

Pré-condicionamento Isquêmico e Monitorização da Função Medular na Abordagem da Aorta Torácica Descendente

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

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

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP e Universidade de São Paulo – USP - São Paulo, SP

Resumo

Objetivos: Avaliar a eficácia do pré-condicionamento isquêmico (PI) agudo, guiado por potenciais evocados somatossensoriais (PESS), como método de proteção medular em cães e analisar o valor dos PESS na monitorização da função medular.

Métodos: Foram utilizados 28 cães submetidos à isquemia medular obtida pelo pinçamento da aorta torácica descendente. No grupo C45, o tempo de oclusão aórtica foi de 45 min (n = 7); no grupo PI45, os cães foram submetidos ao PI antes do pinçamento aórtico por 45 min (n = 7). No grupo C60, os cães foram submetidos a 60 min de oclusão aórtica (n = 7) e no grupo PI60, os cães foram submetidos ao PI, seguido pelo pinçamento aórtico por 60 min. Os ciclos de PI foram determinados pelas alterações dos PESS.

Resultados: Os índices de Tarlov dos grupos pré-condicionados foram significativamente melhores que os dos grupos de controle (p = 0,005). Observou-se paraplegia em três cães do C45 e em seis do C60, enquanto todos os cães do PI45 permaneceram neurologicamente normais, assim como quatro do grupo PI60. Houve correlação entre o tempo de recuperação dos PESS após a reperfusão aórtica e o estado neurológico pós-operatório (p = 0,011), com sensibilidade e especificidade de 0,75 e 0,83, respectivamente.

Conclusão: O PI agudo repetitivo, baseado na monitorização do PESS, induziu proteção à isquemia medular causada pelo pinçamento aórtico prolongado. A monitorização do PESS parece ser um bom método de detecção precoce do comprometimento isquêmico medular.

Palavras-chave: Pré-condicionamento isquêmico, medula espinhal, aneurisma aórtico, potencial evocado.

Summary

Objectives: To evaluate the effectiveness of acute ischemic preconditioning (IP), based on somatosensory evoked potentials (SSEP) monitoring, as a method of spinal cord protection and to assess SSEP importance in spinal cord neuromonitoring.

Methods: Twenty-eight dogs were submitted to spinal cord ischemic injury attained by descending thoracic aorta cross-clamping. In the C45 group, the aortic cross-clamping time was 45 min (n=7); in the IP45 group, the dogs were submitted to IP before the aortic cross-clamping for 45 min (n=7). In the C60 group, the dogs were submitted to 60 min of aortic cross-clamping (n=7), as in the IP60 group that was previously submitted to IP. The IP cycles were determined based on SSEP changes.

Results: Tarlov scores of the IP groups were significantly better than those of the controls (p = 0.005). Paraplegia was observed in 3 dogs from C45 and in 6 from C60 group, although all dogs from IP45 group were neurologically normal, as 4 dogs from IP60. There was a significant correlation between SSEP recovery time until one hour of aortic reperfusion and the neurological status (p = 0.011), showing sensitivity of 75% and specificity of 83%.

Conclusion: Repetitive acute IP based on SSEP is a protection factor during spinal cord ischemia, decreasing paraplegia incidence. SSEP monitoring seems to be a good neurological injury assessment method during surgical procedures that involve spinal cord ischemia.

Key words: Ischemic preconditioning; spinal cord; aortic aneurysm; evoked potencial.

Introdução

A paraplegia é uma grave complicação da abordagem cirúrgica dos aneurismas de aorta torácica descendente, sendo

na maioria das vezes um déficit irreversível, decorrente de sofrimento isquêmico medular durante o processo de correção do aneurisma¹. Os principais fatores de risco associados à paraplegia são aqueles relacionados à anatomia individual do paciente, aos cuidados anestésicos necessários durante o procedimento e à técnica cirúrgica adotada.

A alta sensibilidade dos potenciais evocados à interrupção da perfusão da medula permitiu que o seu registro se tornasse

Correspondência: Luiz Felipe Pinho Moreira •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo, SP

E-mail: lfelipe@cardiol.br

Artigo recebido em 27/04/06; revisado recebido em 01/06/06;

aceito em 01/06/06.

uma modalidade efetiva de avaliação rápida da perfusão aórtica distal e da viabilidade da medula durante a correção cirúrgica dos aneurismas da aorta^{2,3}. Mudanças observadas nesses potenciais, que possam sugerir isquemia medular, permitem uma intervenção instantânea do cirurgião para tentar corrigir os fatores responsáveis pela sua ocorrência^{2,4-6}.

Paralelamente, diversas manobras têm sido propostas para tentar minimizar o risco de isquemia medular durante a correção dos aneurismas da aorta torácica e abdominal apresentando, no entanto, resultados controversos. Essas manobras incluem intervenções farmacológicas^{7,8,9}, redução do tempo de pinçamento aórtico¹⁰, redução da distância entre as pinças vasculares¹⁰, manutenção da pressão arterial sistêmica em níveis mais elevados¹⁰, hipotermia sistêmica¹¹ ou regional¹², hipertermia sistêmica^{13,14}, reimplante de artérias intercostais e lombares^{9,15}, drenagem líquórica^{9,15,16} e perfusão da aorta distal ao último pinçamento^{1,9}.

A partir da descrição dos efeitos benéficos do pré-condicionamento isquêmico (PI) em relação ao miocárdio¹⁷, vários autores têm estudado a influência desse procedimento sobre outros órgãos e sistemas¹⁸. Estudos mostram aparente eficácia do PI na proteção da isquemia medular, sendo esse benefício obtido principalmente quando o procedimento é realizado 1 ou 2 dias antes de uma agressão isquêmica prolongada¹⁹⁻²¹. Por outro lado, o PI agudo da medula espinhal, potencialmente mais viável de ser incorporado à prática clínica, tem revelado resultados controversos²²⁻²⁶, principalmente em decorrência de uma falta de controle adequado dos tempos de isquemia e reperfusão, necessários para a sua obtenção.

Este trabalho tem como objetivos avaliar a influência da monitorização do potencial evocado somatossensorial (PESS) na utilização do PI imediato como método de proteção medular em cães e o emprego deste método de monitorização na detecção precoce do comprometimento isquêmico medular decorrente do pinçamento aórtico prolongado.

Métodos

Foram utilizados no estudo 28 cães mestiços, pesando entre 15 e 25 kg, machos e fêmeas, oriundos do Centro de Controle de Zoonoses da Cidade de São Paulo. Os experimentos foram realizados de acordo com o *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D. C. 1996)* e com os princípios éticos de experimentação animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Os animais foram divididos em quatro grupos, com o objetivo de se comparar os efeitos do PI em diferentes tempos de indução de isquemia medular:

- Grupo I – Controle I (C45): pinçamento da aorta durante 45 minutos.
- Grupo II – Pré-condicionamento I (PI45): Três ciclos de PI, seguidos por 45 minutos de oclusão aórtica.
- Grupo III – Controle II (C60): pinçamento aórtico por 60 minutos.
- Grupo IV – Pré-condicionamento II (PI60): Três ciclos de PI, seguidos por 60 minutos de oclusão aórtica.

Uma hora antes de cada experimento, foram colocados, com auxílio de anestesia geral, eletrodos de estimulação no nervo tibial posterior direito e eletrodos de registro no espaço epidural, entre T12 e L1. Esses eletrodos foram utilizados na determinação dos PESS, antes, durante e depois da indução de isquemia medular pelo pinçamento da aorta torácica descendente.

Os cães foram submetidos à anestesia geral com pentobarbital sódico, por via endovenosa, na dose de 30 mg/kg. Foram submetidos à intubação orotraqueal e ventilados em aparelho com pressão controlada, mantendo um volume de 12 ml/kg e uma frequência respiratória ótima para manter a pressão de dióxido de carbono entre 35 e 45 mmHg e saturação de oxigênio de 100%.

A temperatura corporal dos animais foi monitorizada por termômetro retal, sendo também realizado o registro contínuo do eletrocardiograma. A pressão arterial média (PAM) foi monitorizada de forma invasiva, através de dois cateteres introduzidos na artéria carótida direita (PAM proximal) e em uma das artérias femorais (PAM distal).

Realizou-se toracotomia pósterio-lateral esquerda no quarto espaço intercostal para abordagem da aorta torácica descendente. Após heparinização sistêmica na dose de 100 U/kg, foi induzida isquemia medular com o pinçamento da aorta torácica descendente, obtido pela colocação de uma pinça vascular 1 cm abaixo da emergência da artéria subclávia esquerda.

O PI foi realizado com base nas alterações dos PESS. Quando se constatou uma diminuição $\geq 40\%$ na amplitude do PESS (tempo de isquemia) após o pinçamento aórtico inicial, a pinça foi removida até que o PESS voltasse a ter a mesma amplitude inicial de N1 (tempo de reperfusão). Procedeu-se, a seguir, à repetição de mais dois ciclos de PI, com os mesmos tempos de isquemia e de reperfusão determinados no primeiro ciclo. Após o PI, os cães foram submetidos ao pinçamento aórtico prolongado pelos períodos estabelecidos de acordo com o seu grupo de estudo.

Após a indução de isquemia medular pelo pinçamento aórtico prolongado, realizou-se avaliação do tempo de recuperação do PESS. Considerou-se recuperado o potencial que, em até uma hora após a reperfusão do segmento aórtico, apresentou pelo menos 90% da amplitude do PESS observado antes da isquemia.

Os animais foram observados por um período de 72 horas após a indução da isquemia medular, sendo submetidos à avaliação da recuperação sensitivo-motora das patas posteriores e cauda, segundo o método de Tarlov:

- 0: Paralisia espástica das patas posteriores.
- 1: Tônus perceptível nas patas posteriores.
- 2: Movimentos nas patas posteriores, mas o cão não consegue sentar e está instável estaticamente.
- 3: Capacidade de manter-se em pé e sentar, porém com dificuldade.
- 4: Recuperação motora completa.

Os animais foram classificados conforme o índice neurológico resultante: os animais com escore neurológico 0 e 1 foram considerados paraplégicos, aqueles com 2 ou

Artigo Original

3 foram considerados paraparéticos e aqueles com índice 4 foram considerados normais.

Os dados fisiológicos foram apresentados como média \pm desvio-padrão. Os resultados neurológicos e os tempos de recuperação do PESS foram expressos como mediana e percentis. As diferenças gerais entre os grupos, quando consideradas as variáveis fisiológicas, foram analisadas pela análise de variância de um fator, seguida do teste t de Bonferroni. As diferenças dos resultados neurológicos e dos tempos de recuperação dos PESS entre os grupos foram analisadas utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis e a análise de variância não paramétrica de Friedman, complementados pelo teste de Dunn. O teste de correlação de Spearman foi utilizado para analisar a existência de correlação entre os tempos de recuperação do PESS e o resultado neurológico. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado significativo, tendo sido empregados os programas SPSS para Windows, versão 13.0 (SPSS Inc, Chicago, Estados Unidos) e Graphpad Prism 4.2 (Graphpad Inc., Estados Unidos).

Resultados

Não houve diferença significativa entre os quatro grupos estudados em relação ao peso, temperatura retal, hemoglobina, hematócrito e análise gasométrica durante os experimentos. Também não ocorreram diferenças significativas em relação à pressão arterial média proximal e distal antes, durante e após o pinçamento aórtico.

Durante os períodos de PI, os tempos de indução isquêmica baseados nas alterações dos PESS foram semelhantes entre os dois grupos. Os tempos médios de queda de N1, em minutos, para um valor $\leq 60\%$ do valor original, foram de $2,6 \pm 0,5$ e de $4,4 \pm 2,4$ para os grupos PI45 e PI60, respectivamente. Os tempos médios de recuperação de N1, em minutos, após a reperusão durante o PI foram de $7,5 \pm 1,6$ e de $5,6 \pm 2,6$ para os grupos PI45 e PI60, respectivamente.

Os resultados da avaliação neurológica realizada 72 horas após o procedimento são apresentados na tabela 1. Observou-se paraplegia em três cães do grupo C45 (índice de Tarlov = 0), paraparesia em um cão (Tarlov = 3) e três cães apresentaram uma evolução normal nesse grupo. No grupo PI45, os sete cães tiveram completa recuperação neurológica (índice de Tarlov = 4). No grupo C60, seis cães ficaram paraplégicos e 1 cão ficou paraparético (índice de Tarlov = 2). No grupo PI60, dois cães apresentaram índice de Tarlov

Tabela 1 – Número de animais classificados quanto ao índice de Tarlov após 72 horas do pinçamento aórtico (Análise não paramétrica de Friedman: $p = 0,0015$ para tempo de isquemia e $p = 0,0051$ para presença de pré-condicionamento isquêmico - PI)

	C45	PI45	C60	PI60
Tarlov 0	3	0	6	2
Tarlov 1	0	0	0	1
Tarlov 2	0	0	1	0
Tarlov 3	1	0	0	0
Tarlov 4	3	7	0	4

= 0 e um cão apresentou Tarlov = 1, sendo considerados paraplégicos. Quatro cães apresentaram índice de Tarlov = 4, sendo considerados normais. A análise estatística mostrou a existência de influência significativa do tempo de isquemia medular em relação à ocorrência de paraplegia ($p = 0,0015$). Paralelamente, os resultados observados nos grupos submetidos ao PI demonstram a influência significativa deste fator na prevenção da ocorrência de déficits neurológicos ($p = 0,0051$).

O gráfico 1 mostra que a maioria dos animais dos dois grupos de controle não apresentou recuperação de pelo menos 90% da amplitude do PESS, em até uma hora após a reperusão aórtica. Por outro lado, todos os cães do grupo PI45 e a maioria dos cães do grupo PI60 apresentaram normalização desse parâmetro no período estudado ($p = 0,033$). De maneira geral, os cães que recuperaram o PESS em até uma hora de reperusão após a lesão isquêmica crítica, tiveram menos déficits neurológicos pós-operatórios. Por outro lado, os cães que não recuperaram o PESS em até uma hora de reperusão, tiveram maior chance de apresentar déficits neurológicos 72 horas após a cirurgia (gráf. 2). A correlação

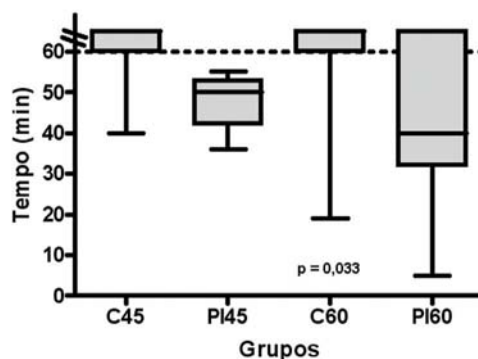


Gráfico 1 - Tempo de recuperação do potencial evocado somatossensorial em cada um dos grupos estudados. Valores apresentados em medianas e quartis, valor de p obtido pelo teste de Kruskal-Wallis. C = Controle; PI = Pré-condicionamento.

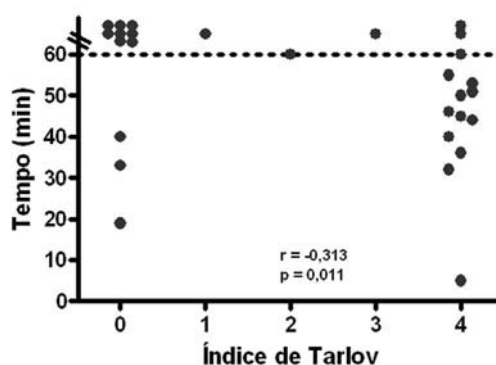


Gráfico 2 - Relação entre a recuperação do potencial evocado somatossensorial em até uma hora de reperusão pós-isquemia crítica com o índice na Escala de Tarlov. Valores obtidos pelo teste de correlação de Spearman.

entre o tempo de recuperação do PESS e o estado neurológico pós-operatório foi significativa do ponto de vista estatístico, de acordo com o teste de Spearman, que mostrou um índice de correlação $r = -0,313$ (intervalo de confiança IC 95% $-0,621$ a $-0,079$) e valor de $p = 0,011$.

A ausência de recuperação completa do PESS após reperfusão de 60 minutos nos quatro grupos estudados mostrou sensibilidade de 0,75 (IC 95% 0,48 a 0,93) e especificidade de 0,83 (IC 95% 0,52 a 0,98) em prever a ocorrência de déficit neurológico (Tarlov ≤ 3). O valor preditivo positivo deste teste foi de 0,86 (IC 95% 0,57 a 0,98) e o valor preditivo negativo foi de 0,71 (IC 95% 0,42 a 0,92).

Discussão

O estudo aqui apresentado mostra que o PI imediato da medula espinhal é responsável pelo aumento da tolerância à isquemia, quando os tempos de isquemia e de reperfusão empregados são baseados na monitorização da função medular. Trata-se de um importante passo para adicionar o PI imediato como uma estratégia neuroprotetora em cirurgias de aorta torácica e abdominal, bem como em cirurgias medulares que envolvam algum grau de isquemia.

O PI é um processo onde um estresse isquêmico subletal aumenta a tolerância do tecido ao subsequente insulto isquêmico. Esse processo envolve mecanismos protetores celulares, que incluem uma fase de proteção precoce e outra tardia¹⁸. Embora alguns autores tenham demonstrado previamente a proteção tardia do PI^{19-22,27}, os efeitos agudos do PI imediato têm sido controversos. Alguns estudos têm mostrado impacto significativo de períodos prévios de indução isquêmica, alguns minutos antes de oclusão prolongada da aorta, na prevenção de lesão medular^{24,26}. Entretanto, outros autores falharam ao demonstrar o mesmo efeito com o uso de períodos isquêmicos e intervalos mais curtos em animais da mesma espécie^{23,25}.

Na indução do PI, a determinação da duração ideal dos tempos de isquemia e de reperfusão é um dos principais fatores relacionados ao sucesso desse procedimento. No caso da medula espinhal, como o fluxo sanguíneo residual pode variar entre diferentes espécies animais e individualmente dentro das mesmas²⁸, torna-se necessária a adequada monitorização da função medular e de sua viabilidade, tanto durante os períodos de isquemia quanto durante os de reperfusão.

A determinação dos PESS provê informações diagnósticas importantes a respeito do estado funcional da medula espinhal³. Variações da amplitude e latência da primeira onda positiva do PESS (N1), em comparação com os valores basais, são decisivos para o diagnóstico de insulto isquêmico na medula espinhal. A deterioração da amplitude de N1 é indicativa de diminuição na condução nervosa das colunas sensoriais posteriores e laterais, indicando que a perfusão medular está comprometida^{3,10}. Durante o processo de isquemia, também podemos observar a deterioração progressiva das demais ondas do PESS, as quais reaparecem em ordem reversa após a reperfusão²⁹. De acordo com a anatomia vascular medular, diferentes tipos de respostas de PESS podem ser identificados e utilizados para indicar a necessidade de medidas profiláticas

para minimizar a isquemia da medula espinhal³.

Sabe-se que tanto a monitorização do PESS quanto do potencial evocado motor podem revelar resultados falso-negativos, ou seja, as respostas desses potenciais não se alteram durante o procedimento cirúrgico, embora a medula esteja sofrendo isquemia^{30,31}. Vários estudos mostram que os resultados falso-negativos têm uma incidência semelhante com os dois tipos de potenciais evocados^{31,32}. Neste modelo experimental, utilizamos a diminuição da amplitude de N1 do PESS para definir os períodos de isquemia e reperfusão durante o PI. Essa escolha foi baseada em sua sensibilidade à hipoperfusão regional e no fato de que a isquemia medular prolongada poderia resultar em perda completa desse potencial. Os tempos de desaparecimento das ondas N3 e N4 no PESS também poderiam definir períodos adequados para induzir a tolerância isquêmica, como proposto por Matsumoto e cols³³. As ondas N1 e N2 parecem ser pré-sinápticas, enquanto as N3 e N4 aparentam ser pós-sinápticas²⁹.

Observando a dificuldade em obter neuroproteção pelo PI em alguns estudos prévios, pode-se especular que os tempos de isquemia e reperfusão durante o PI não foram adequados, uma vez que esses tempos não foram individualizados, mas sim, preestabelecidos. Cheng e cols.²⁹ mostraram que as últimas ondas do PESS são mais sensíveis à isquemia e desaparecem concomitantemente com um decréscimo da amplitude de N1 mais de seis minutos após a indução de isquemia medular em coelhos²⁹. Utilizando-se animais dessa mesma espécie, de Haan e cols.³⁴, Sader e cols.²³ e Ueno e cols.²⁵ não demonstraram indução de tolerância isquêmica medular com períodos de isquemia sub-letal de pouca duração, enquanto Matsumoto e cols.³³, Munyao e cols.²¹ e Sakuray e cols.³⁵ obtiveram sucesso com períodos maiores de PI. Por outro lado, a resposta do PESS à indução da isquemia medular aparenta ser mais precoce em cães¹⁰, justificando o uso de menores períodos de pinçamento aórtico durante os ciclos de PI em nosso estudo.

Pesquisas sobre os mecanismos de PI imediato são limitadas, mas alguns estudos ressaltam o papel do aumento do fluxo sanguíneo medular^{19,25}. Ueno e cols.²⁵ especularam que esse efeito pode ocorrer pela atenuação do mecanismo anti-refluxo do capilar pós-isquêmico e por ação vasodilatadora direta. Paralelamente, Fan e cols.¹⁹ demonstraram que alterações positivas no fluxo sanguíneo medular estavam associadas a concentrações descendentes de norepinefrina e ativação de receptor de adenosina A1, alguns minutos após a indução do PI em coelhos. Entretanto, são necessários mais estudos para esclarecer os mecanismos bioquímicos do PI agudo medular.

Por outro lado, embora diversos mecanismos tenham sido propostos para explicar a proteção tardia observada no PI¹⁸, é provável que alterações na expressão gênica de proteínas protetoras desempenhem um papel importante no sistema nervoso³⁶. Estudos recentes têm demonstrado a presença de maiores níveis de *Heat Shock Protein* 24 horas ou mais após o PI da medula espinhal, e esse fato foi associado à aquisição de tolerância à subsequente isquemia letal^{13,14,20,33,35}. Existe uma hipótese de que na resposta ao estresse celular, a elevação da resposta de *Heat Shock Protein* possa permitir que proteínas desnaturadas reobtenham suas conformações e facilitem a síntese de novas proteínas.

A recuperação da amplitude das ondas do PESS após o final da reperfusão aórtica tem sido correlacionada com o resultado neurológico pós-operatório em estudos experimentais e clínicos³⁶. No presente estudo, a obtenção de níveis elevados de sensibilidade e de especificidade para a correlação entre o tempo de recuperação do PESS e o comprometimento pós-operatório da função medular, corrobora a ampliação do emprego clínico deste método no acompanhamento de pacientes submetidos a oclusão aórtica prolongada. Esta observação é provavelmente resultado de um menor comprometimento imediato das vias sensoriais e motoras medulares, tendo como consequência o não comprometimento da condição funcional.

O estudo aqui relatado apresentou algumas limitações. O tempo de acompanhamento dos animais foi curto, o que pode ter prejudicado a observação de lesão neurológica tardia. Observações de Abraham e cols.²² mostraram que pode haver uma piora tardia do nível de comprometimento medular após a indução de PI em ratos, que pode se manifestar em um período de até sete dias, quando acompanhada de importante dano medular. Além disso, não foram feitos

estudos anatomopatológicos da medula e tampouco foram avaliados os possíveis mecanismos envolvidos com o PI imediato, uma vez que a atenção foi voltada à escolha dos melhores tempos de PI com base nos PESS.

Os resultados apresentados neste trabalho experimental nos mostram que o PI agudo, baseado na monitorização dos PESS, é um fator de proteção neurológica ao sofrimento isquêmico da medula espinhal, induzido pelo pinçamento prolongado da aorta torácica descendente. Além disso, observou-se também que a determinação do PESS é um bom método de monitorização neurológica e de avaliação do prognóstico clínico de procedimentos que envolvam a indução de isquemia medular.

Financiamento: Auxílio Financeiro e Bolsa de Iniciação Científica pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Referências

1. Cartier R, Orszulak TA, Pairolero PQ, Schaff HV. Circulatory support during crossclamping of the descending thoracic aorta. Evidence of improved organ perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990; 99: 1038-46.
2. de Haan P, Kalkman CJ. Spinal cord monitoring: somatosensory and motor-evoked potentials. *Anesthesiol Clin North Am.* 2001; 19 (4): 923-45.
3. Robertazzi RR, Cunningham JN Jr. Monitoring of somatosensory evoked potentials: A primer on the intraoperative detection of spinal cord ischemia during aortic reconstructive surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 10 (1): 11-7.
4. Cohen AR, Young W, Ransohoff J. Intraspinal localization of SEP. *Neurosurgery.* 1981; 9 (1): 157-63.
5. Grubbs PE Jr., Marini C, Toporoff B, Nathan I, Basu S, Acinapura AJ, et al. Somatosensory evoked potentials and spinal cord perfusion pressure are significant predictors of postoperative neurologic dysfunction. *Surgery.* 1988; 104 (2): 216-23.
6. Yamamoto N, Takano H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H, Uozaki Y. Monitoring for spinal cord ischemia by use of the evoked spinal cord potentials during aortic aneurysm surgery. *J Vasc Surg.* 1994; 20: 826-33.
7. Chen S, Xiong L, Wang Q, Sang H, Zhu Z, Dong H, et al. Tetramethylpyrazine attenuates spinal cord ischemic injury due to aortic cross-clamping in rabbits. *BMC Neurol.* 2002; 17, 2(1):1
8. Ehrlich M, Knolle E, Ciovica R, Bock P, Turkof E, Grabenwoger M, et al. Memantine for prevention of spinal cord injury in a rabbit model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 117 (2): 85-91.
9. Robertazzi RR, Cunningham JN. Intraoperative adjuncts of spinal cord protection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 10(1): 29-34.
10. Laschinger JC, Cunningham JN, Cooper MM, Baumann FG, Spencer FC. Monitoring of somatosensory evoked potentials during surgical procedures on the thoracoabdominal aorta. I. Relationship of aortic cross-clamp duration, changes in somatosensory evoked potentials, and incidence of neurologic dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987; 94 (2): 260-5.
11. Kouchoukos NT, Masetti P, Rokkas CK, Murphy SF. Hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74 (5): S1885-7.
12. 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 (1): 62-71.
13. Zhang P, Abraham VS, Kraft KR, Rabchevsky AG, Scheff SW, Swain JA. Hyperthermic preconditioning protects against spinal cord ischemic injury. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70 (5): 1490-5.
14. Perdrietz GA, Lena CJ, Shapiro DS, Rewinski MJ. Preoperative stress conditioning prevents paralysis after experimental aortic surgery: increased heat shock protein content is associated with ischemic tolerance of the spinal cord. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 124 (1): 162-70.
15. Svensson LG, Patel V, Robinson MF, Ueda T, Roehm JO Jr, Crawford ES. Influence of preservation or perfusion on intraoperatively identified spinal cord blood supply on spinal motor evoked potentials and paraplegia after aortic surgery. *J Vasc Surg.* 1991; 13 (3): 355-65.
16. Coselli JS, Lemaire SA, Koksoy C, Schmittling ZC, Curling PE. Cerebrospinal fluid drainage reduces paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: results of a randomized clinical trial. *J Vasc Surg.* 2002; 35 (4): 631-9.
17. Murray CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986; 74:1124-36.
18. Hawaleshka A, Jacobsohn E. Ischaemic preconditioning: mechanisms and potential clinical applications. *Can J Anaesth.* 1998; 45: 670-82.
19. Fan T, Wang CC, Wang FM, Cheng F, Qiao H, Liu SL, et al. Experimental study of the protection of ischemic preconditioning to spinal cord ischemia. *Surg Neurol.* 1999; 52(3): 299-305.
20. Matsuyama KY, Ihaya A, Kimura T, Tanigawa N, Muraoka R. Effect of spinal cord preconditioning on paraplegia during cross-clamping of the thoracic aorta. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63: 1315-20.
21. Munday N, Kaste M, Lindsberg PJ. Tolerization against loss of neuronal function after ischemia-reperfusion injury. *Neuroreport.* 1998; 9: 321-5.
22. Abraham VS, Swain JA, Forgash AJ, Williams BL, Musulin MM. Ischemic preconditioning protects against paraplegia after transient aortic occlusion in the rat. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69: 475-9.
23. Sader AA, Chimelli LMC, Sader SL, Barbieri J Neto, Coutinho J Neto, Roselino JES, et al. Precocious ischemic preconditioning of the spinal cord:

- experimental study in rabbits. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1998; 13: 146-51.
24. Sirin BH, Ortac R, Cerrahoglu M, Saribulbul O, Baltalarli A, Celebisoy N et al. Ischaemic preconditioning reduces spinal cord injury in transient ischaemia. *Acta Cardiol.* 2002; 57: 279-85
25. Ueno T, Chao ZL, Okazaki Y, Itoh T. The impact of ischaemic preconditioning on spinal cord blood flow and paraplegia. *Cardiovasc Surg.* 2001; 9: 575-9.
26. Zvara DA, Colonna DM, Deal DD, Vernon JC, Gowda M, Lundell JC. Ischemic preconditioning reduces neurologic injury in a rat model of spinal cord ischemia. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68: 874-80.
27. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Drossos GE, Malamou-Mitsi VD, Pappa LS, Katritsis DG. Does ischemic preconditioning reduce spinal cord injury because of descending thoracic aortic occlusion? *J Vasc Surg.* 2003; 37: 426-32.
28. Acher CW, Wynn MM. Multifactorial nature of spinal cord circulation. *Sem Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 10 (1): 7-10.
29. Cheng MK, Robertson C, Grossman RG, Foltz R, Williams V. Neurological outcome correlated with spinal evoked potentials in a spinal cord ischemia model. *J Neurosurg.* 1984; 60: 786-95
30. Elmore JR, Gloviczki P, Harper CM, Pairolero PC, Murray MJ, Bouchier RG, et al. Failure of motor evoked potentials to predict neurologic outcome in experimental thoracic aortic occlusion. *J Vasc Surg.* 1991; 14: 131-9.
31. Lesser RP, Raudzens PA, Lüders H, Nuwer MR, Goldie WD, Morris HH 3rd, et al. Postoperative neurological deficits may occur despite unchanged somatosensory evoked potentials. *Ann Neurol.* 1986; 19: 22-5.
32. Reuter DG, Tacker WA Jr, Badylak SF, Voorhees WD 3rd, Konrad PE. Correlation of motor-evoked potential response to ischemic spinal cord damage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 104: 262-72.
33. Matsumoto M, Ohtake K, Wakamatsu H, Oka S, Kiyoshima T, Nakakimura K et al. The time course of acquisition of ischemic tolerance and induction of heat shock protein 70 after a brief period of ischemia in the spinal cord in rabbits. *Anesth Analg.* 2001; 92: 418-23.
34. de Haan P, Vanicky I, Jacobs MJHM, Bakker O, Lips J, Meylaerts SAG et al. Effect of ischemic pretreatment on heat shock protein 72, neurologic outcome, and histopathologic outcome in a rabbit model of spinal cord ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 120: 513-9.
35. Sakurai M, Hayashi T, Abe K, Aoki M, Sadahiro M, Tabayashi K. Enhancement of heat shock protein expression after transient ischemia in the preconditioned spinal cord of rabbits. *J Vasc Surg.* 1998; 27: 720-5.
36. Lukacova N. The relevance of ischemic preconditioning and tolerance in the neuroprotectivity of ischemia-induced neuronal damage: an up-to-date review. *Biologia.* 1999; 54: 29-34.