hess KR, Coselli JS, et al: A prospective study of respiratory failure after high-risk surgery on the thoracoabdominal aorta. *Journal of Vascular Surgery*, 1991; 14:271-82.

24. Hollier LH, Moore WM. Avoidance of renal and neurologic complications following thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Acta Chir Scand, Supp*, 1990; 555:129-35.

25. Haan P, Kalkman CJ, Meylaerts SAG, et al. Development of spinal cord ischemia after clamping of noncritical segmental arteries in the pig. *Ann Thorac Surg*, 1999;68:1278-84.



26. Griep RB, Ergin MA, Galla JD, et al. Looking for the artery of Adamkiewicz: a guest to minimize paraplegia after operations for aneurysms of the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 112:1202-13.
27. Blaisdell FW, Cooley DA. The mechanism of paraplegia after temporary thoracic aortic occlusion and its relationship to spinal fluid pressure. *Surgery*, 1962; 51:351-5.
28. McCullough JL, Hollier LH, Nugent M. Paraplegia after thoracic aortic occlusion: influence of cerebrospinal fluid drainage. *J Vasc Surg*, 1988; 7:153-60.
29. Crawford ES, Svensson LG, Hess KR, et al. A prospective randomized study of cerebrospinal fluid drainage to prevent paraplegia after high-risk surgery on the thoracoabdominal aorta. *J Vasc Surg* 1990; 13:36-46.
30. Rokkas CK, Kouchoukos NT. Profound hypothermia for spinal cord protection in operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; 10:57-60.
31. Robertazzi RR, Cunningham JN. Intraoperative adjuncts of spinal cord protection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; 10:29-34.
32. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, et al. Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 1993;78:468-76.
33. Frank SM, Parker SD, Rock P, et al. Moderate hypothermia, with partial bypass and segmental sequential repair for thoracoabdominal aneurysm. *J Vasc Surg*, 1994; 19:687-97.
34. Berguer R, Porto J, Fedoronko B, Dragovic L. Selective deep hypothermia of the spinal cord prevents paraplegia after aortic cross-clamping in the dog model. *J Vasc Surg*, 1992; 15:62-72.
35. Maughan RE, Mohan C, Nathan IM, et al. Intrathecal perfusion of an oxygenated perfluorocarbon prevents paraplegia after aortic occlusion. *Ann Thorac Surg*, 1992; 54:818-25.
36. Cambria RP, Davison JK. Regional hypothermia for prevention of spinal cord ischemic complications after thoracoabdominal aortic surgery: experience with epidural cooling. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; 10:61-5.
37. Ross SD, Kern JA, Gangemi JJ, Laurent CR, et al. Hypothermic retrograde venous perfusion with adenosine cool the spinal cord and reduces the risk of paraplegia after thoracic aortic clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 119:588-95.
38. Breckwoldt WL, Gwnco CM, Connolly RJ, et al. Spinal cord protection during aortic occlusion: efficacy of intrathecal tetracaine. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:959-63.
39. Fowl RJ, Patterson RB, Gewirtz RJ, et al. Protection against postischemic spinal cord injury using a new 21-aminosteroid. *Journal of Surg Res*, 1990; 48:597-600.
40. Schittek A, Bennink GB, Cooley DA, Langford LA. Spinal cord protection with intravenous nimodipine: a functional and morphologic evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 104:1100-5.
41. Lyden PD, Zivin JA, Kochhar A, Mazzarella V. Effects of calcium channel blockers on neurologic outcome after focal ischemia in rabbits. *Stroke*, 1988; 19:1020-6.
42. Tobinaga S. Spinal cord protection: effect of N-methyl D-aspartate receptor antagonist MK-801 for spinal cord ischemia in a rabbit model. *J Kurume Med*, 2000;47:45-53.
43. Madden KP, Clark WM, Kochhar A, Zivin JA. Efficacy of LY233053, a competitive glutamate antagonist, in experimental central nervous ischemia. *J Neurosurg*, 1992; 76:106-10.
44. Matsuyama K, Chiba Y, Ihaya A, et al. Effects of spinal cord preconditioning on paraplegia during cross-clamping of the thoracic aorta. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:1315-20.
45. Rokkas CK, Helfrich LR, Lobner DC, et al. Dextrophan inhibits the release of excitatory amino acids during spinal cord ischemia. *Ann Thorac Surg*, 1994; 58:312-20.
46. Simpson RK, Robertson CS, Goodman JC. Spinal cord ischemia induced elevation of amino-acids: extracellular measurement with microdialysis. *Neurochem Res*, 1990;59:635-9.

47. Kanthan R, Shuaib A. Clinical evaluation of extracellular amino acids in severe head trauma by intracerebral in vivo microdialysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59:326-7.

48. Brock MV, Redmond JM, Ishiwa S, et al. Clinical markers in CSF for determining neurologic deficits after thoracoabdominal aortic aneurysm repairs. *Ann Thorac Surg*, 1997; 64:999-1003.

49. Budai D, Wilcox GL, Larson AA. Enhancement of NMDA-evoked neuronal activity by glycine in the rat spinal cord in vivo. *Neurosci Lett*, 1992;135:265-8.

50. Redmond JM, Zehr KJ, Blue ME, et al. AMPA glutamate receptor antagonism reduces neurologic injury after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*, 1995; 59:579-84.

