

## ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

# Μακροχρόνιες επιπτώσεις της δέσμμευσης των β-υποδοχέων στη μηχανική συμπεριφορά της αορτής ζωικών προτύπων

ΣΚΟΠΟΣ Η αορτή, και ειδικότερα το θωρακικό τμήμα της, δεν αποτελεί μόνο έναν αγωγό μεταφοράς του αίματος, αλλά μέσω των πολύπλοκων μηχανικών ιδιοτήτων του τοιχώματός της συμβάλλει καταλυτικά στην ομοιοστασία του καρδιαγγειακού συστήματος. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των μεταβολών στα μηχανικά χαρακτηριστικά του τοιχώματος της θωρακικής αορτής μετά από λειτουργικό αποκλεισμό των β-αδρενεργικών υποδοχέων της. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Χρησιμοποιήθηκαν 32 υγιείς αρσενικοί επίμυες Wistar της αυτής ηλικίας, που χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στα ζώα της ομάδας ελέγχου (n=16) χορηγήθηκε με την τροφή τους μόνο νερό, ενώ στην πειραματική ομάδα (n=16) προστέθηκε στο νερό προπρανολόλη σε ημερήσια δόση 100 mg/kg. Τα ζώα των δύο ομάδων ευθανατώθηκαν μετά από τρεις μήνες. Για να διαπιστωθεί ο επαρκής αποκλεισμός των β-υποδοχέων, μελετήθηκε η επίδραση στην καρδιακή συχνότητα της ισοπροτερενόλης (0,5 μg), που χορηγήθηκε ενδοφλέβια πριν από την τελική μελέτη στα ζώα και των δύο ομάδων. Αφαιρέθηκε η κατιούσα θωρακική αορτή και ελήφθησαν επιμήκεις λωρίδες σταθερών διαστάσεων. Τα δείγματα υποβλήθηκαν σε μελέτη των μηχανικών χαρακτηριστικών τους με μηχανή εφελκυσμού. Οι καμπύλες τάσης-παραμόρφωσης, μέτρου ελαστικότητας-τάσης και μέτρου ελαστικότητας-παραμόρφωσης διαιρέθηκαν σε τρία τμήματα, που αντιστοιχούσαν σε χαμηλές, φυσιολογικές και υψηλές πιέσεις, καθένα από τα οποία υποβλήθηκε σε ανάλυση προσομοίωσης. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Σε όλα τα ζώα της πειραματικής ομάδας παρατηρήθηκε επαρκής δέσμμευση των β-υποδοχέων, δεδομένου ότι η καρδιακή συχνότητα δεν αυξήθηκε μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση ισοπροτερενόλης. Η συγκεντρωτική καμπύλη μέτρου ελαστικότητας-τάσης της πειραματικής ομάδας ήταν μετατοπισμένη προς υψηλότερες τιμές του μέτρου ελαστικότητας σε σύγκριση με την καμπύλη της ομάδας ελέγχου μόνο σε επίπεδα φυσιολογικών τάσεων. Η αντίστοιχη καμπύλη μέτρου ελαστικότητας-παραμόρφωσης ήταν μετατοπισμένη προς υψηλότερες τιμές του μέτρου ελαστικότητας σε επίπεδα φυσιολογικών και υψηλών παραμορφώσεων. Η στατιστική αξιολόγηση των παραμέτρων προσομοίωσης του δεύτερου και τρίτου τμήματος των καμπυλών έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, που υποδηλώνουν ότι το αορτικό τοίχωμα των ζώων της πειραματικής ομάδας ήταν σημαντικά πιο δύσκαμπτο από εκείνο της ομάδας ελέγχου σε επίπεδα φυσιολογικών και υψηλών πιέσεων. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Ο μακροχρόνιος φαρμακευτικός αποκλεισμός των β-υποδοχέων σε ζωικά πρότυπα οδηγεί σε σημαντική αύξηση της δυσκαμψίας του τοιχώματος της κατιούσας θωρακικής αορτής σε επίπεδα φυσιολογικών και υψηλών πιέσεων. Οι επιπτώσεις της φαρμακευτικής αυτής συμπαθεκτομής στο τοίχωμα της αορτής και κατ'επέκταση στη διατήρηση της αιμοδυναμικής ομοιοστασίας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την κλινική χρησιμοποίηση των β-αναστολέων.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(3):348-355  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(3):348-355

Δ.Π. Σοκόλης,\*  
Κ.Μ. Λαμπρόπουλος,\*  
Κ.Α. Δημητρίου,  
Ε. Μπαλάφας,  
Μ. Κυριακίδης,  
Π.Ε. Καραγιαννάκος

Εργαστήριο Εμβιομηχανικής, Κέντρο Πειραματικής Χειρουργικής, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών, Ακαδημία Αθηνών, Αθήνα

\*Οι δύο πρώτοι συγγραφείς συνεισέφεραν εξίσου στην εργασία

Long-term effects of β-receptor blockade on the mechanical behavior of the aorta in experimental animals

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Αορτή  
β-υποδοχείς  
Ζωικά πρότυπα  
Μηχανικές ιδιότητες  
Προπρανολόλη

Υποβλήθηκε 11.7.2006  
Εγκρίθηκε 24.1.2007

Σήμερα, είναι γενικά αποδεκτό ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα διαδραματίζει ενεργό ρόλο στη λειτουργικότητα του αορτικού τοιχώματος, τόσο μέσω της άμεσης επίδρασής του στα λεία μυϊκά κύτταρα όσο και μέσω της νευροορμονικής ενεργοποίησης.<sup>1</sup> Η οξεία ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος συνοδεύεται υπό φυσιολογικές συνθήκες από τη συστολή των λείων μυών, τη μείωση της διαμέτρου του αγγείου και της δυσκαμψίας του τοιχώματός του σε δεδομένο επίπεδο αρτηριακής πίεσης.<sup>2-4</sup>

Οι χρόνιες αλλαγές στη συμπαθητική δραστηριότητα του νευρικού συστήματος έχει τεκμηριωθεί ότι προκαλούν ανωμαλίες τόσο στη δομή όσο και στη λειτουργία της αορτής.<sup>5,6</sup> Ειδικότερα, έχει αναφερθεί ότι η χρόνια χημική συμπαθηκτομή με γουανεθιδίνη επιφέρει μείωση της διατασιμότητας της κοιλιακής αορτής, που συνοδεύεται από σημαντική μείωση της περιεκτικότητας σε ελαστίνη, χωρίς παράλληλες αλλαγές στην περιεκτικότητα σε κολλαγόνο και σε λεία μυϊκά κύτταρα.<sup>5</sup> Αντίθετα, έχουν τεκμηριωθεί, ως αποτέλεσμα χημικής συμπαθηκτομής με δ-υδροξυ-ντοπαμίνη,<sup>6</sup> αύξηση της περιεκτικότητας σε κολλαγόνο, διαταραχές στην υφή του ιστού της ελαστίνης και μείωση της περιεκτικότητας σε λεία μυϊκά κύτταρα, τόσο στη θωρακική όσο και στην κοιλιακή αορτή. Συμπεραίνεται ότι οι αποκλίσεις στην επίδραση της συμπαθητικής απονεύρωσης οφείλονται σε διαφορές στη μεθοδολογία που ακολουθείται για την επαγωγή της.

Η μελέτη των επιδράσεων της συμπαθητικής νεύρωσης στην ιστολογική δομή και τη μηχανική απόδοση της αορτής είναι ουσιώδης, επειδή η αορτή δεν είναι ένας απλός αγωγός μεταφοράς αίματος, αλλά συμμετέχει στην καρδιαγγειακή ομοιόσταση μέσω της υποδοχής του αίματος και της μεταφοράς του με σταθερή ροή προς την περιφέρεια, συμβάλλοντας κατά τον τρόπο αυτό στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας και στη ρύθμιση της στεφανιαίας κυκλοφορίας.<sup>1,7</sup> Ενώ όμως, κατά το παρελθόν, έχει εξεταστεί ο ρόλος της συμπαθητικής νεύρωσης στη λειτουργία και τη δομή της αορτής, όπως επίσης και αυτός των τασεο-υποδοχέων,<sup>8,9</sup> λιγότερο ενδιαφέρον έχει επιδειχθεί για το ρόλο των β-αδρενεργικών υποδοχέων και των αναστολέων τους. Αυτό, από άποψη καρδιαγγειακής παθοφυσιολογίας, αποτελεί σημαντικό πεδίο έρευνας, δεδομένου ότι οι β-αναστολείς χρησιμοποιούνται σήμερα ευρύτατα στην κλινική πράξη για τη θεραπευτική αντιμετώπιση πολλών καρδιαγγειακών παθήσεων.<sup>10</sup> Μεταξύ των ενδείξεων για τη χορήγηση β-αναστολέων είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η υπέρταση, οι αρρυθμίες και η στηθάγχη. Επίσης, στο σύνδρομο Marfan έχει αναφερθεί ότι μειώνουν το ρυθμό της διαστολικής διάτασης της αορτής και την εμφάνιση επιπλοκών από το αορτικό τοίχωμα.<sup>11,12</sup>

Παρά την ευρύτατη φαρμακευτική χορήγηση των β-αδρενεργικών αναστολέων, δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς τα βραχυπρόθεσμα και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματά τους στην ιστολογική δομή και τη λειτουργία της αορτής, παραμένοντας, επομένως, ένα σημαντικό θέμα προς διερεύνηση. Τρεις μελέτες<sup>13-15</sup> έχουν εξετάσει, μέχρι σήμερα, τη βραχυπρόθεσμη επίδραση των β-αναστολέων στη λειτουργικότητα της αορτής, με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα. Η συγκέντρωση αξιόπιστων δεδομένων είναι σημαντική για την κατανόηση των συνεπειών στην καρδιαγγειακή κυκλοφορία της θεραπευτικής χρησιμοποίησης των β-αδρενεργικών αναστολέων. Σκοπός, επομένως, της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των μεταβολών των μηχανικών χαρακτηριστικών του τοιχώματος της θωρακικής αορτής μετά από μακροχρόνιο λειτουργικό αποκλεισμό των β-αδρενεργικών υποδοχέων της.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

### Ζωικά πρότυπα και χορήγηση προπρανολόλης

Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν 32 αρσενικοί επίμυες Wistar, ηλικίας 3 περίπου μηνών και μέσου σωματικού βάρους  $301 \pm 6$  g. Τα ζώα αγοράστηκαν από το Εθνικό Κέντρο Ερευνών και Φυσικών Επιστημών (ΕΚΕΦΕ) και εγκλιματίστηκαν για 5 ημέρες πριν από την έναρξη της μελέτης στον Οίκο Ζωικών Προτύπων του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Τα ζώα φιλοξενήθηκαν σε θαλάμους με σταθερές συνθήκες θερμοκρασίας ( $19 \pm 1$  °C), σχετικής υγρασίας ( $55 \pm 5\%$ ), αερισμού (12 πλήρεις αλλαγές αέρα ανά ώρα), με χρόνο φωτός/σκότους (12/12 ώρες) και προσλάμβαναν τροφή και νερό *ad libitum*. Οι συνθήκες αυτές και οι κλωβοί των ζώων συμφωνούσαν με τις προδιαγραφές του ΠΔ 160/191, με το οποίο εναρμονίστηκε η Ελλάδα στην Κοινοτική Οδηγία 609/86. Τα ζώα ελέγχονταν κλινικά σε καθημερινή βάση και γινόταν έλεγχος του βάρους τους με ζυγό ακριβείας (Navigator Balance N1B110, Ohaus Corp, Pine Brook, NJ, USA) από την αρχή της μελέτης μέχρι την ευθανάτωσή τους. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών, καθώς και από την αντίστοιχη Κτηνιατρική Υπηρεσία της Νομαρχίας Αθηνών (αριθμός άδειας Κ/317/23.01.03).

Τα ζωικά πρότυπα χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η ομάδα Α (n=16) αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου και τα ζώα ελάμβαναν μόνο νερό με τη διατροφή τους. Στην ομάδα Β (n=16), μέσα στο πόσιμο νερό τους χορηγήθηκε υδροχλωρική προπρανολόλη σε ημερήσια δόση 100 mg/kg. Τα ζώα και των δύο ομάδων ευθανατώθηκαν 3 μήνες μετά από την έναρξη της χορήγησης προπρανολόλης. Στην τελική αυτή φάση, χορηγήθηκε αναισθησία με κεταμίνη (90 mg/kg) και ξυλαζίνη (5 mg/kg) ενδοπεριτοναϊκά. Προκειμένου να ελεγχθεί η επάρκεια της δέσμησης των β-υποδοχέων χορηγήθηκε ισοπροτερενόλη, ένας έμμεσος αγωνιστής που απελευθερώνει ενδογενώς νορεπινεφρίνη από τα τελικά συμπαθητικά νεύρα. Η

χορήγηση έγινε ενδοφλέβια με δόση 0,5 μg/kg σε διάστημα ενός min και ελήφθησαν καταγραφές του ηλεκτροκαρδιογραφήματος με συσκευή Dash 2000 Pro (General Electric Healthcare, Bucks, UK). Οι μέγιστες μεταβολές στην καρδιακή συχνότητα, ως αποτέλεσμα της χορήγησης της ισοπροτερενόλης, εξετάστηκαν σε τυχαία δείγματα των ζωικών προτύπων της πειραματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου. Η ευθανασία των ζώων έγινε, στη συνέχεια, με την ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλης δόσης νατριούχου πεντοβαρβιτάλης.

Με μέση τομή διανοίχθηκε η θωρακική κοιλότητα και παρασκευάστηκε η κατιούσα θωρακική αορτή, με τη βοήθεια μεγεθυντικών φακών (Heine HRP, Heine Optotechnik, Herrsching, Germany) για αποφυγή τραυματισμού του τοιχώματος του αγγείου. Η αορτή διανοίχθηκε κατά τον επιμήκη άξονά της και ελήφθη μία λωρίδα σταθερών διαστάσεων, η οποία διατηρήθηκε σε διάλυμα φυσιολογικού ορού θερμοκρασίας δωματίου (22 °C).

### Μελέτη των μηχανικών ιδιοτήτων

Τα αορτικά δείγματα υποβλήθηκαν σε μελέτη των μηχανικών ιδιοτήτων τους με τη συσκευή Vitrodyn V1000 Universal Tester (Livenco Inc, Burlington, VT, USA), σε 2 ώρες από την εξαίρεσή τους, όπως έχει περιγραφεί σε προηγούμενες μελέτες του Εργαστηρίου μας.<sup>16-18</sup> Τα δείγματα αναρτήθηκαν στις αρπάγες της συσκευής εφελκυσμού, με τη βοήθεια αντιολισθητικού χαρτιού. Η κάτω αρπάγη ήταν σταθερή, ενώ η άνω ήταν συνδεδεμένη με έμβολο που προοδευτικά επιμήκυνε τα δείγματα με ρυθμό 10 μm/sec έως μια προεπιλεγμένη επιμήκυνση και στη συνέχεια τα επανέφερε στην αρχική τους θέση. Προκειμένου να διατηρεί την υγρασία του, ο αορτικός ιστός ήταν εμβαπτισμένος σε υδατόλουτρο φυσιολογικού ορού θερμοκρασίας 37 °C (1130A, PolyScience, Niles, IL, USA).

Για την ελαχιστοποίηση του φαινομένου της ιζωδοελαστικότητας και τη λήψη επαναλήψιμων δεδομένων, τα δείγματα υποβλήθηκαν σε μηχανική προετοιμασία, που αποτελείται από σειρά δέκα διαδοχικών μονοαξονικών εντατικών κύκλων με σταθερό τελικό επίπεδο επιμήκυνσης. Στη συνέχεια, υποβλήθηκαν σε έναν ακόμα κύκλο, κατά τη διάρκεια του οποίου έγινε καταγραφή των δεδομένων φορτίου-επιμήκυνσης, με συχνότητα δειγματοληψίας 50 Hz. Τα δεδομένα αυτά αναπαριστούσαν τις παθητικές ιδιότητες του αορτικού ιστού χωρίς την επίδραση του τόνου των λείων μυϊκών κυττάρων.<sup>19</sup>

Οι αρχικές διαστάσεις των δειγμάτων μετρήθηκαν υπό μηδενικό φορτίο μετά από τη μηχανική προετοιμασία. Το αρχικό τους μήκος μετρήθηκε από τη συσκευή εφελκυσμού ως η απόσταση μεταξύ των αρπαγών της, ενώ το αρχικό τους πλάτος και πάχος προσδιορίζοντας με μικρομετρική συσκευή ακτίνων LASER ευαισθησίας 1 μm (LS-3100, Keyence Corp, Osaka, Japan) το πλάτος και το πάχος σε τέσσερις ισαπέχουσες περιοχές κατά μήκος κάθε δείγματος και υπολογίζοντας το μέσο όρο. Η συσκευή εφελκυσμού έφερε δυναμοκυψέλη ευαισθησίας 0,01 g για την καταγραφή του φορτίου, ενώ είχε ενσωματωμένο μετρητή των μεταβολών του μήκους, ευαισθησίας 10 μm.

Η τάση  $T$  υπολογίστηκε ως ο λόγος του φορτίου που ασκήθηκε στα αορτικά δείγματα προς το αρχικό τους πλάτος και πάχος. Η

παραμόρφωση  $\epsilon$  υπολογίστηκε ως ο λόγος της επιμήκυνσης των δειγμάτων που αντιστοιχούσε σε κάθε φορτίο προς το αρχικό τους μήκος υπό μηδενικό φορτίο. Η δυσκαμψία του αορτικού τοιχώματος ποσοτικοποιήθηκε μέσω του μέτρου ελαστικότητας  $M$ , το οποίο υπολογίστηκε ως η πρώτη παράγωγος της τάσης συναρτήσει της παραμόρφωσης.<sup>20,21</sup> Αποτυπώνοντας τα πειραματικά δεδομένα με τη μορφή καμπυλών μέτρου ελαστικότητας-τάσης, παρατηρήθηκαν ένα μη γραμμικό και δύο γραμμικά μέρη, που αντιστοιχούσαν σε χαμηλές, φυσιολογικές και υψηλές τάσεις:

$$\begin{aligned} M &= kT^q, & 0 \leq T \leq T_I, & \text{Μέρος I} \\ M &= a+bT, & T_I \leq T \leq T_{II}, & \text{Μέρος II} \\ M &= c+dT, & T_{II} \leq T \leq T_f, & \text{Μέρος III} \end{aligned} \quad (1)$$

Με  $T_I$ ,  $T_{II}$  και  $T_f$  αναπαραστάθηκε η τάση στο πρώτο και το δεύτερο σημείο μετάβασης, και η μέγιστη τάση που εφαρμόστηκε. Οι παράμετροι  $k$  και  $q$  του μέρους I, το σημείο τομής  $a$  και η κλίση  $b$  του μέρους II, καθώς και το σημείο τομής  $c$  και η κλίση  $d$  του μέρους III, υπολογίστηκαν βάσει των σχέσεων (1), όπως έχει περιγραφεί από το Εργαστήριό μας.<sup>17,18</sup>

### Στατιστική ανάλυση

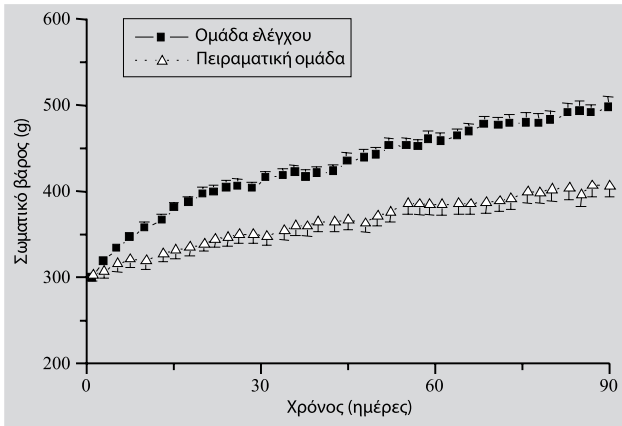
Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως η μέση τιμή με την προσαφάιρηση ενός σταθερού σφάλματος. Το λογισμικό Microcal Origin v.6.1 (OriginLab® Corp, Northampton, MA, USA) χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων, η οποία περιελάμβανε την ανάλυση της ευθύγραμμης και μη γραμμικής προσομοίωσης (διαδικασία προσομοίωσης ελάχιστων τετραγώνων κατά Levenberg-Marquardt). Οι διαφορές στις τιμές των παραμέτρων μεταξύ των ομάδων καθορίστηκαν μετά από εφαρμογή της δοκιμασίας two-tailed unpaired Student's t-test. Η τιμή  $P < 0,05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, όλα τα πειραματόζωα και ιδίως αυτά που ελάμβαναν προπρανολόλη δεν παρουσίασαν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια. Επίσης, δεν σημειώθηκαν θάνατοι ή καρδιαγγειακά συμβλήματα.

### Σωματικό βάρος και καρδιακή συχνότητα

Τα σωματικά βάρη των ζώων δεν διέφεραν στις δύο ομάδες κατά την έναρξη της μελέτης (εικ. 1). Ακολούθως, παρατηρήθηκε προοδευτική αύξηση του βάρους τους, με το ρυθμό αύξησης να είναι σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα, στους 3 μήνες της μελέτης, το σωματικό βάρος των ζώων της ομάδας ελέγχου αυξήθηκε κατά 67%, από  $299 \pm 4$  σε  $498 \pm 13$  g ( $P < 0,001$ ), αύξηση σημαντικά μεγαλύτερη εκείνης (34%) που σημειώθηκε κατά το ίδιο χρονικό διάστημα στα ζώα της πειραματικής ομάδας (από  $303 \pm 8$  σε  $407 \pm 13$  g,  $P < 0,001$ ).



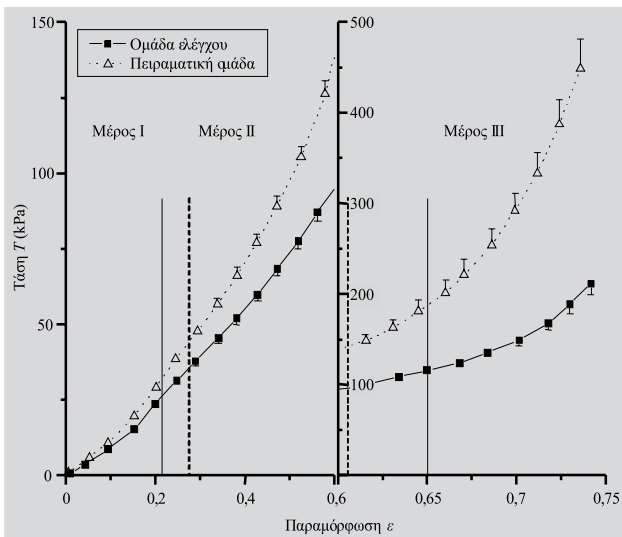
**Εικόνα 1.** Χρονική μεταβολή του σωματικού βάρους στα ζωικά πρότυπα της πειραματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου. Παρατηρείται ότι ο ρυθμός αύξησης του σωματικού βάρους στα ζώα της ομάδας ελέγχου ήταν υψηλότερος σε σύγκριση με αυτόν της πειραματικής ομάδας. Οι ράβδοι σφάλματος υποδηλώνουν την προσθαφαίρεση σταθερού σφάλματος στην εκάστοτε μέση τιμή.

Η καρδιακή συχνότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη σε όλα τα ζωικά πρότυπα της ομάδας ελέγχου. Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση ισοπροτερενόλης, η μέγιστη αύξηση στην καρδιακή συχνότητα ήταν σημαντικά μικρότερη στην πειραματική ομάδα έναντι της ομάδας ελέγχου. Η καρδιακή συχνότητα αυξήθηκε κατά 32% στην ομάδα ελέγχου (από 250,3±5,3 σε 320,1±8,6 σφύξεις/min, P<0,001), ενώ παρέ-

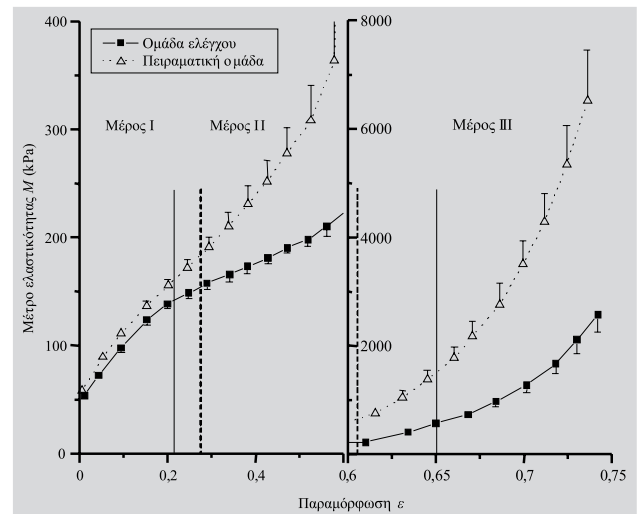
μενε αμετάβλητη στα ζώα της πειραματικής ομάδας (από 223,4±6,4 σε 230,4±5,2 σφύξεις/min, P>0,05), επιβεβαιώνοντας την επάρκεια δέσμευσης των β-υποδοχέων από τη δοσολογία προπρανολόλης που χρησιμοποιήθηκε.

**Μηχανικές ιδιότητες του αορτικού τοιχώματος**

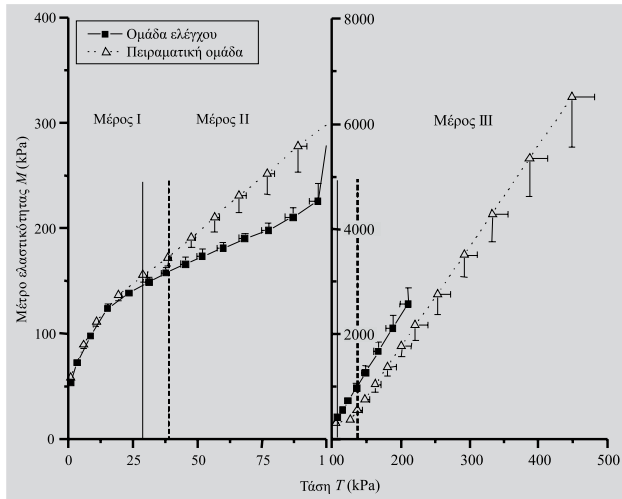
Οι συγκεντρωτικές καμπύλες τάσης-παραμόρφωσης της θωρακικής αορτής στα ζώα της πειραματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου παρουσιάζονται στην εικόνα 2. Τα μέρη II και III της καμπύλης της πειραματικής ομάδας, που αντιστοιχούσαν σε φυσιολογικές και υψηλές τάσεις, ήταν μετατοπισμένα προς τα πάνω σε σχέση με εκείνα της ομάδας ελέγχου σε συγκεκριμένο επίπεδο παραμόρφωσης, ενώ αυτό δεν συνέβη στο μέρος I της καμπύλης, που αντιστοιχούσε σε χαμηλές τάσεις. Στις συγκεντρωτικές καμπύλες μέτρου ελαστικότητας-παραμόρφωσης (εικ. 3) παρατηρείται ότι τα μέρη II και III, που αντιστοιχούσαν σε φυσιολογικές και υψηλές παραμορφώσεις, ήταν μετατοπισμένα προς υψηλότερες τιμές του μέτρου ελαστικότητας στα ζώα της πειραματικής ομάδας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Στις συγκεντρωτικές καμπύλες μέτρου ελαστικότητας-τάσης της εικόνας 4 παρατηρείται ότι το μέρος II, που αντιστοιχούσε σε φυσιολογικές τάσεις, ήταν μετατοπισμένο προς τα πάνω στα ζώα της πειραματικής ομάδας, ενώ τα μέρη I και III, που αντιστοιχούσαν σε χαμηλές και υψηλές τάσεις, δεν



**Εικόνα 2.** Καμπύλες τάσης-παραμόρφωσης της θωρακικής αορτής στα ζώα της πειραματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου. Οι ράβδοι σφάλματος υποδηλώνουν την προσθαφαίρεση σταθερού σφάλματος στην εκάστοτε μέση τιμή. Με κάθετες γραμμές ορίζονται τα όρια των τριών μερών των καμπυλών, με τη συνεχή γραμμή να αντιστοιχεί στην ομάδα ελέγχου και τη στικτή στην πειραματική ομάδα. Τα μέρη II και III της καμπύλης στα ζώα της πειραματικής ομάδας ήταν μετατοπισμένα προς τα πάνω σε σχέση με εκείνα στα ζώα της ομάδας ελέγχου, ενώ το ίδιο δεν συνέβαινε στο μέρος I.



**Εικόνα 3.** Καμπύλες μέτρου ελαστικότητας-παραμόρφωσης της θωρακικής αορτής στα ζώα της πειραματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου. Οι ράβδοι σφάλματος υποδηλώνουν την προσθαφαίρεση σταθερού σφάλματος στην εκάστοτε μέση τιμή. Με κάθετες γραμμές ορίζονται τα όρια των τριών μερών των καμπυλών, με τη συνεχή γραμμή να αντιστοιχεί στην ομάδα ελέγχου και τη στικτή στην πειραματική ομάδα. Τα μέρη II και III της καμπύλης στα ζώα της πειραματικής ομάδας ήταν μετατοπισμένα άνωθεν, υποδηλώνοντας ότι ο αποκλεισμός των β-αναστολέων αύξησε τη δυσκαμψία του αορτικού τοιχώματος σε φυσιολογικά και υψηλά, αλλά όχι σε χαμηλά επίπεδα παραμορφώσεων.



**Εικόνα 4.** Καμπύλες μέτρου ελαστικότητας-τάσης της θωρακικής αορτής στα ζώα της πειραματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου. Οι ράβδοι σφάλματος υποδηλώνουν την προσθαφαίρεση ενός σταθερού σφάλματος στην εκάστοτε μέση τιμή. Με κάθετες γραμμές ορίζονται τα όρια των τριών μερών των καμπυλών, με τη συνεχή γραμμή να αντιστοιχεί στην ομάδα ελέγχου και τη σπικτή στην πειραματική ομάδα. Το μέρος II της καμπύλης στα ζώα της πειραματικής ομάδας ήταν μετατοπισμένα άνωθεν εκείνου της ομάδας ελέγχου, γεγονός που υποδεικνύει ότι ο αποκλεισμός των β-αναστολέων επέφερε αύξηση της δυσκαμψίας του αορτικού τοιχώματος σε φυσιολογικά επίπεδα τάσης.

διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων.

Οι μαθηματικές παράμετροι προσομοίωσης των καμπυλών μέτρου ελαστικότητας-τάσης παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 1. Σημειώνεται ότι οι παράμετροι  $k$  και  $q$  του μέρους I δεν μεταβάλλονταν στις δύο ομάδες και το ίδιο συνέβη και με τις παραμέτρους  $b$  και  $c$  του μέρους III. Αναφορικά με τις παραμέτρους του μέρους II,

**Πίνακας 1.** Οι παράμετροι προσομοίωσης των καμπυλών μέτρου ελαστικότητας-τάσης της θωρακικής αορτής και η σύγκρισή τους στην πειραματική ομάδα και την ομάδα ελέγχου.

Παράμετροι προσομοίωσης	Ομάδα ελέγχου (n=16)	Πειραματική ομάδα (n=16)	P
Μέρος I			
$k$ (kPa)	67,888±6,581	66,359±6,789	MΣ
$q$	0,353±0,026	0,404±0,025	MΣ
Μέρος II			
$a$ (kPa)	108,075±5,990	93,747±12,110	MΣ
$b$	1,199±0,083	2,112±0,194	**
Μέρος III			
$c$ (kPa)	-2015,557±229,351	-1895,449±281,587	MΣ
$d$	21,649±1,274	18,688±1,970	MΣ
1ο σημείο μετάβασης			
$T_I$ (kPa)	28,833±0,885	41,980±3,631	**
$\epsilon_I$	0,210±0,006	0,243±0,015	*
2ο σημείο μετάβασης			
$T_{II}$ (kPa)	108,556±4,415	140,250±10,887	*
$\epsilon_{II}$	0,650±0,007	0,605±0,015	*

Οι παράμετροι προσομοίωσης εκφράζονται ως η μέση τιμή με την προσθαφαίρεση σταθερού σφάλματος και περιέχονται στην τρίτη και τέταρτη στήλη του πίνακα για την ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα. Ο υπολογισμός τους έγινε μέσω των σχέσεων (1) στο κείμενο, με δυναμική και διγραμμική προσομοίωση των δεδομένων μέτρου ελαστικότητας-τάσης. Η τελευταία στήλη παρουσιάζει τις τιμές P, που προέρχονται από τη στατιστική σύγκριση των παραμέτρων προσομοίωσης μεταξύ των δύο ομάδων.  $k, q$ : Παράμετροι του μέρους I.  $a, b$ : Σημείο τομής και κλίση του μέρους II.  $c, d$ : Σημείο τομής και κλίση του μέρους III.  $T, \epsilon$ : Τάση και παραμόρφωση στο 1ο σημείο μετάβασης.  $T_{II}, \epsilon_{II}$ : Τάση και παραμόρφωση στο 2ο σημείο μετάβασης. \*:  $P < 0,05$ , \*\*:  $P < 0,001$ , MΣ: Μη στατιστικά σημαντικές διαφορές, n: Αριθμός δειγμάτων σε κάθε ομάδα.

η παράμετρος  $a$ , που αντιστοιχούσε στο σημείο τομής με τον κατακόρυφο άξονα του μέρους II, δεν μεταβλήθηκε, ενώ η παράμετρος  $b$ , που αντιστοιχούσε στην κλίση του μέρους II, αυξήθηκε στα ζώα της πειραματικής ομάδας. Όσον αφορά στις παραμέτρους των σημείων μετάβασης, η τιμή της παραμόρφωσης  $\epsilon_I$  και οι τιμές των τάσεων  $T_I$  και  $T_{II}$  ήταν υψηλότερες, ενώ η τιμή της παραμόρφωσης  $\epsilon_{II}$  ήταν χαμηλότερη στα ζώα της πειραματικής ομάδας σε σύγκριση με εκείνη της ομάδας ελέγχου.

Από την ερμηνεία των καμπυλών και των μαθηματικών παραμέτρων προσομοίωσης συμπεραίνεται ότι το αορτικό τοίχωμα των ζώων της πειραματικής ομάδας ήταν σημαντικά πιο δύσκαμπτο απ' ό,τι εκείνο των ζώων της ομάδας ελέγχου σε φυσιολογικά επίπεδα τάσης, καθώς και σε φυσιολογικά και υψηλά επίπεδα παραμόρφωσης.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τον ενδελεχή έλεγχο της προσιτής βιβλιογραφίας βρέθηκε ότι η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που διερεύνησε τις μηχανικές ιδιότητες της θωρακικής αορτής μετά από χρονία χορήγηση β-αναστολέα. Σύμφωνα με τα ευρήματά μας, η χρονία χορήγηση προπρανολόλης επιφέρει σημαντική αύξηση της παθητικής δυσκαμψίας του αορτικού τοιχώματος.

## Σχολιασμός των αποτελεσμάτων

Στην παρούσα εργασία παρατηρήθηκε ότι το σωματικό βάρος μειώθηκε αισθητά στα ζώα που ελάμβαναν προπρανολόλη με το πόσιμο νερό τους, γεγονός που

είναι σε απόλυτη αντιστοιχία με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών, στις οποίες επίμυες είχαν υποβληθεί σε αποκλεισμό των β-αδρενεργικών υποδοχέων<sup>22</sup> και χημική συμπαθεκτομή.<sup>5,6</sup> Η μακροχρόνια χορήγηση προπρανολόλης επέφερε επίσης σημαντική ελάττωση της καρδιακής συχνότητας, που βρίσκεται σε συμφωνία με μελέτες, στις οποίες παρατηρήθηκε μείωση σε ποσοστό 15% με ημερήσιες δόσεις των 20–100 mg/kg.<sup>23–27</sup> Όπως έχει αναφερθεί,<sup>22–24</sup> η δόση της προπρανολόλης που χορηγήθηκε προκάλεσε επαρκή αποκλεισμό των β-υποδοχέων, χωρίς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.<sup>28</sup>

Προκειμένου να επιβεβαιωθεί ο ικανοποιητικός βαθμός δέσμωσης των β-αδρενεργικών υποδοχέων, εφαρμόστηκε η δοκιμασία της ισοπροτερενόλης.<sup>26</sup> Η δόση της προπρανολόλης που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη φαίνεται ότι δέσμωσε ικανοποιητικά τους β-υποδοχείς του μυοκαρδίου σε όλα τα ζώα της πειραματικής ομάδας, καθώς η ενδοφλέβια χορήγηση υδροχλωρικής ισοπροτερενόλης προκάλεσε μικρή μόνο αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Το γεγονός αυτό συνιστά ένδειξη ικανοποιητικής δέσμωσης των υποδοχέων, δεδομένου ότι σε προγενέστερη μελέτη<sup>29</sup> οι δόσεις προπρανολόλης που χρησιμοποιήθηκαν και από τις οποίες συμπεραίνεται η πληρότητα του αποκλεισμού, ήταν μικρότερες (10 mg/kg υποδόρια). Ο συνολικός όγκος του διαλύματος της υδροχλωρικής ισοπροτερενόλης, που χορηγήθηκε στην παρούσα μελέτη ενδοφλέβια σε κάθε επίμυ, δεν υπερέβη τα 0,25 mL. Κατ' αυτόν τον τρόπο, δεν επιβαρύνθηκε το κυκλοφορικό σύστημα των ζωικών προτύπων, αφού έχει αναφερθεί από άλλους ερευνητές ότι η ενδοφλέβια χορήγηση 0,4 mL ισοπροτερενόλης σε διάστημα ενός min δεν προκαλεί σημεία υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας.<sup>27,29–31</sup>

Οι παθητικές *in vitro* μηχανικές ιδιότητες της κατιούσας θωρακικής αορτής άλλαξαν σημαντικά ως συνέπεια της μακροχρόνιας χορήγησης προπρανολόλης, έχοντας ως αποτέλεσμα τη σκλήρυνση του τοιχώματος του αγγείου σε επίπεδα φυσιολογικών και υψηλών πιέσεων.

Προηγούμενες εργασίες έχουν μελετήσει αποκλειστικά τη βραχυπρόθεσμη επίδραση των β-αναστολέων στις μηχανικές ιδιότητες του αορτικού τοιχώματος, με τα αποτελέσματά τους όμως να είναι αντικρουόμενα. Σε μελέτη των Groenink et al<sup>15</sup> αναφέρεται σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης υγιών ατόμων μετά από τη χορήγηση προπρανολόλης, με τη διατασιμότητα ωστόσο της αορτής και την ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος να παραμένουν αμετάβλητες. Αντίθετα, οι Haouzi et al<sup>14</sup> αναφέρουν ότι η διατασιμότητα του αορτικού τοιχώματος αυξάνεται ενώ η δυσκαμψία του μειώνεται ως αποτέλεσμα της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης.

Απ' όσα είναι γνωστά, δεν υπάρχουν ικανές πληροφορίες

σχετικά με τη μακροχρόνια επίδραση του αποκλεισμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων στα μηχανικά χαρακτηριστικά της αορτής. Οι Lacolley et al<sup>5</sup> έχουν τεκμηριώσει ότι η διατασιμότητα της κοιλιακής αορτής μειώνεται σε επίμυες μετά από τρίμηνη συμπαθητική απονεύρωση με γουανεθιδίνη, εύρημα που είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, όπου διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση της δυσκαμψίας του τοιχώματος της κατιούσας θωρακικής αορτής μετά από τρίμηνη χορήγηση προπρανολόλης. Ωστόσο, παρά τις ομοιότητες στα ευρήματα των δύο μελετών, αυτές διαφέρουν λόγω του ότι ενώ η γουανεθιδίνη προκαλεί συνολική καταστροφή των συμπαθητικών νευρών, η προπρανολόλη δρα επιλεκτικά στους β-υποδοχείς.

Προσοχή πρέπει, επίσης, να επιδειχθεί στη σύγκριση των *in vivo* ελαστικών ιδιοτήτων, που αναφέρονται στην εργασία των Lacolley et al,<sup>5</sup> με τις *in vitro* παθητικές ελαστικές ιδιότητες, που παρουσιάζονται στην παρούσα εργασία. Οι τελευταίες αποτελούν ένδειξη της δυσκαμψίας του αορτικού τοιχώματος και σχετίζονται με τις παθητικές ιδιότητες του ιστού, ανεξαρτήτως των γεωμετρικών του χαρακτηριστικών, ενώ οι *in vivo* δείκτες των ελαστικών ιδιοτήτων εξαρτώνται τόσο από τη γεωμετρία του ιστού, όσο και από τις εγγενείς ιδιότητες του τοιχώματός του, παθητικές και ενεργητικές, δηλαδή συμπεριλαμβάνουν τη συνεισφορά του τόνου των λείων μυϊκών κυττάρων.

### Λειτουργικές επιπτώσεις

Προκαταρκτική κλινική σημασία μπορεί να αποδοθεί στη σκλήρυνση του αορτικού τοιχώματος μετά από χρόνια χορήγηση β-αδρενεργικού αναστολέα. Η αύξηση της αορτικής δυσκαμψίας έχει συσχετιστεί σε προηγούμενες μελέτες με τη γήρανση και με παθολογικές καταστάσεις όπως η αρτηριακή υπέρταση, η αθηρωμάτωση και η στεφανιαία νόσος.<sup>1,7,21</sup> Μεταξύ των δυσμενών παθοφυσιολογικών δευτερογενών επιπτώσεων της αυξημένης αορτικής δυσκαμψίας περιλαμβάνονται η μειωμένη διαστολική και η αυξημένη συστολική και διαφορική αρτηριακή πίεση, λόγω της απώλειας της αποθηκευτικής ικανότητας της αορτής και της υψηλότερης ταχύτητας μετάδοσης του σφυγμικού κύματος.<sup>1,7</sup> Η εξαφάνιση, όμως, του διαστολικού κύματος μειώνει την αιμάτωση του μυοκαρδίου, ενώ η αύξηση της συστολικής πίεσης οδηγεί σε καρδιακή υπερφόρτωση και υπερτροφία, καθώς και σε διευρυμένη διαστολική-συστολική διάταση των περιφερικών αρτηριών, συνεισφέροντας στον τραυματισμό τους.

Φαίνεται λοιπόν ότι η χορήγηση β-αδρενεργικών αναστολέων για μεγάλο χρονικό διάστημα προκαλεί σημαντική σκλήρυνση στο αορτικό τοίχωμα. Για την επιβεβαίωση όμως των αποτελεσμάτων αυτών απαιτούνται κλινικές μελέτες,

που θα διερευνήσουν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα των β-αναστολέων στα *in vivo* μηχανικά χαρακτηριστικά της αορτής, τόσο νορμοτασικών όσο και υπερτασικών ασθενών. Χρήσιμες, επίσης, θα είναι ιστολογικές και εμβιομηχανικές μελέτες, οι οποίες θα διερευνήσουν τη χρονική αλληλουχία των μεταβολών που επέρχονται στις μηχανικές ιδιότητες και τα δομικά στοιχεία του αορτικού τοιχώματος. Η αορτική σκλήρυνση είναι βέβαιο ότι θα έχει δυσμενείς επιπτώσεις στο κυκλοφορικό σύστημα, ωστόσο η χρονική διάρκεια της χορήγησης του β-αναστολέα που απαιτείται για κάτι τέτοιο στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Ένα ακόμα σημαντικό ερώτημα από πλευράς καρδιαγγειακής φυσιολογίας είναι κατά πόσο οι διαφορετικοί αναστολείς έχουν τα ίδια αποτελέσματα στη δομή και τη λειτουργία της αορτής, δεδομένου ότι επιφέρουν παρόμοια γενική μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Συμπερασματικά, ο μακροχρόνιος φαρμακευτικός αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων προκαλεί σημαντικές αλλαγές στις *in vitro* μηχανικές ιδιότητες της θωρακικής αορτής σε επίμυες, αποδεικνύοντας ότι η φυσιολογική λειτουργία των β-υποδοχέων είναι αναγκαία για τη διατήρηση της λειτουργικότητας της αορτής. Το τοίχωμα του αγγείου καθίσταται περισσότερο δύσκαμπτο σε φυσιολογικά και υψηλά επίπεδα παραμόρφωσης, καθώς και σε φυσιολογικά επίπεδα τάσης, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην κλινική χορήγηση του β-αναστολέα. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για τη διερεύνηση των χρόνιων επιδράσεων του αποκλεισμού των β-υποδοχέων στον αγγειακό τόνο, στα δομικά και τα *in vivo* μηχανικά χαρακτηριστικά του αορτικού τοιχώματος, όπως επίσης και στη χρονική εξέλιξη των επιδράσεων αυτών.

## ABSTRACT

### Long-term effects of β-receptor blockade on the mechanical behavior of the aorta in experimental animals

D.P. SOKOLIS, K.M. LAMPROPOULOS, K.A. DIMITRIOU, E. BALAFAS, M. KYRIAKIDIS, P.E. KARAYANNACOS  
*Laboratory of Biomechanics, Center for Experimental Surgery, Foundation of Biomedical Research, Academy of Athens, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(3):348–355*

**OBJECTIVE** The aorta, and especially its thoracic portion, does not constitute a mere conduit for the transfer of blood, but through the complicated mechanical properties of its vessel wall contributes significantly to the homeostasis of the cardiovascular system. The aim of this study was the determination of changes in the mechanical characteristics of the thoracic aortic wall following functional blockade of its β-adrenergic receptors. **METHOD** Thirty two healthy male Wistar rats, of the same age, were used, which were divided in two groups. In the animals of the control group (n=16) only water was given with their food, while in the experimental group (n=16), propranolol was administered in their water at a daily dose of 100 mg/kg. The animals of both groups were sacrificed after 3 months. To assess the sufficiency of β-blockade, the effect on the heart rate of isoproterenol (0.5 μg) administered intravenously was examined, before the terminal study in the animals of the two groups. The descending thoracic aorta was excised and longitudinal strips of fixed dimensions were obtained. The specimens were submitted to study of their mechanical characteristics on a tensile-testing device. The stress-strain, elastic modulus-stress and elastic modulus-strain curves were divided into three parts, referring to low, physiologic and high pressures, each of which was subjected to regression analysis. **RESULTS** In all animals of the experimental group, sufficient blockade of β-receptors was noted, given that the heart rate was not raised after the intravenous administration of isoproterenol. The cumulative elastic modulus-stress curve of the experimental group was displaced upwards towards higher elastic modulus values in comparison to the curve of the control group only at physiologic stress levels. The respective elastic modulus-strain curve was displaced towards higher elastic modulus values at physiologic and high strain levels. Statistical evaluation of the regression parameters for the second and third parts of the curves showed significant differences between the two groups, which indicated that the aortic wall of animals of the experimental group was significantly stiffer than that of the control group at physiologic and high levels of pressure. **CONCLUSIONS** The pharmacological blockade of β-receptors in experimental animals leads to a significant increase in wall stiffness of the descending thoracic aorta at physiologic and high levels of pressure. The consequences of this pharmacological sympathectomy on the aortic wall and consequently on the maintenance of hemodynamic homeostasis must be taken into consideration in the clinical use of the β-blockers.

**Key words:** Aorta, β-receptors, Experimental animals, Mechanical properties, Propranolol

## Βιβλιογραφία

- BOUDOULAS H, WOOLEY CF. Aortic function. In: Boudoulas H, Toutouzas PK, Wooley CF (eds) *Functional abnormalities of the aorta*. Futura Publ Co Inc, New York, 1996:3–36
- COX RH. Effects of norepinephrine on mechanics of arteries *in vitro*. *Am J Physiol* 1976, 231:420–425
- DOBRIN PB, ROVICK AA. Influence of vascular smooth muscle on contractile mechanics and elasticity of arteries. *Am J Physiol* 1969, 217:1644–1651
- BOUTOUYRIE P, LACOLLEY P, GIRERD X, BECK L, SAFAR M, LAURENT S. Sympathetic activation decreases medium-size artery compliance in humans. *Am J Physiol* 1994, 267:H1368–H1376
- LACOLLEY P, GLASER E, CHALLANDE P, BOUTOUYRIE P, MIGNOT JP, DURIEZ M ET AL. Structural changes and *in situ* aortic pressure-diameter relationship in long-term chemical-sympathectomized rats. *Am J Physiol* 1995, 269:H407–H416
- FRONEK K, BLOOR CM, AMIEL D, MILOS C. Effect of long-term sympathectomy on the arterial wall in rabbits and rats. *Exp Mol Pathol* 1978, 28:279–289
- NICHOLS WW, O'ROURKE MF. *McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles*. 5th ed. Oxford University Press, New York, 2005
- LACOLLEY P, BEZIE Y, GIRERD X, CHALLANDE P, BENETOS A, BOUTOUYRIE P ET AL. Aortic distensibility and structural changes in sinoaortic-denervated rats. *Hypertension* 1995, 269:H407–H416
- MIAO CY, TAO X, GONG K, ZHANG SH, CHU ZX, SU F. Arterial remodeling in chronic sinoaortic-denervated rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001, 37:6–15
- ZIPES DP, BRAUNWALD E. *Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*. Saunders WB, New York, 2005
- SALIM MA, ALPERT BS, WARD JC, PYERITZ RE. Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root rate of dilation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1994, 74:629–633
- SHORES J, BERGER KR, MURPHY DE, PYERITZ RE. Progression of aortic dilation and the benefit of long-term β-adrenergic blockade in Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1994, 330:1335–1351
- YIN FCP, BRIAN KP, TING CT, PYERITZ RE. Arterial hemodynamic indexes in Marfan syndrome. *Circulation* 1989, 79:854–862
- HAOUZI A, BERGLUND H, PELIKAN PCD, MAURER G, SIEGEL RJ. Heterogeneous aortic response to acute β-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *Am Heart J* 1997, 133:60–63
- GROENINK M, De ROOS A, MULDER BJ, SPAAN JA, VAN DER WALL EE. Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan's syndrome. *Am J Cardiol* 1998, 82:203–208
- ANGOURAS D, SOKOLIS DP, DOSIOS T, KOSTOMITSOPOULOS N, BOUDOULAS H, SKALKEAS G ET AL. Effect of impaired vasa vasorum flow on the structure and mechanics of the thoracic aorta: Implications for the pathogenesis of aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000, 17:468–473
- SOKOLIS DP, BOUDOULAS H, KARAYANNACOS PE. Assessment of the aortic stress-strain relation in uniaxial tension. *J Biomech* 2002, 35:1213–1223
- SOKOLIS DP, ZARBIS N, DOSIOS T, PAPALOUKA V, PAPADIMITRIOY L, BOUDOULAS H ET AL. Post-vagotomy mechanical characteristics and structure of the thoracic aortic wall. *Ann Biomed Eng* 2005, 33:1–13
- COX RH. Passive mechanics and connective tissue composition of canine arteries. *Am J Physiol* 1978, 234:H533–H541
- FUNG YC. *Biomechanics: Motion, flow, stress and growth*. 2nd ed. Springer-Verlag, New York, 1990
- HUMPHREY JD. *Cardiovascular solid mechanics: Cells, tissues, and organs*. 1st ed. Springer-Verlag, New York, 2002
- DONTA I, KARAYANNACOS PE, BOUDOULAS H, KOSTAKIS A, SECHAS M, VARONOS D ET AL. Effect of beta-adrenergic blockade on physiological growth in the wistar rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1982, 37:147–150
- VAVRA I, TOM H, GRESELIN E. Chronic propranolol treatment in young spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1973, 51:727–732
- WEISS L, LUNDGREN Y, FOLKOW B. Effects of prolonged treatment with adrenergic beta-receptor antagonists on blood pressure, cardiovascular design and reactivity in spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol Scand* 1974, 91:447–457
- WILLIAMS EM, RAINE AE. Effect of prolonged beta-receptor blockade on dry weight and electrophysiological responses of rabbit hearts. *Lancet* 1974, ii:1048–1049
- GOULDING A, MCCHESENEY R, STEWART RD. Effects of propranolol on changes in heart rate, heart weight, kidney weight, urinary hydroxyproline and weight gain induced by large doses of thyroxine in the rat. *J Endocrinol* 1976, 71:399–405
- NISHIYAMA K, NISHIYAMA A, PFEFFER MA, FROHLICH ED. Systemic and regional flow distribution in normotensive and spontaneously hypertensive young rats subjected to lifetime beta-adrenergic receptor blockade. *Blood Vessels* 1978, 15:333–347
- FITZGERALD JD. Propranolol. In: Scriabine A (ed) *Pharmacology of antihypertensive drugs*. Raven Press, New York, 1980:195–208
- BARRETT AM, CULLUM VA. The biological properties of the optical isomers of propranolol and their effects on cardiac arrhythmias. *Br J Pharmacol* 1968, 34:43–55
- BRODEUR P, PANTELY G, YUNG N, METCALFE J. No change in heart weight of adult rats after 6 weeks of propranolol. *Clin Res* 1980, 28:2A
- BARRETT AM. The mobilization of free fatty acids in response to isoprenaline in the rat. *Br J Pharmacol* 1965, 25:545–556

Corresponding author:

D.P. Sokolis, 35 Lefkados street, GR-153 54 Glyka Nera, Greece  
e-mail: dsokolis@bioacademy.gr