

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική**

**Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής  
Έρευνας "Ν. Σ. Χρηστέας"**



**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΔΙΟΝΥΣΙΟΣ Χ. ΑΡΑΒΑΝΤΙΝΟΣ**

**ΙΑΤΡΟΣ**

**Θέμα:**

**«Η επίδραση της παραορτικής αντλίας αντιώθησης  
(PULVAD) στη στεφανιαία ροή και στη ροή στις καρωτίδες σε  
χοίρειο μοντέλο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας».**

**ΑΘΗΝΑ 2020**

ΟΡΚΟΣ  
ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΗΙΤΡΟΝ  
ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ  
ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ  
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΙΝ ΚΑΤΑ  
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ  
ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΖΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΤΗΣ  
ΑΣΘΑΙΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΧΗΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ  
ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ  
ΚΑΙ ΒΙΟΝ ΚΟΙΝΩΣΑΣ ΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ  
ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ ΘΑΙ  
ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΖ ΟΥΤΕΟΝ ΑΔΕΛΦΟΙΣ

ΙΣΩΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΣΙΝ ΑΡΡΗΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ  
ΗΝ ΧΡΗΖΩ ΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΖΥΓΓΡΑΦΗΣ  
ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΡΑΣΗΣ  
ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ ΘΑΙ ΒΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ  
ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΧΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕ  
ΓΡΑΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΟΩΛΛΟ  
ΔΕΟΝΔΕ ΜΙ ΔΙΑΙΤΗ ΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΝΟΝΩΝ  
ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙΔΗΑΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΔΔΙ  
ΚΙΗ ΕΙΡΖΕΙΝ ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΒΩΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ  
ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΟΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΘΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ  
ΑΓΝΟΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΟΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ  
ΤΗΝ ΕΜΗΝ ΟΥΤΕ ΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΟΝΤΑΣ ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ  
ΕΡΓΑ ΤΗΣΙ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡΗΖΙΟΣ ΤΗΣ ΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ  
ΕΣΩ ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ  
ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΘΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΘΡΟΔΙΣΙ  
ΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥ  
ΦΕΡΩΝΤΕ ΚΑΙ ΔΟΝΑΩΝ ΔΑ ΔΑ ΕΝ ΘΕΡΑΠΗΗ ΚΑΙ ΙΩ Η Α  
ΚΟΥΣΩ Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΔΜΗ  
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΑΔΑΕΕ ΣΘΑΙ ΕΖΩΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ  
ΕΙΜΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ  
ΠΟΙΚΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΖΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΝ  
ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ  
ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑ ΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΚΕΠΙΟΡΚΟΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ  
ΤΟΝΤΕΩΝ

***Στη σύζυγό μου Δήμητρα***

***Στους γονείς μου Χριστόφορο και Άννα***

***Στα παιδιά μου Χριστόφορο και Παντελή***

***Στα αδέρφια μου Γιάννη και Σταύρο***

***Στον καθηγητή μου Ιωάννη Νανά***

### **Στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής**

Ημερομηνία αίτησης για ορισμό τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

07/08/2013

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 06/02/2014

### **Μέλη τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

-Δέσποινα Περρέα, Καθηγήτρια Πειραματικής Παθοβιοχημείας, Ιατρική Σχολή  
ΕΚΠΑ (Επιβλέπουσα)

-Ιωάννης Νανάς, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

-Ευστάθιος Ηλιοδρομίτης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Ημερομηνία ορισμού θέματος Διδακτορικής Διατριβής: 30/04/2014

Ημερομηνία κατάθεσης Διδακτορικής Διατριβής: 07/10/2020

**Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής:** Σφηκάκης Πέτρος

**Επταμελής Επιτροπή:**

Δέσποινα Περρέα, Καθηγήτρια Πειραματικής Παθοβιοχημείας, Ιατρική Σχολή  
ΕΚΠΑ (Επιβλέπουσα)

Ιωάννης Νανάς, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Ευστάθιος Ηλιοδρομίτης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Λουκιανός Ραλλίδης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Δημήτριος Αλεξόπουλος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Ιγνάτιος Οικονομίδης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Δημήτριος Αγγουράς, Αν. Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής, Ιατρική Σχολή  
ΕΚΠΑ

Βαθμός: Άριστα

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....	<b>8</b>
<b>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ</b> .....	<b>10</b>
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>17</b>
<b>Καρδιακή Ανεπάρκεια</b> .....	<b>18</b>
Ορισμός και ταξινόμηση.....	18
Επιδημιολογικά δεδομένα και αιτιολογία.....	19
Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.....	20
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας.....	21
<b>Αντιώθηση</b> .....	<b>24</b>
Φυσιολογικές αρχές και αιμοδυναμικές επιδράσεις.....	25
Αντιώθηση στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.....	26
Αντιώθηση στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.....	28
Συσκευές αντιώθησης.....	30
<b>Αντλία αποφόρτισης πίεσης της αριστερής κοιλίας</b> .....	<b>37</b>
<b>Στεφανιαία ροή</b> .....	<b>41</b>
Φυσιολογία και παθοφυσιολογία.....	41
Αυτορρύθμιση της στεφανιαίας ροής.....	44
Στεφανιαία ροή και αντιώθηση.....	46
<b>Καρωτιδική ροή</b> .....	<b>49</b>
Φυσιολογία και παθοφυσιολογία.....	49
Καρωτιδική ροή και συσκευές αντιώθησης.....	50
Αναστροφή ροής.....	52

<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>55</b>
Σκοπός της μελέτης.....	56
Υλικά πειράματος.....	58
Πειραματική διάταξη.....	63
Πειραματικό πρωτόκολλο.....	68
Στατιστική ανάλυση.....	71
<b>Αποτελέσματα.....</b>	<b>71</b>
Ανάλυση πειραμάτων.....	72
Η επίδραση της PULVAD στη ροή των στεφανιαίων αγγείων.....	97
Η επίδραση της PULVAD στην καρωτιδική ροή.....	106
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>	<b>108</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>116</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>118</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>120</b>

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε κατά τα έτη 2014 - 2020 υπό την αιγίδα της Γ΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, τα πειράματα της οποίας έλαβαν μέρος στο Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας "Ν. Σ. Χρηστέας".

Αρχικά, θα ήθελα να καταθέσω το σεβασμό και τη βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου προς τον καθηγητή Καθηγητή κ. Ιωάννη Νανά, ο οποίος με ενέταξε στο χώρο της πειραματικής και κλινικής καρδιολογίας και με καθοδήγησε καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διατριβής.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια κ. Δέσποινα Περρέα, ως επιβλέπουσα της διατριβής, για την ουσιαστική βοήθεια και τις πολύτιμες συμβουλές που μου παρείχε κατά τη διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Ευστάθιο Ηλιοδρομίτη για τις υποδείξεις του ως μέλος της συμβουλευτικής επιτροπής.

Η παρούσα διατριβή δε θα ήταν δυνατόν να υλοποιηθεί χωρίς την αμέριστη βοήθεια και συμβολή του συναδέλφου Κωσταντίνου Μαλλιάρα, τον οποίο και ευχαριστώ βαθύτατα. Με την εκτεταμένη εμπειρία του και τη βαθιά επιστημονική του γνώση, βοήθησε τα μέγιστα στον πειραματικό σχεδιασμό και την αξιολόγηση των ερευνητικών δεδομένων.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στο συνάδελφο Χρήστο Κοντογιάννη, για τον ουσιαστική συμβολή του στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής.



Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συναδέλφους Βασίλη Σουσώνη, Τιτίκα Σφακιανάκη, Χρήστο Καπέλιο και Σμαράγδα Σαρχώση για την πολύτιμη βοήθεια τους, καθώς και τους συνεργάτες της ερευνητικής ομάδας Πάτερ Ιωάννη Ταχλιαμπούρη, Γιάννη Νανά, Ευστράτιο Βλάρα και Μαρία Νανά για την τεράστια συνεισφορά τους στην επιτυχή διεξαγωγή των πειραμάτων.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη σύζυγό μου, Δήμητρα που είναι το στήριγμά μου σε κάθε μου προσπάθεια και τους γονείς μου Χριστόφορο και Άννα που μου έδωσαν τα πάντα και με βοήθησαν να γίνω καλύτερος άνθρωπος.

# ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

## ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

---

- **09/05/2019:** Απόκτηση τίτλου ιατρικής ειδικότητας Καρδιολογίας
- **2013-2016:** Μεταπτυχιακό πρόγραμμα της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών με τίτλο «Μονάδες Εντατικής Θεραπείας-Καρδιολογική Νοσηλευτική».
- **2003-2009:** Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, βαθμός πτυχίου «Λίαν Καλώς»: 8.03/10
- **2002:** Ενιαίο Λύκειο Παλλάδιο, Αργίνιο, Βαθμός Απολυτηρίου: «Άριστα» 19.6/20.

## ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

---

- 09/2019-σήμερα: Καρδιολόγος στο Τμήμα Διαδερμικών Βαλβίδων, Νοσοκομείο Υγεία.
- 29/01/2015- 31/08/2109: Ειδικευόμενος ιατρός Καρδιολογικής Κλινικής, Σισμανόγλειο Νοσοκομείο, Μαρούσι Αττικής.
- 05/11/2012-28/01/2015: Ειδικευόμενος Ιατρός Α Παθολογικής Κλινικής, Σισμανόγλειο Νοσοκομείο, Μαρούσι Αττικής.
- 9/12/2010-31/07/2012: Αγροτικός Ιατρός – Εκπλήρωση υπηρεσίας ιατρού της υπαίθρου στο Π.Ι. Σαρδηνίων.
- 09/11/2009 – 09/07/2010: Υπηρεσία οπλίτη ιατρού.

## ΕΡΕΥΝΑ

---

- 2014-σήμερα: Διδακτορική Διατριβή στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών με τίτλο «Επίδραση της παραορτικής αντλίας αντιώθησης (PU-LVAD) στη στεφανιαία ροή και στη ροή στις καρωτίδες σε χοίρειο μοντέλο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας»
- 09/2012-11/2012: Επιστημονικός συνεργάτης της ερευνητικής ομάδας υπό τον καθηγητή κ. Ι. Νανά. Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική κλινική του Γ.Ν.Α Λαϊκό.

- 09/2012-07/2017: Συμμετοχή σε καρδιολογικά πειράματα πάνω σε μικρά και μεγάλα ζώα (π.χ. ποντίκια, χοίροι, βοοειδή).

---

## **ΒΡΑΒΕΙΑ**

- Σύγκριση PULVAD και ενδοαορτικής αντλίας σε οξεία και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Βραβείο καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης στο 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα, 2019.
- Ευεργετικές μηχανοενεργητικές επιδράσεις της PULVAD σε ανεπαρκούσα καρδιά. Βραβείο καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης στο 18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα, 2017.
- Αναστολή μιτοχονδριακού αντιμεταφορέα Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> για πρόληψη κοιλιακών αρρυθμιών. Βραβείο καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης στο 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα, 2016.
- Effects of a Novel Implantable Counterpulsation Assist Device on Left Ventricular Mechanoenergetics. Comparison with the Intra-Aortic Ballon Pump in a Porcine Model of Acute Heart Failure. Best poster, ACC.16, 65<sup>th</sup> Annual Scientific Session & Expo, Chicago, Illinois, USA

---

## **ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ**

- **06/2018:** EACVI/EACTA Certification in Adult Transoesophageal Echocardiography
- **12/2017:** EACVI Adult Transthoracic Echocardiography Level 1 (written part)
- **10/2013:** Εξειδικευμένη Υποστήριξη Ζωής (ACLS course-Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης).

---

## **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

- Αγγλικά: Άριστα (Certificate of Proficiency in English)
- Γαλλικά: Λίαν καλώς (Certificat Pratique de Langue Française)
- Γερμανικά: Καλώς (Goethe-Zertificat B1)

---

## **ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ-ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ**

- Μέλος Επιστημονικού Συμβουλίου Σισμανόγλειο ΓΝΑ (2017-2019)
- Μέλος Επιτροπής Έρευνας Σισμανόγλειο ΓΝΑ (2017-2019)
- Μέλος Επιτροπής Βιβλιοθήκης Σισμανόγλειο ΓΝΑ (2015-2017)
- Άριστη γνώση «Βιοστατιστικής και Υπολογιστικής Στατιστικής μέσω SPSS». Σεμινάριο Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας (36 CME-CPD).
- Άριστη γνώση Microsoft Office (Word, PowerPoint, Excel)

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ-ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ**

- Προγνωστική αξία της υπολειμματικής χοληστερόλης για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα σε υπερτασικούς ασθενείς. Αναρτημένη ανακοίνωση. 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ομάδων Εργασίας. Αθήνα, 2019
- Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με δύσπνοια και κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας 40-45%. Αναρτημένη ανακοίνωση. 20<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα, 2019
- Χαρακτηριστικά ασθενών με στεφανιαία νόσο και δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας που παραπέμπονται για έλεγχο βιωσιμότητας μυοκαρδίου. Αναρτημένη ανακοίνωση. 20<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα, 2019
- Σύγκριση PULVAD και ενδοαορτικής αντλίας σε οξεία και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Προφορική ανακοίνωση. 20<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα, 2019
- Χαρακτηριστικά στεφανιαίων βλαβών ασθενών με NSTEMI. Αναρτημένη Ανακοίνωση. 39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2018
- Προγνωστική σημασία καρδιαγγειακής έκβασης των επιπέδων των λιπιδίων αίματος υπερτασικών ασθενών. Αναρτημένη Ανακοίνωση. 39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2018
- Συσχέτιση επιπέδων ουρικού οξέος αίματος και επιπέδων μικροαλβουμινουρίας υπερτασικών ασθενών. Αναρτημένη Ανακοίνωση. 39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2018
- Προγνωστική σημασία της διαστολικής πίεσεως κατά τη διάρκεια παρακολούθησης υπερτασικών ασθενών. Αναρτημένη Ανακοίνωση. 39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2018
- Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με δύσπνοια και κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας 40-45%. Αναρτημένη Ανακοίνωση. 39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2018
- Υποτροπιάζουσα θρόμβωση φλεβικού μοσχεύματος και αντιμετώπιση. Αναρτημένη Ανακοίνωση. 39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2018
- Η επίδραση της PULVAD στη στεφανιαία και στην καρωτιδική ροή σε χοίρειο μοντέλο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Αναρτημένη Ανακοίνωση. 39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2018
- Συσχέτιση επιπέδων ουρικού οξέος και επιπέδων των λιπιδίων αίματος υπερτασικών ασθενών. Αναρτημένη Ανακοίνωση. 39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2018
- Φαρμακοθεραπεία ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Αναρτημένη Ανακοίνωση. 38<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2017
- Διαβάθμιση των επιπέδων του ουρικού οξέος αίματος αναλόγως του καρδιαγγειακού κινδύνου. Αναρτημένη Ανακοίνωση. 38<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2017
- Μεταβολικό ισοδύναμο κατά την κόπωση υπερτασικών ασθενών και συσχέτιση με μεταβολικές παραμέτρους. Αναρτημένη Ανακοίνωση. 38<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2017

- Μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσεως και λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας υπερτασικών ασθενών. Προφορική Ανακοίνωση. 38ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2017.
- Salutory effects of the PULVAD, a novel implantable counterpulsation assist device, on cardiac mechanoenergetics. Kontogiannis C., Aravantinos D, Nanas I, Kapelios CJ, Marinakis S, Vakrou S, Sarchosi S, Perrea DN, Mason JW, Nanas JN, Malliaras K. ASAIO J. 2018 Jun 5. doi: 10.1097/MAT.0000000000000838
- Blood pressure variability and cardiovascular risk. Aravantinos D., Kakiouzi V., Seretis A. Papavasileiou M.V. Journal of Hypertension . 35:e308, September 2017
- The influence of blood pressure variability at home to left ventricular mass of hypertensive patients. Aravantinos, D., Patsianis S., Mytas D., Kakiouzi V., Seretis A., Papavasileiou M.V. Journal of Hypertension. 35:e308, September 2017
- The impact of target blood pressure on the diastolic function of the left ventricle in hypertensive patients. Mytas D., Patsianis, S., Aravantinos, D., Kakiouzi, V., Seretis, A., Mousa N., Papavasileiou M.V. Journal of Hypertension . 35:e292-e293, September 2017
- Blood pressure variability and cardiovascular risk.Patsianis S., Aravantinos D., Kakiouzi V., Seretis A., Papavasileiou M.V. Journal of Hypertension. 35:e308. September 2017
- 24-hour ambulatory blood pressure variability and cardiovascular risk. Papavasileiou M.V. Patsianis S., Aravantinos D., Kakiouzi V., Seretis A. Pittaras A. Journal of Hypertension . 35:e308, September 2017.
- Correlation of prothrombotic status with early morning blood pressure measurements. Papavasileiou, M.V.; Aravantinos, D.; Patsianis, S.; Kakiouzi, V.; Seretis, A.; Makris, A. Journal of Hypertension, September 2017
- Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια σε έδαφος αρτηριακής υπέρτασης. Προφορική ανακοίνωση. 12ο συνέδριο κλινικών καρδιαγγειακών παθήσεων, Καλαμάτα 2017.
- Συστολική λειτουργία αριστεράς κοιλίας υπερτασικών ασθενών και ανοχή στην κόπωση. Αναρτημένη ανακοίνωση. 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης, Θεσσαλονίκη, 2017.
- Η σημασία των επιπέδων στόχων αρτηριακής πίεσεως στη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας υπερτασικών ασθενών. Αναρτημένη ανακοίνωση. 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης, Θεσσαλονίκη, 2017.
- Μεταβλητότητα περιπατητικής αρτηριακής πίεσεως και καρδιαγγειακός κίνδυνος. Αναρτημένη ανακοίνωση. 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης, Θεσσαλονίκη, 2017.
- Η επίδραση της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσεως στο σπίτι στη μάζα της αριστεράς κοιλίας υπερτασικών ασθενών. Αναρτημένη ανακοίνωση. 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης, Θεσσαλονίκη, 2017.
- Συσχέτιση προθρομβωτικής κατάστασης με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσεως κατά την πρωινή αφύπνιση υπερτασικών ασθενών. Προφορική ανακοίνωση. 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης, Θεσσαλονίκη, 2017.

- Φαρμακοθεραπεία ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Αναρτημένη ανακοίνωση. 18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα, 2017.
- Ευεργετικές μηχανοενεργητικές επιδράσεις της PULVAD σε ανεπαρκούσα καρδιά. Προφορική ανακοίνωση. 18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα, 2017.
- Υπερτασική απάντηση στην κόπωση και μεταβολικό προφίλ. Αναρτημένη ανακοίνωση. 37ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2016.
- Μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσεως σε υπερτασικούς ασθενείς και συστολική/διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Αναρτημένη ανακοίνωση. 37ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2016.
- Προθρομβωτική κατάσταση και ουρικό οξύ αίματος υπερτασικών ασθενών. Διαφοροποιήσεις μεταξύ ανδρών και γυναικών. Αναρτημένη ανακοίνωση. 37ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2016.
- Μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσεως 24ώρου και υποκλινική βλάβη οργάνων στόχων υπερτασικών. Προφορική ανακοίνωση. 37ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2016.
- Salutory Effects of a Novel Implantable Counterpulsation Assist Device on Left Ventricular Mechanoenergetics in a Porcine Model of Acute Heart Failure. Konstantinos Malliaras, Yannis Nanas, Chris Kontogiannis, Dionysios Aravantinos, Chris Kapelios, Sotirios Marinakis, Smaragda Sarchosi, Stella Vakrou, Despina Perrea, John Nanas. *Circulation*. 2016;134:A15974
- Prothrombotic effect of serum uric acid in hypertensive patients. D.Aravantinos, S.Patsianis, V.Kakiouzi, G.Moustakas, N.Mousa, A.Seretis, M.V. Papavasileiou. *Journal of Hypertension*. 34():e217, September 2016.
- Blood pressure variability in hypertensive patients and diastolic/systolic function of the left ventricle. S. Patsianis, D. Mytas, V. Kakiouzi, G. Moustakas, D. Aravantinos, N. Mousa, A. Seretis, M.V. Papavasileiou. *Journal of Hypertension*. 34():e209, September 2016.
- Daily variability of arterial pressure and subclinical damage of target organs in hypertensive patients. D.Mytas, S.Patsianis, V.Kakiouzi, G.Moustakas, N.Mousa, D.Aravantinos, M.V Papavasileiou. *Journal of Hypertension*. 34():e210, September 2016.
- A novel implantable counterpulsation assist device optimizes left ventricular mechanoenergetics and improves myocardial perfusion in a porcine model of acute heart failure. Αναρτημένη ανακοίνωση. 3rd world congress on acute heart failure, Florence, Italy, 2016.
- Effects of a Novel Implantable Counterpulsation Assist Device on Left Ventricular Mechanoenergetics ; Comparison with the Intra-Aortic Balloon Pump in a Porcine Model of Acute Heart Failure. Αναρτημένη ανακοίνωση. ACC.16, 65<sup>th</sup> Annual Scientific Session & Expo, Chicago, Illinois, USA
- Μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσεως 24ώρου και υποκλινική βλάβη οργάνων στόχων υπερτασικών ασθενών. Αναρτημένη ανακοίνωση. 16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης, Αθήνα, 2016.
- Προθρομβωτική δράση ουρικού οξέος πλάσματος υπερτασικών ασθενών. Αναρτημένη ανακοίνωση. 16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης, Αθήνα, 2016.

- Αναστολή μιτοχονδριακού αντιμεταφορέα  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  για πρόληψη κοιλιακών αρρυθμιών. Προφορική ανακοίνωση. 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα, 2016.
- Η επίδραση της PULVAD στη μηχανοενεργητική της ανεπαρκούς χοίρειας καρδιάς. Προφορική ανακοίνωση. 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα, 2016.
- Μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσεως υπερτασικών ασθενών και διαστολική/συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Αναρτημένη ανακοίνωση. 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα, 2016.
- Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια σε έδαφος αρτηριακής υπέρτασης. Αναρτημένη ανακοίνωση. 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα, 2016.
- Η επίδραση της PULVAD στη στεφανιαία ροή ανεπαρκούς χοίρειας καρδιάς. Αναρτημένη ανακοίνωση στο 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα 2016.
- Η PULVAD έχει υπέρτερη αιμοδυναμική επίδραση από την ενδοαορτική αντλία αντιώθησης σε βόειο μοντέλο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Αναρτημένη ανακοίνωση. 36ο Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη 2015.
- Η επίδραση της PULVAD στη μηχανοενεργητική της αριστερής κοιλίας σε χοίρειο μοντέλο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Προφορική ανακοίνωση. 36ο Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη 2015.
- Παρουσίαση ερευνητικού πρωτοκόλλου με τίτλο «Αποφόρτιση πίεσης ή/και προγονικά κύτταρα και αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου». Προφορική ανακοίνωση. Επιστημονική Ημερίδα στο πλαίσιο της δράσης Αριστεία II, Αθήνα 2015)
- Profound pressure unloading induced by a novel implantable counterpulsation assist device in a porcine model of acute heart failure». Αναρτημένη ανακοίνωση. 2<sup>nd</sup> world congress on acute heart failure, Seville, Spain, 2015.
- Χειρουργική τεχνική και δυνατότητα εμφύτευσης νέας συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας. Αναρτημένη ανακοίνωση. 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα, 2015.
- Η επίδραση της ενδοαορτικής αντλίας αντιώθησης έναντι νέας συσκευής αντιώθησης (PULVAD) στο αιμοδυναμικό προφίλ και τη συστηματική κυκλοφορία σε βόειο πειραματικό μοντέλο. Προφορική ανακοίνωση. 16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα, 2015.
- Η επίδραση της ενδοαορτικής αντλίας αντιώθησης έναντι νέας συσκευής αντιώθησης (PULVAD) στο αιμοδυναμικό προφίλ και τη συστηματική κυκλοφορία σε χοίρειο πειραματικό μοντέλο. Αναρτημένη ανακοίνωση. 35<sup>ο</sup> Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2014.
- Η φαρμακοδυναμική αναστολή της μιτοχονδριακής αντλίας  $\text{NA}^+/\text{CA}^{2+}$  σε ισχαιμικό μυοκάρδιο προστατεύει έναντι των κοιλιακών αρρυθμιών σε παρακλινικό μοντέλο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Αναρτημένη ανακοίνωση. 35<sup>ο</sup> Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2014.
- A case report of Gordon's syndrome in a 20-year-old male with free medical family history. Kostakis ID, Tsoukalas NG, Aravantinos D Ch, Gkizis IG, Cholidou KG, Papadopoulos DP. HellenicJCardiol. 2013 Jan;54(1):64-68.

- Αθροιστική Κεφαλαλγία σε νεαρό ασθενή. Αναρτημένη ανακοίνωση. 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα.
- Βάση δεδομένων για τους νεοπλασματικούς δείκτες. Αναρτημένη ανακοίνωση. 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα.
- Φαινόμενο Raynaud σε νεαρό άνδρα. Νόσος ή σύνδρομο. Αναρτημένη Ανακοίνωση. 23<sup>ο</sup> Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων, Θεσσαλονίκη.
- Περίπτωση νεαρού άνδρα με σύνδρομο Poland. Αναρτημένη Ανακοίνωση. 23<sup>ο</sup> Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων, Θεσσαλονίκη.



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **Καρδιακή ανεπάρκεια**

### **Ορισμός και ταξινόμηση**

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τυπικά συμπτώματα (δύσπνοια, οίδημα σφυρών, κόπωση) που μπορεί να συνοδεύονται από σημεία ( αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση, ακροαστικά ευρήματα και περιφερικό οίδημα), τα οποία έχουν προκληθεί από δομικές και/ή λειτουργικές καρδιολογικές διαταραχές, που οδηγούν σε μειωμένη καρδιακή παροχή και/ή αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις στην ηρεμία ή κατά τη διάρκεια της άσκησης.<sup>1</sup>

Η συνηθέστερη ορολογία που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την καρδιακή ανεπάρκεια βασίζεται στη μέτρηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF). Ο όρος καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνει ένα μεγάλο εύρος ασθενών, όπως ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας [LVEF  $\geq$ 50%, ή καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF)] και ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (LVEF <40%). Οι ασθενείς με κλάσμα εξώθησης μεταξύ 40-49% αντιπροσωπεύουν μια γκριζα ζώνη, που καλείται ενδιάμεσου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια (HFmrEF). Αυτοί οι ασθενείς έχουν πιθανότατα μια μορφή ήπιας συστολικής δυσλειτουργίας σε συνδυασμό με χαρακτηριστικά διαστολικής δυσλειτουργίας.

## Επιδημιολογικά δεδομένα και αιτιολογία

Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας κυμαίνεται μεταξύ 1-2% στις αναπτυγμένες χώρες. Το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε  $\geq 10\%$  σε άτομα άνω των 70 ετών.<sup>3-6</sup> Εμφανίζεται συχνότερα στους άνδρες και παρατηρείται απότομη αύξηση του ποσοστού της ανάλογα με την ηλικία. Συγκεκριμένα, από 0.9% σε άτομα 55-64 ετών ανέρχεται σε 17.4% σε άτομα άνω των 85 ετών.<sup>7</sup> Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί διπλασιασμός της επίπτωσης της καρδιακής ανεπάρκειας ανά ηλικιακή δεκαετία, οδηγώντας σε 3% επίπτωση σε άτομα ηλικίας 85-94 ετών. Σύμφωνα με μία μελέτη, ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας θα έχει αυξηθεί κατά 3 εκατομμύρια (25%) τα επόμενα 20 χρόνια.<sup>8</sup>

Το ποσοστό των ασθενών που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης κυμαίνεται μεταξύ 35-50% του συνόλου των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>9-11</sup> Επιπρόσθετα, η καρδιακή ανεπάρκεια ευθύνεται για το 1-2% των εισαγωγών στα νοσοκομεία, καθιστώντας την κυρίαρχη αιτία νοσηλείας σε νοσοκομεία για άτομα άνω των 65 ετών, ενώ παράλληλα οι επανεισαγωγές εντός 3-6 μηνών κυμαίνονται μεταξύ 29-47%.<sup>12</sup> Η πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι πτωχή και το μέσο ποσοστό δεκαετούς επιβίωσης είναι περίπου 10% (μεγαλύτερη θνητότητα και από αρκετές μορφές καρκίνου).<sup>13,14</sup> Στις ΗΠΑ το ετήσιο κόστος της καρδιακής ανεπάρκειας για το 2010 υπολογίστηκε σε \$39.2 δισεκατομμύρια, αριθμός που αντιστοιχεί σε περίπου 2% του ετήσιου προϋπολογισμού για την υγεία.<sup>15</sup>

Οι κυριότερες αιτίες καρδιακής ανεπάρκειας στο Δυτικό πληθυσμό είναι η στεφανιαία νόσος και η υπέρταση, ενώ οι μη-ισχαιμικής αιτιολογίας

καρδιομυοπάθειες και η ρευματική νόσος της καρδιάς αποτελούν τις κυριότερες αιτίες στον αναπτυσσόμενο κόσμο.<sup>16</sup> Σύμφωνα με τη μελέτη SOLVD, η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου ανέρχεται στο 75% των περιπτώσεων καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>17</sup> Άλλα αίτια καρδιακής ανεπάρκειας αποτελούν οι βαλβιδοπάθειες, οι αρρυθμίες, νοσήματα του περικαρδίου, ο σακχαρώδης διαβήτης, η κατανάλωση αλκοόλ ή φαρμάκων, σύνδρομα υψηλής παροχής (π.χ. αναιμία, θυρεοτοξίκωση) και η πρωτοπαθής δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>18-20</sup>

### **Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια**

Στις ΗΠΑ τα περιστατικά οξείας καρδιακής ανεπάρκειας αποτελούν τη συχνότερη αιτία εισαγωγής στα νοσοκομεία σε άτομα άνω των 65 ετών, με ετήσια ποσοστά θνητότητας που ανέρχονται στο 37%. Μόνο το 20% των περιπτώσεων αφορούν σε ασθενείς με νεοεμφανισθείσα οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για ασθενείς με οξεία απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, που πυροδοτείται από καρδιολογικά ή μη αίτια. Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>21,22</sup> Οι ασθενείς που παρουσιάζουν καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κατατάσσονται σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Killip σε ασθενείς χωρίς σημεία καρδιακής ανεπάρκειας (class I), με σημεία καρδιακής ανεπάρκειας (class II), με οξύ πνευμονικό οίδημα (class III) και σε ασθενείς με καρδιογενές shock (class IV).<sup>23</sup>

Επιπλέον, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να παρατηρηθεί μετά από κάποια μηχανική επιπλοκή του εμφράγματος, όπως η οξεία ισχαιμική ανεπάρκεια μιτροειδούς, η ρήξη του ελεύθερου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και η ρήξη του μεσοκοιλιακού τοιχώματος.<sup>24</sup> Άλλα, σπανιότερα αίτια οξείας καρδιακής ανεπάρκειας αποτελούν η οξεία μυοκαρδίτιδα, η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, η takotsubo μυοκαρδιοπάθεια, ο καρδιακός επιπωματισμός, η οξεία βαλβιδική ανεπάρκεια, η μεμονωμένη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και οι επιπλοκές μετά καρδιακό καθετηριασμό ή χειρουργείο καρδιάς.<sup>25-28</sup>

Ο θεραπευτικός στόχος στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια είναι η αιμοδυναμική υποστήριξη του ασθενούς, γεγονός που περιλαμβάνει μέτρα απαραίτητα για την ανάκαμψη του μυοκαρδίου. Η διαχείριση και η θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς εξατομικεύονται αναλόγως της αιτίας της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>29</sup>

### **Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας**

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι αποτέλεσμα υπερφόρτισης πίεσης, υπερφόρτισης όγκου ή επακόλουθο μυοκαρδιακής βλάβης.<sup>30</sup> Η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας αποτελεί ένα σύνολο μοριακών, κυτταρικών και διάμεσων αλλαγών, οι οποίες εκδηλώνονται κλινικά σαν αλλαγές στο μέγεθος, στη μάζα, στη γεωμετρία και τη λειτουργία της καρδιάς. Αυτή η διαδικασία οδηγεί σταδιακά σε επιδείνωση της κλινικής

εικόνας του ασθενούς εξαιτίας της συσχέτισής της με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και κακοήθεις αρρυθμίες.<sup>31</sup>

Ο όρος αναδιαμόρφωση (remodeling) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1982 από τους Hockman και Buckey σε ένα πειραματικό μοντέλο εμφράγματος του μυοκαρδίου, προκειμένου να χαρακτηρίσει την αντικατάσταση της ισχαιμικής περιοχής από ινώδη ιστό.<sup>32</sup> Ο πρώτος ερευνητής που χρησιμοποίησε τον όρο remodeling με τη σημερινή του έννοια ήταν η Janice Pfeffer, προκειμένου να περιγράψει την προοδευτική αύξηση της κοιλότητας της αριστερής κοιλίας σε ένα πειραματικό μοντέλο εμφράγματος του μυοκαρδίου σε αρουραίους.<sup>33</sup> Κατόπιν, το 1990, οι Pfeffer και Braunwald δημοσίευσαν ένα άρθρο για την καρδιακή αναδιαμόρφωση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και έκτοτε ο όρος καθιερώθηκε, χαρακτηρίζοντας μορφολογικές αλλαγές μετά από έμφραγμα, και συγκεκριμένα, την αύξηση της αριστερής κοιλίας.<sup>34</sup> Το 2000 ως remodeling ορίστηκε το σύνολο των μοριακών, κυτταρικών και δομικών αλλαγών στο διάμεσο ιστό, οι οποίες εκδηλώνονται κλινικά σαν αλλαγές στο μέγεθος, στη μάζα, στη γεωμετρία και τη λειτουργία της καρδιάς.<sup>35</sup>

Η κλινική διάγνωση της αναδιαμόρφωσης βασίζεται στην εντόπιση αλλαγών στη διάμετρο της κοιλότητας της αριστερής κοιλίας (αυξημένος τελοδιαστολικός και τελοσυστολικός όγκος), στη μάζα (υπερτροφία και ατροφία), στη γεωμετρία (λιγότερο ελλειπτικό και περισσότερο σφαιρικό σχήμα της αριστερής κοιλίας),<sup>36,37</sup> και στην έκπτωση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.<sup>38</sup> Οι κυτταρικές και μοριακές αλλαγές περιλαμβάνουν την υπερτροφία και την απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων,<sup>39</sup> τη νέκρωση,<sup>40</sup> τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και την

ίνωση.<sup>41,42</sup> Οι συνηθέστερες μέθοδοι ανίχνευσης αυτών των αλλαγών αποτελούν το υπερηχογράφημα καρδιάς, η κοιλιογραφία και η μαγνητική τομογραφία.<sup>43</sup>

Η καρδιακή δυσλειτουργία αποτελεί την κύρια συνέπεια της διαδικασίας της αναδιαμόρφωσης, γεγονός που αποτελεί δυσμενές προγνωστικό σημείο. Περίπου το 50% των ασθενών αυτών θα πεθάνουν εντός πενταετίας, ενώ το 40% θα πεθάνει εντός ενός έτους μετά από νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, με ένα σημαντικό ποσοστό αυτών των θανάτων να είναι αιφνίδιοι.<sup>44,45</sup>

Ο θεραπευτικός στόχος στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι η βελτίωση της συμπτωματολογίας και του προσδόκιμου επιβίωσης. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την πρόληψη των δυσμενών επιδράσεων της αναδιαμόρφωσης και με την αναστροφή της ήδη υπάρχουσας αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Φάρμακα όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, οι β-αναστολείς, οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης και ο αναστολέας του υποδοχέα αγγιοτενσίνης-νεπριλυσίνης έχουν δείξει μείωση της αναδιαμόρφωσης σε πειραματικά μοντέλα.<sup>46-50</sup> Παρά την θεραπευτική πρόοδο, η θνητότητα των ασθενών που παρουσιάζουν καρδιακή δυσλειτουργία/αναδιαμόρφωση παραμένει υψηλή. Σήμερα γνωρίζουμε πως κάθε βήμα αναστροφής αναδιαμόρφωσης σχετίζεται με αύξηση στην επιβίωση των ασθενών που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>51</sup>

## Αντιώθηση

Η έννοια της αντιώθησης (counterpulsation) εισήχθη το 1953 από τον Kantrowitz, ο οποίος, αυξάνοντας την αρτηριακή πίεση σε πειραματικά μοντέλα σκύλων κατά τη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου κατάφερε να αυξήσει την στεφανιαία αιμάτωση.<sup>52</sup> Κατόπιν, το 1958 ο Harken με τη βοήθεια ειδικού τύπου αντλίας κατόρθωσε σε πειραματόζωα να αναρροφά αίμα από τις μηριαίες αρτηρίες κατά τη διάρκεια της συστολής και να το επαναχορηγεί σφυγμικά στις ίδιες αρτηρίες κατά τη διάρκεια της διαστολής, με σκοπό την αύξηση της διαστολικής πίεσης της ανιούσας αορτής και ως συνέπεια αυτού την αύξηση της στεφανιαίας ροής. Ο ίδιος έδωσε την ονομασία αρτηριο-αρτηριακή διαστολική αντιώθηση (arterio-arterial diastolic counterpulsation). Ταυτόχρονα και άλλοι ερευνητές πειραματίστηκαν πάνω στην ιδέα της αντιώθησης.<sup>53,54</sup> Παρά την παρατήρηση σημαντικών αιμοδυναμικών αποτελεσμάτων δεν ακολούθησε η πρακτική εφαρμογή της μεθόδου. Το 1961, οι Clauss και συνεργάτες χρησιμοποιώντας μία εξωσωματική αντλία πέτυχαν αύξηση της διαστολικής αορτικής πίεσης με την τεχνική της αντιώθησης.<sup>55</sup>

Το 1962 εφευρέθηκε η ενδοαορτική αντλία αντιώθησης από τον καθηγητή Μουλόπουλο και συνεργάτες του, οι οποίοι την χρησιμοποίησαν πειραματικά τοποθετώντας τον αεροθάλαμο της στην κατιούσα θωρακική αορτή.<sup>56</sup> Ο αεροθάλαμος τοποθετούνταν στην κατιούσα θωρακική αορτή σκύλων μέσω της μηριαίας αρτηρίας. Με συγχρονισμό με το ΗΚΓ προκαλείτο πλήρωση του αεροθαλάμου με διοξείδιο του άνθρακα κατά τη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου και κένωση του κατά τη συστολική φάση με



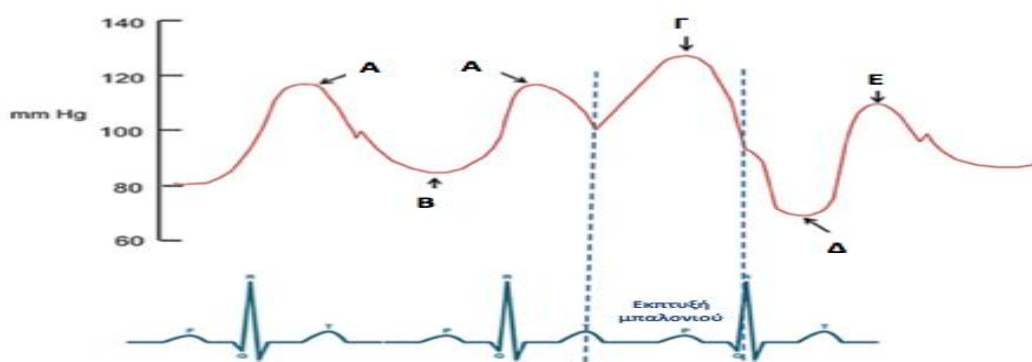
αποτέλεσμα σημαντική αύξηση της μέσης διαστολικής αρτηρικής πίεσης και ελάττωση τόσο της συστολικής, όσο και της τελοδιαστολικής αρτηρικής πίεσης. Το 1968, ο Kantrowitz ανακοινώνει την πρώτη κλινική εφαρμογή της ενδοαρτηρικής αντλίας αντλώσεως (EAA) τοποθετώντας τη στην κατιούσα αρτηρία διαμέσου αρτηριοτομής της μηριαίας αρτηρίας σε δύο ασθενείς με καρδιογενή καταπληξία, επιτυγχάνοντας με τον τρόπο αυτό την βελτίωση των αιμοδυναμικών τους παραμέτρων.<sup>57</sup> Το 1980 οι Bregman και συν. ανακοινώνουν την πρώτη διαδερμική τοποθέτηση της EAA, που αποτελεί μέχρι και σήμερα την καθιερωμένη τεχνική τοποθέτησής της.<sup>58</sup> Στην Ελλάδα η πρώτη τοποθέτηση ενδοαρτηρικής αντλίας έγινε στη θεραπευτική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών το 1978.<sup>59</sup> Η EAA έχει καταστεί πολύτιμο εργαλείο στην αντιμετώπιση της καρδιογενούς καταπληξίας αποτελώντας μία από τις πλέον διαδεδομένες και ευρύτατα χρησιμοποιούμενες μεθόδους αντιμετώπισης της ανεπαρκούς καρδιάς. Υπολογίζεται ότι μόνο στις ΗΠΑ εμφυτεύονται περίπου 200.000 EAA ετησίως.<sup>60</sup>

### **Φυσιολογικές αρχές και αιμοδυναμικές επιδράσεις**

Η αντλώση έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση σημαντικών αιμοδυναμικών παραμέτρων, γεγονός που την καθιστά πολύτιμη τόσο στην οξεία, όσο και στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>61</sup> (Εικόνα 1). Σε γενικές γραμμές, η αντλώση αποφορτίζει την αριστερή κοιλία μειώνοντας το μεταφόρτιο, μειώνει την κατανάλωση ενέργειας από αυτή, ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει τη μηχανική απόδοσή της οδηγώντας σε αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως, του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής. Επιπρόσθετα, η

αντιώθηση βελτιώνει τη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας και την ενεργητική χάλαση του επαναιματούμενου μυοκαρδίου, ενώ αυξάνει τη στεφανιαία ροή.<sup>62-67</sup> Παρ'όλα αυτά θα πρέπει να τονιστεί πως ο βαθμός των προαναφερθέντων αιμοδυναμικών επιδράσεων παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση και εξαρτάται από πολυάριθμους παράγοντες, όπως από τον όγκο του αίματος που αντιωθείται, τη θέση της συσκευής στην αορτή, την καρδιακή συχνότητα, το ρυθμό και τις συστηματικές πιέσεις και αντιστάσεις.<sup>68-</sup>

69



**Εικόνα 1:** Κυματομορφή αορτικής πίεσης χωρίς και με υποβοήθηση από την ΕΑΑ. (Α) συστολική αορτική πίεση χωρίς υποβοήθηση (Β) τελοδιαστολική αορτική πίεση χωρίς υποβοήθηση (Γ) διαστολικό κύμα επαυξημένης πίεσης (Δ) τελοδιαστολική αορτική πίεση με υποβοήθηση (Ε) συστολική αορτική πίεσης με υποβοήθηση.<sup>61</sup>

### **Αντιώθηση στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια**

Η ενδοαορτική αντλία αντιώθησης (ΕΑΑ) αποτελεί την πιο ευρέως διαδεδομένη συσκευή για υποβοήθηση ασθενών με καρδιογενή καταπληξία μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.<sup>70</sup> Μέχρι το 2012 η τοποθέτησή της σε ασθενείς σε αυτούς τους ασθενείς αποτελούσε ένδειξη κλάσης I, όμως τα αποτελέσματα της μελέτης IABP-SHOCK II έθεσαν τη χρήση της σε αμφισβήτηση, καθώς δε φάνηκε μείωση της θνητότητας στις 30 ημέρες ή στο

έτος.<sup>71-73</sup> Θα πρέπει να σημειωθεί πως στη μελέτη αυτή έχει ασκηθεί έντονη κριτική κυρίως λόγω της μεθοδολογίας που χρησιμοποιήθηκε. Η τοποθέτηση της ΕΑΑ γίνονταν καθυστερημένα (ενώ είχε γίνει ήδη επαναγγείωση), γεγονός που θα μπορούσε να περιορίσει τα ευεργετικά αποτελέσματα της αντλίας, ενώ παράλληλα τα ποσοστά θνητότητας του υπό μελέτη πληθυσμού ήταν πολύ χαμηλά, γεγονός που αμφισβητεί τη βαρύτητα των καρδιογενών shock. Επιπλέον, στην καθημερινή κλινική πράξη μόνο το 22% των ασθενών με μετεμφραγματικό καρδιογενές shock υποβάλλονται σε τοποθέτηση ΕΑΑ και πρόκειται κυρίως για τα πιο επιβεβαρωμένα περιστατικά.<sup>74</sup> Μετά από αυτή τη μελέτη η Αμερικανική και η Ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρεία υποβάθμισαν την ένδειξη τοποθέτησης ρουτίνας της ΕΑΑ σε IIa και III αντίστοιχα.<sup>75,76</sup>

Η χρήση της ΕΑΑ στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια δεν περιορίζεται στην καρδιογενή καταπληξία μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πιο συγκεκριμένα, η ΕΑΑ θα πρέπει να θεωρείται ως θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με καρδιογενή καταπληξία ή καρδιακή ανεπάρκεια που δεν ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή μετά από οξεία μυοκαρδίτιδα, καθώς το αυξημένο μεταφόρτιο είναι ζωτικής σημασίας, ειδικά σε ασθενείς με διάχυτη μυοκαρδιακή καταστροφή και σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.<sup>77,78</sup>

Μία από τις ενδείξεις για τις οποίες πολύ συχνά χρησιμοποιείται η ΕΑΑ, είναι το σύνδρομο χαμηλής παροχής μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. Αυτό συνίσταται είτε σε αδυναμία αποσύνδεσης από την εξωσωματική κυκλοφορία, είτε στην εμφάνιση καρδιογενούς καταπληξίας εντός των πρώτων ωρών μετά τη χειρουργική επέμβαση η οποία δεν ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή.

Επιπρόσθετα, τα τελευταία χρόνια φαίνεται να κερδίζει έδαφος και η προφυλακτική τοποθέτηση ΕΑΑ ενόψει της χειρουργικής επέμβασης επαναγγείωσης, ειδικά σε ασθενείς με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα. Φαίνεται ότι όφελος από προεγχειρητική τοποθέτηση ΕΑΑ έχουν κυρίως οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και έχουν σοβαρή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Οι Dietl και συν. παρατήρησαν μετά από προεγχειρητική χρήση ΕΑΑ σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 25% που υποβάλλονται σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, ελάττωση της θνητότητας 30 ημερών από 11.9% σε 2.7%.<sup>79</sup> Επιπλέον, η δεκαετής επιβίωση ασθενών στους οποίους τοποθετήθηκε προεγχειρητικά ΕΑΑ ήταν πολύ υψηλότερη συγκριτικά με ασθενείς στους οποίους η τοποθέτηση ΕΑΑ γίνονταν δι-ή μετεγχειρητικά (41.5% vs. 20.8% and 20.3% αντιστοίχως).<sup>80-82</sup>

### **Αντιώθηση στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια**

Οι ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια έχουν δυσμενή πρόγνωση, με ποσοστά ετήσιας θνητότητας που προσεγγίζουν το 80%. Αυτή η ευαίσθητη ομάδα ασθενών έχει περιορισμένη πρόσβαση σε καρδιακά μοσχεύματα και επομένως, η χρόνια μηχανική υποστήριξη των ασθενών αυτών αποτελεί τη μοναδική λύση. Κάποιες κλινικές μελέτες έχουν δείξει πως η χρόνια μηχανική υποστήριξη μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να αντιστρέψει τη σύνθετη διαδικασία της καρδιακής αναδιαμόρφωσης, σε τέτοιο βαθμό που ασθενείς μπορούν να απογαλακτιστούν από αυτές τις συσκευές, μετά την αποκατάσταση της βασικής καρδιακής λειτουργίας.

Η επίτευξη ανάστροφης αναδιαμόρφωσης με τις ευρέως χρησιμοποιούμενες συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD) είναι εξαιρετικά σπάνια.<sup>83</sup> Αυτές οι συσκευές παρακάμπτουν τη φυσιολογική λειτουργία της αριστερής κοιλίας και την αποφορτίζουν ανεξαρτήτως της συστολικής της εφεδρείας. Ως αποτέλεσμα η αριστερή κοιλία καθίσταται αναποτελεσματική για την παραγωγή επαρκούς πίεσης που θα υπερκεράσει τη μέση αρτητική πίεση που παράγεται από την ίδια τη συσκευή. Επιπρόσθετα, η σφυγμικότητα της ροής διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ανάστροφης αναδιαμόρφωσης, γεγονός που δεν αξιοποιείται πλέον με τις νεότερες συσκευές συνεχούς ροής.<sup>84</sup>

Η χρόνια αντιώθηση μπορεί να υπερβεί τους περιορισμούς που προκύπτουν από τη χρήση των συσκευών υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας και να οδηγήσει σε ανάστροφη αναδιαμόρφωση. Συγκεκριμένα, με τη χρόνια αντιώθηση αποφορτίζεται η αριστερή κοιλία και μειώνεται η κατανάλωση ενέργειας από αυτή, χρησιμοποιείται η συστολική εφεδρεία της αριστερής κοιλίας, και ενισχύεται η εγγενής λειτουργία της, διατηρείται η παλμικότητα της ροής και η ακεραιότητα της καρδιάς. Οι παραπάνω λόγοι καταδεικνύουν τη χρησιμότητα των συσκευών αντιώθησης σε περιπτώσεις χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και όχι μόνο στην οξεία φάση.

Μελλοντική προοπτική θα μπορούσε να είναι η χρήση των συσκευών αντιώθησης ως γέφυρα για λήψη απόφασης (χειρουργείο, συσκευή υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας ή μεταμόσχευση), γέφυρα για μεταμόσχευση ή γέφυρα για μυοκαρδιακή ανάρρωση. Από το 1967 έχουν γίνει διάφορες μελέτες με τη χρήση της ενδοαρτητικής αντλίας που καταδεικνύουν τη δυνατότητα χρησιμοποίησης συσκευών αντιώθησης σε

χρόνια βάση (Πίνακας 1). Παρόλα αυτά η μακροχρόνια χρήση της ΕΑΑ επιπλέκεται από οξεία ισχαιμία άκρων, εμβολικά επεισόδια, σοβαρή αιμορραγία, φλεγμονή και σήψη.<sup>85</sup>

Investigators	Years	Number of patients	Underlying disease	Mean duration of support [range]	Complications	Outcome
Kantrowitz	1967-1982	27	37% CHF	33 [20-71]	Vascular 37% Infection 67% Bleeding 26%	63% discharged from hospital 30% survived for >2 years.
Cochran	07/2000-11/2001	4	100% CHF	[12-70]	Two patients required balloon exchanges due to IABP-related problems	All patients were successfully bridged to orthotopic heart transplantation.
Simonsen	2001-2007	40	100% CHF	21 [3-66]	Local arterial injury (7.5%) Septicemia (5%) Bowel paralysis (2.5%)	One patient died on the IABP. Seven patients (17.5%) needed additional mechanical support. The remaining 32 (80%) were successfully transplanted.
Terrovitis	Not reported	12	100% CHF (idiopathic dilated cardiomyopathy)	76	Leg ischemia in four patients (33%) in cardiogenic shock	All five patients in INTERMACS I category died. From the seven patients in INTERMACS category II: five (71.5%) were successfully bridged to surgery and two (28.5%) experienced recovery and were weaned from the IABP.

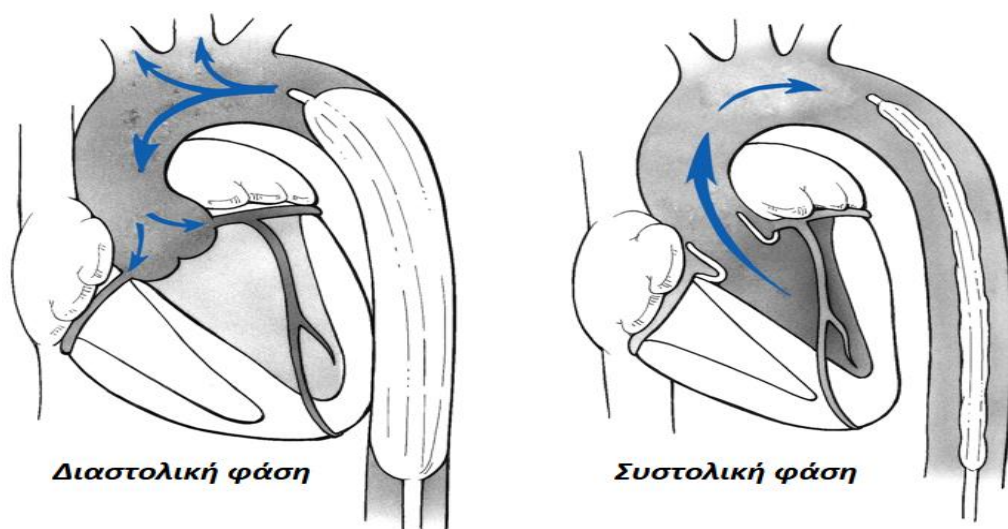
**Πίνακας 1:** Χρήση της ΕΑΑ ως γέφυρα για μεταμόσχευση/λήψη απόφασης<sup>86</sup>

## Συσκευές αντιώθησης

### Ενδοαορτική αντλία αντιώθησης

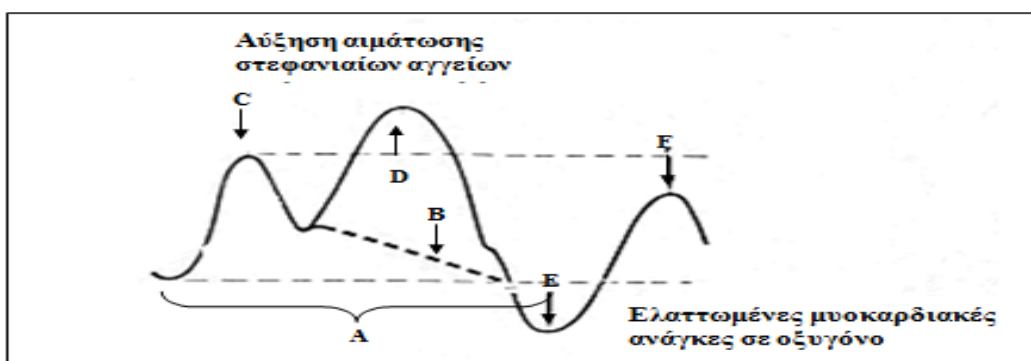
Η ενδοαορτική αντλία αντιώθησης αποτελεί την περισσότερο διαδεδομένη και ευρέως χρησιμοποιούμενη συσκευή σήμερα. Η ΕΑΑ αποτελείται από ένα κυλινδρικό αεροθάλαμο (ασκό) από πολυουρεθάνη προσαρμοσμένο στο άκρο ενός καθετήρα με αυλό. Ο καθετήρας του αεροθαλάμου συνδέεται με σύστημα συμπίεσης και αποσυμπίεσης αερίου (διοξειδίο του άνθρακα ή ήλιο). Ο αεροθάλαμος της ΕΑΑ εμφυτεύεται (δια μέσου της μηριαίας αρτηρίας συνήθως) στην κατιούσα θωρακική αορτή, με την άκρη του αεροθαλάμου να βρίσκεται 2-3 cm περιφερικά της έκφυσης της

αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας. Μετά την εμφύτευση του αεροθαλάμου, η ΕΑΑ συγχρονίζεται, με βάση το ηλεκτροκαρδιογράφημα ή την κυματομορφή της αρτηριακής πίεσης, ώστε ο αεροθάλαμος να εκπτύσσεται μετά το κλείσιμο της αορτικής βαλβίδας (κατά την έναρξη της διαστολικής φάσης του καρδιακού κύκλου) και να συμπιύσσεται αμέσως πριν το άνοιγμα της αορτικής βαλβίδας (αμέσως πριν την έναρξη της συστολικής φάσης του καρδιακού κύκλου) (Εικόνα 2).



**Εικόνα 2:** Ο αεροθάλαμος της ΕΑΑ εκπτύσσεται μετά το κλείσιμο της αορτικής βαλβίδας και συμπιύσσεται αμέσως πριν το άνοιγμα της αορτικής βαλβίδας.

Οι δύο βασικές φυσιολογικές αρχές στις οποίες στηρίζεται η υποβοήθηση της καρδιάς με την χρήση της ΕΑΑ με βάση την τεχνική της αντϊώθησης είναι η αύξηση της διαστολικής αορτικής πίεσης και δευτερογενώς η αύξηση της προσφοράς οξυγόνου στην καρδιά και η ελάττωση του μεταφορτίου. Σε διάφορες μελέτες βρέθηκε μείωση της συστολικής και της τελοδιαστολικής αορτικής πίεσης γύρω στο 20%<sup>87</sup> (Εικόνα 3). Οι αιμοδυναμικές επιδράσεις και οι κλινικές εφαρμογές της ΕΑΑ έχουν περιγραφεί νωρίτερα.



**Εικόνα 3:** Κυματομορφή αρτηρικής πίεσης υπό υποβοήθηση με ενδοαρτηρική αντλία αντιώθησης. A= Καρδιακός κύκλος, B= Κυματομορφή αρτηρικής πίεσης χωρίς υποβοήθηση, C= Συστολική πίεση χωρίς υποβοήθηση, D= κύμα διαστολικής αντιώθησης, E=Ελαττωμένη τελοδιαστολική αρτηρική πίεση, F= ελαττωμένη συστολική αρτηρική πίεση<sup>87</sup>

### Παραορτική αντλία αντιώθησης (PACD)

Διάφορες νέες συσκευές αντιώθησης έχουν αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια των προηγούμενων δεκαετιών σε μια προσπάθεια να αντικατασταθεί η ενδοαρτηρική αντλία αντιώθησης στην καθημέρα κλινική πράξη. Ο καθηγητής Νανάς και συνεργάτες ήταν οι πρώτοι που επιχείρησαν κάτι τέτοιο με την παραορτική αντλία αντιώθησης (PACD).<sup>88,89</sup> Η συσκευή αυτή αποτελούνταν από μία κυλινδρική αντλία που συνδέονταν, με μερικό αποκλεισμό της ροής, μέσω ενός μοσχεύματος 3-5 εκατοστών με το πλάγιο τοίχωμα της ανιούσης θωρακικής αορτής. Η PACD είχε όγκο παλμού 100 ml στην πλήρη έκπτυξη. Η κοιλότητα αίματος χωρίζονταν από την κοιλότητα του αέρα από μία μεμβράνη από βιο-συμβατό υλικό. Η αντλία συνδέονταν μέσω ενός αγωγού αερίου σε ένα σύστημα-οδηγό που γέμιζε την κοιλότητα του αέρα κατά τη διαστολή, οδηγώντας στην εξώθηση, στην ανιούσα θωρακική αορτή, του αίματος που είχε εισέλθει στην κοιλότητα αίματος κατά τη συστολή της αριστερής κοιλίας. Οι αιμοδυναμικές επιδράσεις της PACD συγκρίθηκαν



με αυτές της EAA σε πειραματικό μοντέλο καρδιογενούς καταπληξίας. Η PACD αποδείχθηκε ανώτερη της EAA στην αποφόρτιση της ανεπαρκούς καρδιάς και στην αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως.<sup>90</sup> Επιπλέον, η PACD εμφυτεύθηκε σε 3 ασθενείς με καρδιογενή καταπληξία ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή και στην EAA. Ο ένας ασθενής πέθανε 4 ώρες μετά την εμφύτευση της αντλίας λόγω επιπλοκών κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, ενώ οι υπόλοιποι δύο κατέληξαν 8 και 54 ώρες μετά την εμφύτευση λόγω σηπτικού shock.<sup>91</sup>

### **Kantrowitz CardioVAD**

Μία άλλη συσκευή αντλήσεως που παρουσιάστηκε από τον Jeevanandam και συνεργάτες είναι η Kantrowitz CardioVAD (KCV) η οποία αποτελούνταν από μία αντλία χωρητικότητας 60 ml, μια διαδερμική συσκευή πρόσβασης και ένα εξωτερικό μηχάνημα χειρισμού. Τοποθετούταν μέσω θωρακοτομής στην κατιούσα θωρακική αορτή με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας και η βασική της αρχή ήταν παρόμοια με την EAA, αυξάνοντας τη διαστολική αορτική πίεση και παρέχοντας αποφόρτιση της αριστερής κοιλίας κατά τη συστολή. Στην κλινική πράξη η KCV εμφυτεύθηκε σε 5 ασθενείς με τελικού σταδίου μυοκαρδιοπάθεια ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή. Ο πρώτος ασθενής πέθανε κατά τη διάρκεια της επέμβασης εξαιτίας τεχνικών δυσκολιών, ενώ οι υπόλοιποι 4 επιβίωσαν τον πρώτο μήνα (πρωτογενές καταληκτικό σημείο). Η KCV οδήγησε σε σημαντική μείωση των τιμών της ουρίας και της κρεατινίνης στις πρώτες 30 ημέρες ( $1.5 \pm 0.1$  mg/dL vs.  $2.6 \pm 0.6$  mg/dL και  $34 \pm 4$  mg/dL vs.  $58 \pm 25$  mg/dL, αντιστοίχως) ενώ οι

αιμοδυναμικές παράμετροι βελτιώθηκαν σημαντικά (πίεση δεξιού κόλπου  $9 \pm 2$  mm Hg vs.  $19 \pm 1$  mm Hg, πίεση ενσφήνωσης τριχοειδών  $14 \pm 5$  mm Hg vs.  $32 \pm 3$  mm Hg και καρδιακός δείκτης  $2.6 \pm 0.4$  L/min/m<sup>2</sup> vs.  $1.7 \pm 0.7$  L/min/m<sup>2</sup>), γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του σταδίου NYHA από IV σε II.<sup>92</sup>

### **Symphony Device**

Η συσκευή Symphony είναι μια εμφυτεύσιμη συσκευή αντλώσεως η οποία τοποθετείται μέσω μια ελάχιστα επεμβατικής τεχνικής, χωρίς τη διενέργεια στερνοτομής. Η συσκευή αποτελείται από μια κοιλότητα 40 ml, η οποία τοποθετείται στη δεξιά υποκλείδια χώρα και συνδέεται με ένα μικρό αγγειακό μόσχευμα, με την υποκλείδιο αρτηρία, ενώ το καλώδιο σύνδεσης εξέρχεται από το δέρμα για να συνδεθεί με την εξωτερική συσκευή. Επειδή εκτιμήθηκε πως ο όγκος των 40 ml θα ήταν ακατάλληλος για ένα μεγάλο αριθμό ασθενών, όπως γυναίκες και μικρόσωμοι άντρες, χρησιμοποιήθηκε στα πειράματα μια συσκευή χωρητικότητας 32 ml. Στο πειραματικό μοντέλο, που αποτελούνταν από 8 μوشάρια στα οποία προκλήθηκε φαρμακευτικά καρδιομυοπάθεια, φάνηκε η υπεροχή της Symphony (32 ml) έναντι της EAA (40 ml). Συγκεκριμένα, η Symphony μείωσε περισσότερο τη μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου, αύξησε το λόγο διαστολικής στεφανιαίας ροής προς έργο αριστερής κοιλίας και μείωσε περισσότερο τη τελοδιαστολική αορτική πίεση συγκριτικά με την EAA. Όσο αναφορά στις υπόλοιπες υπό μελέτη παραμέτρους (μέση αρτηριακή πίεση, καρδιακή παροχή, μέση διαστολική

στεφανιαία ροή, μέγιστη συστολική πίεση αριστερής κοιλίας) η Symphony και η EAA είχαν παρόμοια ευεργετικά αποτελέσματα.<sup>93</sup>

Ο Giridharan και συνεργάτες συνέκριναν τις επιδράσεις της Symphony και της EAA στην αορτική, καρωτιδική και στεφανιαία ροή. Φάνηκε πως η Symphony περιόρισε το φαινόμενο της συστολικής ανάστροφης ροής (που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της υποστήριξης με EAA) στην αορτή, στις καρωτίδες και στις στεφανιαίες αρτηρίες, αυξάνοντας παράλληλα, τη ροή σε αυτά τα αγγεία.<sup>94</sup> Η πρώτη κλινική εφαρμογή της Symphony διενεργήθηκε σε έναν άντρα 64 ετών με ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA IIIb) και 72 ώρες μετά την εμφύτευσή της παρατηρήθηκε αύξηση του καρδιακού δείκτη, μείωση της πίεσης του δεξιού κόλπου, της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών και της κρεατινίνης ορού. Όμως μετά την κινητοποίηση του ασθενούς και την αύξηση της σωματικής του δραστηριότητας παρατηρήθηκε μείωση της ροής στην αντλία και απώλεια του σφυγμού της δεξιάς κερκιδικής αρτηρίας. Αυτό αποδόθηκε σε πιθανή συμπίεση της υποκλειδίου αρτηρίας λόγω της μετακίνησης της συσκευής και έτσι, η Symphony αφαιρέθηκε την 10<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα.<sup>95</sup>

### **C-Pulse device**

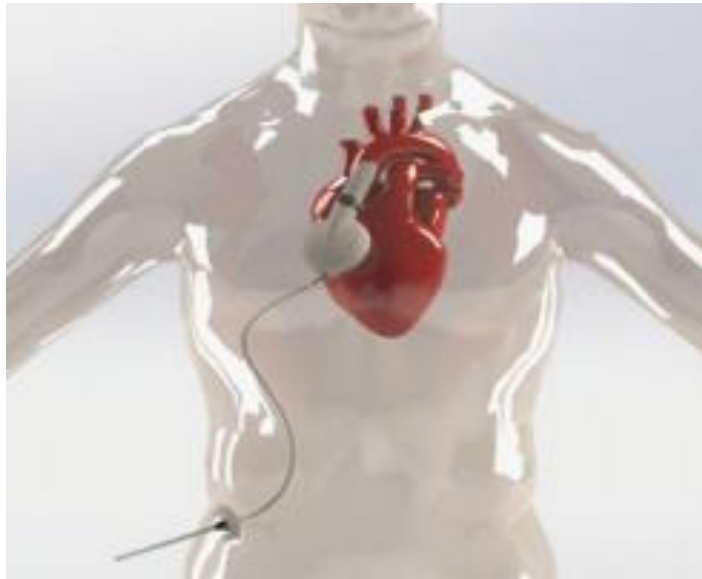
Η C-Pulse είναι μια εμφυτεύσιμη συσκευή αντιώθησης η οποία εφαρμόζεται στην αορτή (extra-aortic balloon -EAB-) και αποτελείται από ένα διατάσιμο τμήμα που τοποθετείται κυκλικά της ανιούσης αορτής. Η τοποθέτηση γίνεται με μέση στερνοτομή και η συσκευή περιτυλίγεται γύρω από την ανιούσα αορτή του ασθενούς, χωρίς να έρθει σε επαφή με τη

συστηματική κυκλοφορία. Η C-Pulse συγχρονίζεται και εκπνύσσεται προς τα έξω κατά τη διάρκεια του δίκροτου επάρματος, παράγοντας όγκο παλμού μεταξύ 20 και 30 ml, αναλόγως του μεγέθους της συσκευής και της διαμέτρου της αορτής.<sup>96</sup> Ο Hayward και συνεργάτες μελέτησαν την ευκολία τοποθέτησης και την ασφάλεια της υποστήριξης με C-Pulse σε 5 ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III ή IV).<sup>97</sup> Παρά τη βελτίωση όλων των ασθενών κατά μια τάξη NYHA, παρατηρήθηκαν σοβαρές λοιμώξεις στα 3/5 των ασθενών (2 εξ αυτών παρουσίασαν λοίμωξη του μεσοθωρακίου που οδήγησε στην αφαίρεση της συσκευής).

Αργότερα, ο Abraham και συνεργάτες σχεδίασαν μια πολυκεντρική μελέτη με σκοπό να διερευνήσουν την ευκολία τοποθέτησης, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της C-Pulse σε 20 ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια. Δεν παρατηρήθηκε θνητότητα εντός 30 ημερών και δεν σημειώθηκαν νευρολογικά συμβάματα και έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της ετήσιας παρακολούθησης των ασθενών. Παρ'όλα αυτά ένας ασθενής πέθανε μετά από λοίμωξη του μεσοθωρακίου και το 40% των ασθενών παρουσίασε φλεγμονή στο σημείο εξόδου του καλωδίου. Όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα, η τοποθέτηση της C-Pulse οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της λειτουργικής τάξης κατά NYHA, της ποιότητας ζωής των ασθενών και της διανυόμενης απόστασης στα έξι λεπτά.<sup>68</sup>

## Αντλία αποφόρτισης πίεσης αριστερής κοιλίας

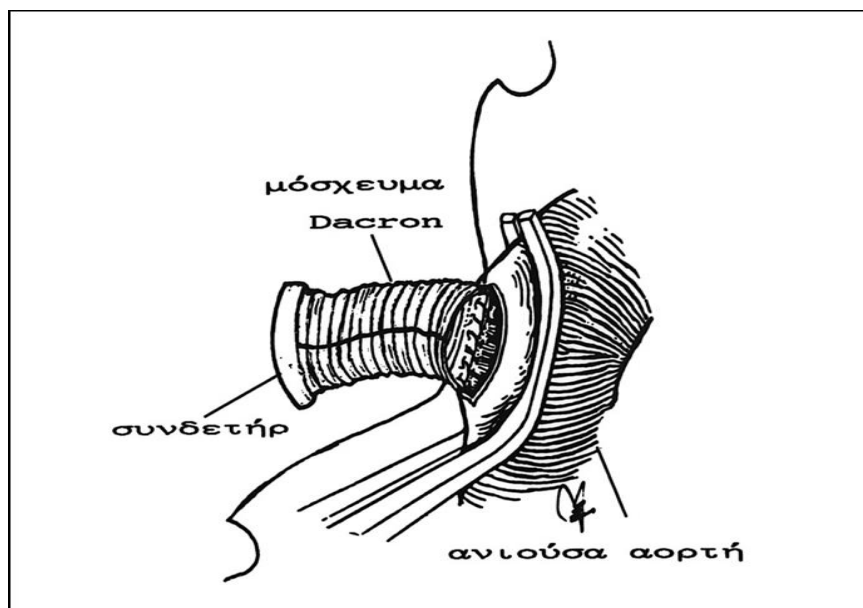
Η αντλία αποφόρτισης πίεσης της αριστερής κοιλίας (pressure unloading left ventricular assist device -PULVAD-) αποτελεί μια μετεξέλιξη της παραορτικής αντλίας αντιώθησης (PACD) (Εικόνα 4).



**Εικόνα 4:** Αντλία αποφόρτισης πίεσης αριστερής κοιλίας (PULVAD)

Η PULVAD αποτελείται από μια αντλία που εμφυτεύεται στην θωρακική κοιλότητα και συνδέεται με την ανιούσα αορτή με τελικοπλάγια αναστόμωση μέσω ενός ευθέως αγγειακού μοσχεύματος (μήκους 5cm). Για τη σύνδεση αυτή δεν απαιτείται εξωσωματική κυκλοφορία, καθώς γίνεται μερικός αποκλεισμός της ροής του αίματος με λαβίδα Satinsky (Εικόνα 5). Η αντλία αυτή έχει όγκο παλμού 50ml και χωρίζεται μέσω μιας μεμβράνης από πολυουρεθάνη σε 2 θαλάμους: ένα θάλαμο αέρα και ένα θάλαμο αίματος. Η PULVAD λειτουργεί βάσει της αρχής της αντιώθησης και συγκεκριμένα, κατά τη διαστολική περίοδο του καρδιακού κύκλου η έκπτυξη του θαλάμου αέρα έχει ως συνέπεια την εξώθηση του αίματος από το θάλαμο αίματος στην

αορτή, ενώ κατά τη συστολική περίοδο η ρίκνωση του θαλάμου αέρα έχει ως συνέπεια την πλήρωση της αντλίας με αίμα από τη συστηματική κυκλοφορία. Ο συγχρονισμός αυτής της αντλίας επιτυγχάνεται με τη χρήση ηλεκτροκαρδιογραφήματος, το οποίο λαμβάνεται από περικαρδιακά ηλεκτρόδια.



**Εικόνα 5:** Ο τρόπος σύνδεσης του αγγειακού μοσχεύματος στην ανιούσα αορτή

Είναι καλώς τεκμηριωμένο ότι όσο εγγύτερα στην αορτική βαλβίδα τοποθετείται μια συσκευή ανιώθησης τόσο αποτελεσματικότερη αποφόρτιση της αριστερής κοιλίας προκαλεί.<sup>98</sup> Επιπλέον, έχει αποδειχθεί πως μια συσκευή παρόμοια με την PULVAD, με έναν όγκο παλμού 30 ml, η οποία εμφυτευόταν στην ανιούσα αορτή, ήταν πιο αποτελεσματική από τον ενδοαορτικό ασκό ανιώθησης (EAA) των 40ml που εμφυτευόταν στην κατιούσα αορτή.<sup>90</sup> Επιπρόσθετα, υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν πως όσο μεγαλύτερος είναι ο όγκος του αεροθαλάμου, τόσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση της διαστολικής όσο και η ελάττωση της

συστολικής αρτηρικής πίεσης, όμως σε ορισμένες περιπτώσεις η παρουσία πολύ μεγάλων όγκων στον αεροθάλαμο αυξάνει την θνητότητα, εξαιτίας κυρίως αγγειακών επιπλοκών.<sup>99</sup> Είναι λογικό να υποτεθεί πως η PULVAD, που έχει όγκου παλμού 50ml και θα εμφυτεύεται στην ανιούσα αορτή, θα ασκεί σημαντικά δραστικότερη αποφόρτιση της αριστερής κοιλίας.

Η PULVAD ασκεί τις ευεργετικές τις επιδράσεις μέσω της συγχρονισμένης επαύξησης της εγγενούς καρδιακής δραστηριότητας. Κατ'αυτόν τον τρόπο, ένα ελάχιστο φορτίο της αριστερής κοιλίας διατηρείται, προκειμένου να συντηρήσει την ομοιοστασία της καρδιάς. Σε αντίθεση με όλες τις άλλες συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας, η PULVAD προκαλεί σημαντικά μεγαλύτερη ελάττωση του μεταφόρτιου της αριστερής κοιλίας μέσω της ελάττωσης της συστολικής της πίεσης και με τον τρόπο αυτό και ελάττωση του προφόρτιου. Η παρατηρούμενη ελάττωση του προφόρτιου της αριστερής κοιλίας συνιστά φυσιολογική προσαρμογή στις συνθήκες χαμηλού μεταφορτίου που επιτυγχάνεται με τη λειτουργία της PULVAD. Η PULVAD, παράγοντας τις ευεργετικές αυτές αιμοδυναμικές συνθήκες, επιτρέπει στην ανεπαρκούσα αριστερή κοιλία να λειτουργήσει αποτελεσματικά, παρέχοντας επαρκή καρδιακή παροχή. Αυτή η ιδανική, επαγόμενη από την PULVAD, φυσιολογική ισορροπία προφόρτιου και μεταφόρτιου μπορεί να ευοδώσει τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας εντός των πιο αποτελεσματικών ορίων της καμπύλης των Frank-Starling και μπορεί να οδηγήσει στη διατήρηση της ομοιοστασίας της και στην πρόληψη των δυσμενών επιδράσεων που διαμεσολαβούνται από την ολική αποφόρτιση, όπως η ατροφία των μυοκυττάρων<sup>100,101</sup> και η αυξημένη ίνωση.<sup>102</sup>

Καταληκτικά, η ευκολία τοποθέτησης της PULVAD (χωρίς τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας), το χαμηλό κόστος κατασκευής, η μεγάλη διαθεσιμότητα συσκευών ενδοαορτικής αντλίας και το γεγονός πως παρέχει μόνο αποφόρτιση πίεσης της αριστερής κοιλίας, καθιστούν την PULVAD μια ελκυστική συσκευή αντϊώθησης ως εναλλακτική στις περίπλοκες συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας που χρησιμοποιούνται στους ασθενείς τελικού σταδίου καρδιακής ανεπάρκειας.



## Στεφανιαία ροή

### Φυσιολογία και παθοφυσιολογία

Η καρδιά αποτελεί ένα όργανο η λειτουργία του οποίου στηρίζεται αποκλειστικά στον αερόβιο μεταβολισμό. Σε συνθήκες ηρεμίας η κατανάλωση οξυγόνου από την αριστερή κοιλία υπολογίζεται περίπου σε 60 ml/min/gr μυοκαρδιακού ιστού με το 75% του παρεχόμενου, μέσω των στεφανιαίων αγγείων, οξυγόνου να καταναλώνεται από τον μυοκαρδιακό ιστό. Λόγω των μεγάλων αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, η πυκνότητα του στεφανιαίου δικτύου είναι μεγάλη (περίπου 15% της καρδιακής μάζας). Μετά την παροχή οξυγόνου στο επίπεδο των τριχοειδών, το αίμα επιστρέφει κυρίως μέσω των στεφανιαίων, αλλά και μέσω των θηβεσιανών φλεβών στο φλεβώδη κόλπο. Η κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο σχετίζεται στενά με τη στεφανιαία ροή, και αυτό διότι πέραν της αποκλειστικής χρήσης της αερόβιου οδού μεταβολισμού, οι ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο είναι μεγάλες, η αποθηκευτική ικανότητα του μυοκαρδίου για οξυγόνο είναι ελάχιστη, γεγονός από το οποίο απορρέει και ο χαμηλός κορεσμός σε οξυγόνο του φλεβικού αίματος του στεφανιαίου δικτύου.<sup>103</sup> Συνεπώς, σε συνθήκες που οι ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο αυξηθούν, αυτές θα ικανοποιηθούν μόνο μέσω της αύξησης της στεφανιαίας ροής. Όταν το καρδιακό έργο αυξηθεί, οι στεφανιαίες αρτηρίες διαστέλλονται μειώνοντας, έτσι, την αντίσταση και αυξάνοντας, με αυτόν τον τρόπο, την παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο. Η ροή των στεφανιαίων αρτηριών μπορεί να αυξηθεί κατά 5-6 φορές, προκειμένου να καλύψει τις αυξημένες ανάγκες των καρδιακών μυών.<sup>104</sup>

Κατά τη διάρκεια της διαστολής, η διαστολική αρτηρική πίεση μεταβιβάζεται μέσω των κόλπων του Valsava στο επικαρδιακό στεφανιαίο δίκτυο. Τα μεγάλα επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία με διάμετρο από 0,3mm-5mm προβάλλουν ελάχιστη αντίσταση στη ροή του αίματος και αυτό ισχύει ακόμη και όταν τα επίπεδα της στεφανιαίας ροής είναι υψηλά.<sup>105</sup> Τα μεγάλα επικαρδιακά αγγεία δίνουν γένεση με τη σειρά τους στα αρτηριόλια, με διάμετρο 10 - 200  $\mu\text{m}$ , τα οποία προβάλλουν αντίσταση στη ροή και κατά μήκος των οποίων παρατηρείται πτώση της πίεσεως. Τα αρτηριόλια καταλήγουν σε ένα πυκνό δίκτυο αγγείων τα τριχοειδή, έτσι ώστε κάθε τριχοειδές να έρχεται σε επαφή με ένα μυοκαρδιακό κύτταρο. Όπως σε κάθε αγγειακό δίκτυο, η ροή αίματος στο στεφανιαίο δίκτυο καθορίζεται από την οδηγό πίεση και τις αντιστάσεις που προβάλλονται από το αγγειακό δίκτυο.

Όπως προαναφέρθηκε, η σχέση μεταξύ στεφανιαίας ροής και μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου είναι στενή. Αυτό διότι ο μόνος τρόπος αύξησης του προσφερόμενου προς το μυοκάρδιο οξυγόνου, όταν οι μεταβολικές ανάγκες του μυοκαρδίου το επιβάλλουν, είναι η αύξηση της στεφανιαίας ροής. Μεταξύ των διαφόρων παραγόντων που επιδρούν στη μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου, η πίεση που αναπτύσσεται κατά τη συστολή της αριστερής κοιλίας φαίνεται να διαδραματίζει το σημαντικότερο ρόλο, με την καρδιακή συχνότητα και την μυοκαρδιακή συσταλτικότητα να ακολουθούν.

Η στεφανιαία ροή υφίσταται μεταβολές στη διάρκεια του καρδιακού κύκλου με τα επίπεδα αυτής στη φάση της συστολής να είναι μικρότερα εκείνων της διαστολής.<sup>106</sup> Η παλμικότητα στη στεφανιαία ροή έχει αποδοθεί σε μεταβολές της διαμέτρου των στεφανιαίων αγγείων που υφίστανται στη

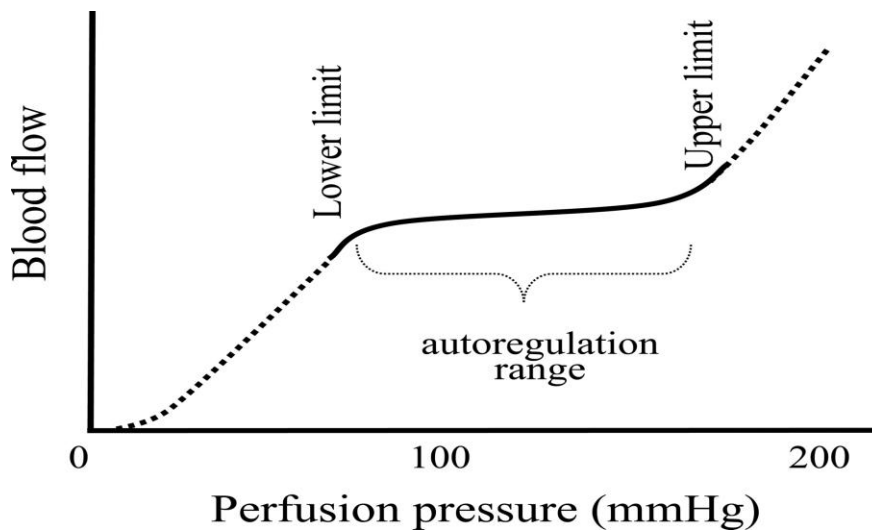
διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Τα στεφανιαία αγγεία εισερχόμενα στο μυοκάρδιο υφίσταται μεταβολές της διαμέτρου τους συναρτήσει των αναπτυσσόμενων από το μυοκάρδιο δυνάμεων στη φάση της συστολής και της ελαστικής φύσης του τοιχώματός τους.<sup>107</sup> Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ελάττωση της στεφανιαίας ροής στη φάση της συστολής είναι αποτέλεσμα της ανάπτυξης εξωαγγειακής πίεσης στα στεφανιαία αγγεία. Συνεπώς, η αναπτυσσόμενη ενδομυοκαρδιακή πίεση στη διάρκεια της καρδιακής συστολής αυξάνει την διατοιχωματική πίεση των στεφανιαίων αγγείων επιφέροντας ελάττωση του στεφανιαίου αγγειακού όγκου και αύξηση των στεφανιαίων αγγειακών αντιστάσεων.<sup>108</sup> Η εξωαγγειακή πίεση που αναπτύσσεται στο στεφανιαίο δίκτυο είναι ανάλογη της πίεσης που αναπτύσσει η αριστερή κοιλία στη διάρκεια της συστολής.

Ο Pagliaro και συνεργάτες ανακοίνωσαν ότι η στεφανιαία ροή στη φάση της συστολής ελαττώνεται περαιτέρω μόνο για τιμές πίεσης της αριστερής κοιλίας μεγαλύτερες του 100 mmHg, ενώ για τιμές μικρότερες του 100 mmHg, η πίεση που αναπτύσσει η αριστερή κοιλία δεν παίζει κανένα ρόλο.<sup>109</sup> Το γεγονός ότι η πίεση της αριστερής κοιλίας δεν συμβάλλει στη μείωση της στεφανιαίας ροής στη φάση της συστολής για τιμές συστολικής πίεσης αριστερής κοιλίας έως και 100 mmHg, έχει αποδοθεί στο φαινόμενο της θωράκισης του ενδοκαρδίου (shielding effect) από τη μεταβίβαση των πιέσεων της αριστερής κοιλίας στα τοιχώματά της.<sup>110</sup> Αντιθέτως, όταν η συστολική πίεση που αναπτύσσει η αριστερή κοιλία υπερβαίνει τα 100mmHg, το φαινόμενο shielding δεν επαρκεί και συνεπώς η ελάττωση της συστολικής στεφανιαίας ροής που παρατηρείται κυμαίνεται αναλόγως των συστολικών πιέσεων που αναπτύσσει η αριστερή κοιλία.

## Αυτορρύθμιση της στεφανιαίας ροής

Αυτορρύθμιση της στεφανιαίας ροής καλείται η ιδιότητα του στεφανιαίου δικτύου, σε περιπτώσεις απότομης μεταβολής της πίεσης άρδευσης, οι μεταβολές στη ροή του δικτύου να είναι μόνο προσωρινές, και γρήγορα η ροή να επιστρέφει στα αρχικά επίπεδα προ της μεταβολής της πίεσης αιμάτωσης. Σε πειραματικές μελέτες το εύρος της πίεσης αιμάτωσης για το οποίο διατηρείται η ικανότητα στεφανιαίου δικτύου για αυτορρύθμιση κυμαίνεται από 40 έως 130 mmHg. Έτσι, σε περιπτώσεις όπου η αορτική πίεση ανέρχεται σε επίπεδα μεγαλύτερα των 130 mmHg, παρατηρείται απότομη αύξηση και αντίστοιχα, για τιμές αορτικής πίεσης μικρότερης των 40 mmHg απότομη ελάττωση της στεφανιαίας ροής. Στον άνθρωπο το αντίστοιχο εύρος αορτικών πιέσεων εντός του οποίου το στεφανιαίο δίκτυο επιτυγχάνει αυτορρύθμιση κυμαίνεται από 45 έως 125 mmHg.<sup>111</sup>

Το φαινόμενο της αυτορρύθμισης της στεφανιαίας ροής μελετήθηκε για πρώτη φορά από τον Allela και συν. οι οποίοι διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα της στεφανιαίας ροής συσχετίζονταν με τη μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου, αλλά όχι με την πίεση άρδευσης των στεφανιαίων αυτή καθαυτή.<sup>112</sup> Προκειμένου να εκτιμηθεί η ικανότητα προς αυτορρύθμιση του στεφανιαίου δικτύου, σχεδιάζονται σε οριζόντιο άξονα η πίεση άρδευσης του στεφανιαίου δικτύου και στον κάθετο άξονα η στεφανιαία ροή.<sup>113</sup> Στην περίπτωση αυτή η αυτορρύθμιση απεικονίζεται στο οριζόντιο κομμάτι (plateau) της καμπύλης που προκύπτει για ένα εύρος πίεσης άρδευσης του στεφανιαίου δικτύου (Εικόνα 6).



**Εικόνα 6:** Σχέση πίεσης άρδευσης του στεφανιαίου δικτύου και στεφανιαίας ροής<sup>113</sup>

Διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί προκειμένου να ερμηνευτεί ο μηχανισμός μέσω του οποίου το στεφανιαίο δίκτυο επιτυγχάνει αυτορρύθμιση της αιματικής ροής. Μεταξύ αυτών, η πιο επικρατούσα φαίνεται να είναι η μεταβολική θεωρία. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, όταν προκαλείται ελάττωση της πίεσης άρδευσης του στεφανιαίου δικτύου τότε παροδικά η ροή μειώνεται, με αποτέλεσμα η συγκέντρωση των μεταβολικών παραγόντων να αυξάνεται και ως εκ τούτου να προκαλείται αγγειοδιαστολή, η οποία έχει ως απώτερο στόχο την επαναφορά της ροής στα αρχικά επίπεδα. Αντίθετα, όταν η πίεση άρδευσης του στεφανιαίου δικτύου αυξάνεται, η συγκέντρωση του μεταβολικού παράγοντα ελαττώνεται, με αποτέλεσμα την πρόκληση αγγειοσύσπασης, η οποία και επαναφέρει τη στεφανιαία ροή στα αρχικά επίπεδα. Ως υποψήφιοι μεταβολικοί παράγοντες έχουν μελετηθεί το οξυγόνο, το διοξείδιο του άνθρακα και η αδενοσίνη.

## Στεφανιαία ροή και αντιώθηση

Οι περισσότερες μελέτες που ερευνούν τη μεταβολή της στεφανιαίας ροής μετά τη χρήση συσκευών αντιώθησης, αφορούν στην ενδοαορτική αντλία. Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών είναι συχνά αντικρουόμενα γεγονός που οφείλεται στη διαφορετική τεχνική που κάθε φορά εφαρμοζόταν προκειμένου να εκτιμηθεί η στεφανιαία ροή, στις αιμοδυναμικές επιδράσεις της ΕΑΑ τη στιγμή της καταγραφής της στεφανιαίας ροής, καθώς και στην έκταση της ισχαιμίας του μυοκάρδιο.

Τα πρώτα κλινικά δεδομένα για την επίδραση της ΕΑΑ στη στεφανιαία ροή σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού στένωση στεφανιαίου αγγείου κατέληξαν στο ότι η υποβοήθηση με ΕΑΑ δεν επιφέρει μεταβολές στα επίπεδα της στεφανιαίας ροής. Ο Kern και συν. μελέτησαν την επίδραση της ΕΑΑ στη στεφανιαία ροή χρησιμοποιώντας την τεχνική doppler wire (σύρμα αγγειοπλαστικής που στο άκρο του φέρει συσκευή doppler μέσω της οποίας εκτιμάται η ταχύτητα της στεφανιαίας ροής) σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού στένωση του στεφανιαίου αγγείου.<sup>64</sup> Παρατήρησαν ότι περιφερικότερα της στενώσεως του στεφανιαίου αγγείου, καμία αύξηση της στεφανιαίας ροής δεν διαπιστωνόταν υπό την επίδραση της ΕΑΑ.

Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση του στελέχους παρατηρήθηκε σημαντικού βαθμού αύξηση της στεφανιαίας ροής στη διάρκεια υποστήριξης με ΕΑΑ. Στην προκειμένη περίπτωση η στεφανιαία ροή εκτιμούνταν μέσω του διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος.<sup>114</sup> Σε μία πρόσφατη κλινική μελέτη όπου εξετάστηκαν τα αποτελέσματα της δράσης της ΕΑΑ στη ροή στενωμένων στεφανιαίων διαμέσου του διαθωρακικού

υπερηχογραφήματος διαπιστώθηκε ότι η ΕΑΑ προκαλούσε αύξηση της αιματικής ροής, ακόμη και σε κριτικού βαθμού στένωση της πρόσθιας κατιούσας στεφανιαίας αρτηρίας σε σημείο περιφερικότερα της στενωτικής βλάβης.<sup>115</sup> Σε άλλη μελέτη, σε ασθενείς με οξύ πρόσθιο έμφραγμα του μυοκαρδίου που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική, η υποβοήθηση με ΕΑΑ μετά την έναρξη της επαναιμάτωσης προκάλεσε σημαντικού βαθμού αύξηση της διαστολικής στεφανιαίας ροής, σημαντικού βαθμού ελάττωση της συστολικής στεφανιαίας ροής, ενώ η μέση στεφανιαία ροή παρέμεινε αμετάβλητη.<sup>116</sup> Ο Fuchs και συν. μελέτησαν το ρόλο της ΕΑΑ σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή, με στένωση του προσθίου κατιόντα >90%.<sup>117</sup> Διαπίστωσαν ότι στη διάρκεια της υποβοήθησης με ΕΑΑ υπήρχε σημαντικού βαθμού αύξηση της στεφανιαίας ροής.

Επίσης, τα πειραματικά δεδομένα που μελετούν τη μεταβολή της στεφανιαίας ροής με τη χρήση της ΕΑΑ είναι ανομοιογενή. Ο Ramnarine και συν. διαπίστωσαν ότι σε φυσιολογικό μυοκάρδιο χοίρων, η υποβοήθηση με ΕΑΑ προκάλεσε αύξηση της διαστολικής στεφανιαίας ροής κατά 26,5% σε αντίθεση με τη μελέτη του Sugg και συν. όπου διαπιστώθηκε ελάττωση της στεφανιαίας ροής στη διάρκεια υποστήριξης με ΕΑΑ.<sup>118,119</sup> Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και ο Tsolakis και συν. οι οποίοι και διαπίστωσαν ότι σε φυσιολογικό μυοκάρδιο χοίρων η ΕΑΑ προκάλεσε ελάττωση της στεφανιαίας ροής.<sup>120</sup>

Επιπρόσθετα, ο Amado και συν. σε οξύ χοίρειο πειραματικό μοντέλο ισχαιμίας/ επαναιμάτωσης, έδειξαν ότι η υποστήριξη με ΕΑΑ στη διάρκεια της επαναιμάτωσης προκάλεσε ελάττωση της έκτασης του φαινομένου μη επαναρροής, όπως αυτό εκτιμήθηκε με τη βοήθεια της μαγνητικής

τομογραφίας καρδιάς.<sup>121</sup> Σε συνθήκες βαριάς καρδιογενούς καταπληξίας σε χοίρους ο Δράκος και συν. διαπίστωσαν ότι η προσθήκη στη ροή παλμικότητας μέσω της ΕΑΑ, πέραν της γενικότερης αιμοδυναμικής βελτίωσης που επέφερε στα πειραματόζωα προκάλεσε και αύξηση της στεφανιαίας ροής σε σημαντικό βαθμό.<sup>122</sup> Σε χοίρους με καρδιακή ανεπάρκεια που προκλήθηκε μετά από εφαρμογή ταχείας βηματοδότησης της αριστερής κοιλίας, η υποστήριξη με ΕΑΑ προκάλεσε αύξηση της στεφανιαίας ροής σε σημαντικό βαθμό.<sup>123</sup> Επιπλέον, σε μοντέλα ισχαιμίας-επαναιμάτωσης σε χοίρους φάνηκε πως η ΕΑΑ οδηγεί σε αύξηση της στεφανιαίας ροής κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης,<sup>124</sup> ενώ σε φυσιολογικές συνθήκες (προ της πρόκλησης ισχαιμίας) η στεφανιαία ροή μειώνεται, πιθανόν λόγω μειωμένων αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο.<sup>124,125</sup>

Θετική επίδραση στη στεφανιαία ροή έχει περιγραφεί και από τις νεότερες συσκευές αντιώθησης. Συγκεκριμένα, σε οξέα πειράματα χοίρων που συνέκριναν την ΕΑΑ με τη C-pulse, φάνηκε πως τελευταία αυξάνει περισσότερο τη διαστολική στεφανιαία ροή, σε λειτουργίες 1:1 και 1:2.<sup>126,127</sup> Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν και σε μελέτες που συνέκριναν τη ΕΑΑ με τη συσκευή Symphony, κυρίως λόγω περιορισμού από τη Symphony του φαινομένου της ανάστροφης ροής, την οποία προκαλεί με τη λειτουργία της η ΕΑΑ. Τα αποτελέσματα αυτά φάνηκαν όχι μόνο στο στεφανιαίο δίκτυο, αλλά και στην αορτή και στις καρωτίδες.<sup>94</sup>



## Καρωτιδική ροή

### Φυσιολογία και παθοφυσιολογία

Ο εγκέφαλος αιματώνεται από τις δύο έσω καρωτιδες αρτηρίες και τις δύο σπονδυλικές αρτηρίες. Η έσω καρωτίδα αρτηρία περνάει από τον σπυραγγώδη χώρο και εισέρχεται στη σκληρά μήνιγγα όπου χορηγεί την οπίσθια αναστομωτική αρτηρία και την πρόσθια χοριοειδή αρτηρία. Χωρίζεται μετά σε δύο κλάδους: την πρόσθια εγκεφαλική και τη μέση εγκεφαλική αρτηρία. Οι σπονδυλικές αρτηρίες εισέρχονται στο κρανίο από το μείζον ινιακό τρήμα και μπροστά από τον προμήκη μυελό ενώνονται και σχηματίζουν ένα μεγάλο αγγείο την βασική αρτηρία που στο ύψος της γέφυρας διχάζεται στις δύο οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες. Θεωρείται πως η έσω καρωτίδα παρέχει το μεγαλύτερο μέρος της εγκεφαλικής αιμάτωσης και γι' αυτό η μέτρηση της ροής της κοινής καρωτίδας αποτελεί έναν έμμεσο δείκτη εκτίμησης της εγκεφαλικής ροής.<sup>128</sup>

Στους ενήλικες η εγκεφαλική ροή υπολογίζεται σε 750 ml ανά λεπτό, αντιστοιχεί στο 15% της καρδιακής παροχής και ρυθμίζεται αυστηρά για να καλύπτει τις μεταβολικές ανάγκες του εγκεφάλου. Η υπεραιμία μπορεί να αυξήσει την ενδοκρανια πίεση και να συμπιέσει και να καταστρέψει τον ευαίσθητο εγκεφαλικό ιστό, ενώ η υποάρδρευση (< 18ml ανά 100 γραμμάρια εγκεφαλικού ιστού το λεπτό) μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία και τελικά σε εγκεφαλικό θάνατο (<8ml ανά 100 γραμμάρια εγκεφαλικού ιστού το λεπτό).<sup>129,130</sup>

Η εγκεφαλική ροή καθορίζεται από διάφορους παράγοντες όπως η γλοιότητα του αίματος, η διατασιμότητα των αγγείων και η πίεση άρδρευσης του εγκεφάλου που καθορίζεται από την αρτηριακή πίεση. Τα αγγεία του εγκεφάλου έχουν τη δυνατότητα να μεταβάλλουν τη ροή τους μέσω μιας διαδικασίας που λέγεται αυτορρύθμιση. Μειώνουν τη διάμετρό τους σε αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης και την αυξάνουν σε μειωμένες τιμές αρτηριακής πίεσης. Επιπρόσθετα, τα αρτηριόλια μεταβάλλουν τη διάμετρό τους ως απάντηση σε χημικά ερεθίσματα. Για παράδειγμα διατείνονται σε αυξημένα επίπεδα διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα και μειώνουν τη διάμετρό τους σε μειωμένα επίπεδα διοξειδίου του άνθρακα.<sup>131</sup>

### **Καρωτιδική ροή και συσκευές αντιώθησης**

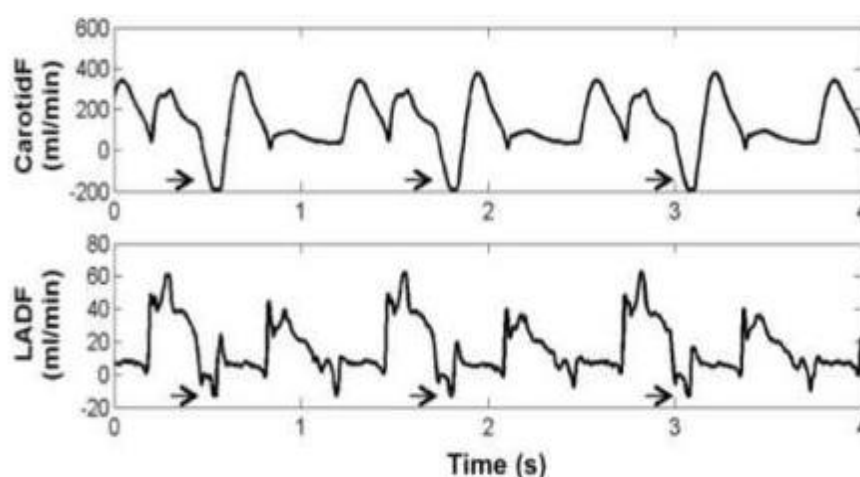
Υπάρχουν πολλές και αντικρουόμενες βιβλιογραφικές αναφορές όσον αφορά στις μεταβολές στην καρωτιδική και στην εγκεφαλική ροή με τη χρήση συσκευών αντιώθησης σε πειραματικά δεδομένα, αλλά και σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Οι περισσότερες δημοσιεύσεις αφορούν στην ενδοαορτική αντλία αντιώθησης (EAA) και τα αποτελέσματα αυτών είναι ασαφή.<sup>132</sup> Σε μία πειραματική μελέτη οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, παρατηρήθηκε πως όταν η καρδιακή παροχή μειώθηκε κατά 30% και η εγκεφαλική αιμάτωση κατά 80%, η υποστήριξη με την EAA οδήγησε σε περαιτέρω 10% μείωση της εγκεφαλικής ροής.<sup>133</sup> Επιπρόσθετα, ο Gee και συνεργάτες του σημείωσαν μείωση κατά 11.6% της οφθαλμικής ροής σε 56 ασθενείς που τοποθετήθηκε η EAA.<sup>134</sup> Μία άλλη μελέτη έδειξε πως η προσθήκη της EAA σε ασθενείς σε εξωσωματική κυκλοφορία δεν επηρέασε

την καρωτιδική ροή.<sup>135</sup> Σύμφωνα με τον Tranmer και συν. σημειώθηκε αύξηση της εγκεφαλικής ροής σε ισχαιμική περιοχή του εγκεφάλου πειραματόζων, μόνο όταν συγχρόνως παρατηρούνταν αύξηση της καρδιακής παροχής,<sup>136</sup> ενώ Applebaum και συνεργάτες σε κλινική μελέτη διαπίστωσαν αύξηση της μέγιστης ταχύτητας της διαστολικής καρωτιδικής ροής, χωρίς μεταβολή στη μέση καρωτιδική ροή και κατά συνέπεια στην εγκεφαλική ροή με τη χρήση της EAA.<sup>137</sup> Αντιθέτως, σύμφωνα με τον Schachtrupp και συνεργατών του η χρήση της EAA σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική παρέμβαση οδήγησε σε αύξηση της μέσης ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία.<sup>134</sup> Τέλος, σε μία μελέτη από τον Pfluecke και συνεργατών του παρατηρήθηκε αύξηση της ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία με τη χρήση της EAA σε 36 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης  $\leq 30\%$ .<sup>138</sup>

Τόσο πειραματικά όσο και κλινικά δεδομένα έχουν δείξει πως η τοποθέτηση της συσκευής Symphony οδηγεί σε μεγαλύτερες τιμές μέσης καρωτιδικής ροής συγκριτικά με την τοποθέτηση της EAA, χωρίς να είναι ξεκάθαρο εάν αυξάνει παράλληλα η μέση εγκεφαλική ροή συγκριτικά με ασθενείς στους οποίους δεν εμφυτεύεται η συσκευή.<sup>139</sup> Τέλος σε ασθενείς που τοποθετήθηκε η συσκευή αντίωσης C-Pulse παρατηρήθηκε αυξημένη ταχύτητα ροής στις καρωτίδες μέσω της επαύξησης της καρωτιδικής ροής κατά τη διαστολική φάση από τη C-Pulse.

## Αναστροφή ροής

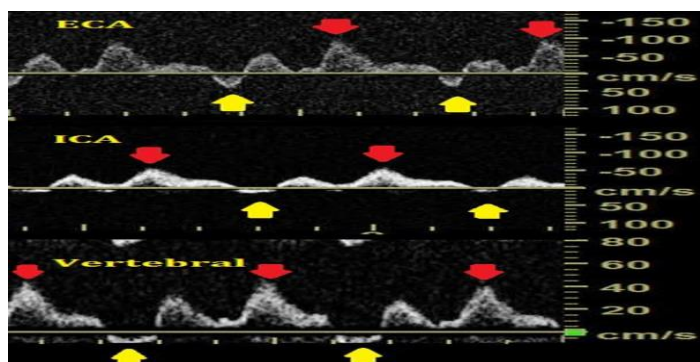
Ο σκοπός των συσκευών αντϊώθησης είναι i) η παροχή ενός επιπρόσθετου διαστολικού κύματος, αυξάνοντας έτσι τη διαστολική αρτηκή πίεση και τη ροή στη στεφανιαία και τη συστηματική κυκλοφορία και ii) η μείωση της συστολικής αρτηκής πίεσης που οδηγεί σε μείωση του μεταφορτίου και του καρδιακού έργου. Παρ' όλα αυτά, κατά τη διάρκεια της ταχείας σύμπτυξης της αντλίας η τελοδιαστολική πίεση μειώνεται απότομα, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα ένα “φαινόμενο υποκλοπής της ροής” όπου παρατηρείται αναστροφή της φυσιολογικής ροής. Για παράδειγμα, παρά την αύξηση της διαστολικής στεφανιαίας ροής με τη χρήση της EAA, η αναστροφή της ροής μπορεί να περιορίσει το μέγεθος αυτής της αύξησης. Επιπλέον, η βραχεία περίοδος ανεστραμμένης ροής στην αορτή, στις καρωτίδες και τις νεφρικές αρτηρίες μπορεί να περιορίσει την αύξηση της καρδιακής παροχής και της αιμάτωσης αυτών των οργάνων<sup>139</sup> (Εικόνα 7).



**Εικόνα 7:** Κυματομορφές ροής στην κοινή καρωτίδα και στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο σε πειραματικό μοντέλο οξεία καρδιακής ανεπάρκειας. Η ενδοαορτική αντλία λειτουργεί με 1:2 συστολές. Με βέλη απεικονίζεται το φαινόμενο αναστροφής της ροής.<sup>139</sup>

Η αναστροφή ροής από την ΕΑΑ κατά την τελοδιαστολή περιγράφηκε πρώτη φορά το 1990 όταν χρησιμοποιήθηκε το διακρανιακό Doppler για να εκτιμηθεί η εγκεφαλική ροή σε 3 ασθενείς με ΕΑΑ.<sup>140</sup> Μία άλλη μελέτη έδειξε πως στο 35% των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική παρέμβαση και έχουν υποστηριχθεί με ΕΑΑ έχει παρατηρηθεί ιατρογενώς αναστροφή της ροής στα ενδοκρανιακά αγγεία.<sup>134</sup>

Το φαινόμενο αυτό περιγράφεται σε μια πρόσφατη δημοσίευση από τον Schutt και συνεργατών του, όπου τοποθετήθηκε η ΕΑΑ λόγω καρδιογενούς shock σε έναν άνδρα 63 ετών με NYHA IV καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξωθήσεως <20%. Με τη χρήση Doppler υπερηχογραφήματος στις καρωτίδες παρατηρήθηκε το φαινόμενο αναστροφής της ροής ως αποτέλεσμα της ταχεία σύμπτυξης της αντλίας κατά την τελοδιαστολική φάση. Αντιθέτως, όταν δεν χρησιμοποιούταν η ΕΑΑ ή όταν χρησιμοποιούταν σε 1:2 ή 1:3 συστολές, το φαινόμενο αυτό δεν παρατηρήθηκε στις μη υποβοηθούμενες συστολές (Εικόνα 8). Επίσης φάνηκε πως η βελτιστοποίηση της χρονικής στιγμής κατά την οποία ο ασκός της ΕΑΑ συμπύσσεται μπορεί να περιορίσει το φαινόμενο της αναστροφής της ροής.



**Εικόνα 8:** Doppler απεικόνιση της ροής στην αριστερή έξω καρωτίδα (ECA), στην αριστερή έσω καρωτίδα (ICA) και στη σπονδυλική αρτηρία. Τα κίτρινα βέλη δείχνουν την αναστροφή ροής, ενώ τα κόκκινα την ορθόδρομη ροή που προκαλείται από την ΕΑΑ.<sup>140</sup>

Διαφορετικά αποτελέσματα παρουσιάστηκαν από τον Bartoli και συνεργατών του σε ένα παιδιατρικό μοντέλο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Σε αυτό το μοντέλο, όπου η διαστολική περίοδος είχε μειωμένη διάρκεια λόγω της υψηλής καρδιακής συχνότητας, δεν παρατηρήθηκε μείωση του φαινομένου ανάστροφης ροής με τη βελτιστοποίηση της χρονικής στιγμής σύμπτυξης της ΕΑΑ.<sup>141</sup>

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί πως τόσο σε πειραματικό επίπεδο όσο και σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, δεν παρατηρήθηκε το φαινόμενο της αναστροφής της ροής με τη χρήση της συσκευής αντλώθησης Symphony. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερες τιμές μέσης καρωτιδικής ροής συγκριτικά με τη χρήση της ΕΑΑ, παρά το γεγονός πως με την τοποθέτηση της ενδοαορτικής αντλίας αντλώθησης παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές μέγιστης διαστολικής πίεσης και ροής.<sup>139</sup>

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## Σκοπός της μελέτης

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας στις μέρες μας, από το οποίο υπολογίζεται πως πάσχουν τουλάχιστον δεκαπέντε εκατομμύρια άνθρωποι στην Ευρώπη και έξι εκατομμύρια στις Η.Π.Α, αριθμός που αναμένεται να αυξηθεί κατά 25% στα επόμενα 20 χρόνια. Παγκοσμίως 2-3% του πληθυσμού πάσχει από καρδιακή ανεπάρκεια και αυτό το ποσοστό αυξάνεται κατακόρυφα μετά τα 75 έτη, έτσι ώστε η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας στην ηλικία των 70-80 ετών κυμαίνεται μεταξύ 10-20%.

Παρά τις εξελίξεις στη φαρμακευτική αγωγή, τους εμφυτεύσιμους απινιδιστές, τη θεραπεία επανασυγχρονισμού και την κυτταρική θεραπεία, η ετήσια θνητότητα των ασθενών με προχωρημένη ή τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια ξεπερνά το 50% και μπορεί να φτάσει έως και 80%. Η μεταμόσχευση καρδιάς παραμένει η θεραπεία εκλογής για αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, η έλλειψη καρδιακών μοσχευμάτων και η ακαταλληλότητα για μεταμόσχευση ορισμένων ασθενών έχει καθιερώσει τη χρήση των συσκευών υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (ΣΥΑΚ) στην καθ'ημέρα κλινική πράξη.

Εφηύραμε μια νέα ΣΥΑΚ (Pressure Unload Left Ventricular Assist Device [PULVAD]) για τη μηχανική υποβοήθηση της κυκλοφορίας, που παρέχει αιμοδυναμική υποστήριξη μέσω της συγχρονισμένης επαύξησης της εγγενούς καρδιακής δραστηριότητας. Η PULVAD αποτελείται από μια αντλία (pumping chamber) που εμφυτεύεται στην θωρακική κοιλότητα και συνδέεται με την ανιούσα αορτή μέσω αγγειακού μοσχεύματος. Η αντλία χωρίζεται μέσω μιας μεμβράνης από πολυουρεθάνη σε 2 θαλάμους: ένα θάλαμο αέρα και ένα



θάλαμο αίματος. Η PULVAD λειτουργεί βάσει της αρχής της αντιώθησης: κατά τη διαστολική περίοδο του καρδιακού κύκλου η έκπτυξη του θαλάμου αέρα έχει ως συνέπεια την εξώθηση του αίματος από το θάλαμο αίματος στην αορτή, ενώ κατά τη συστολική περίοδο του καρδιακού κύκλου η ρίκνωση του θαλάμου αέρα έχει ως συνέπεια την αναρρόφηση αίματος από την αορτή στο θάλαμο αίματος. Κατά αυτόν τον τρόπο η PULVAD ελαττώνει σημαντικά το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) και προσφέρει καθαρή αποφόρτιση πίεσης της ΑΚ, χωρίς άμεση αποφόρτιση όγκου. Είναι σημαντικό να τονιστεί πως η PULVAD, σε αντίθεση με τις περισσότερες ΣΥΑΚ, δεν υποκαθιστά τη λειτουργία της ΑΚ αντίθετα, παράγοντας ευεργετικές αιμοδυναμικές συνθήκες και βελτιστοποιώντας τον συνδυασμό προφορτίου-μεταφορτίου επιτρέπει στην ΑΚ να αυξήσει την ενδογενή λειτουργικότητά της.

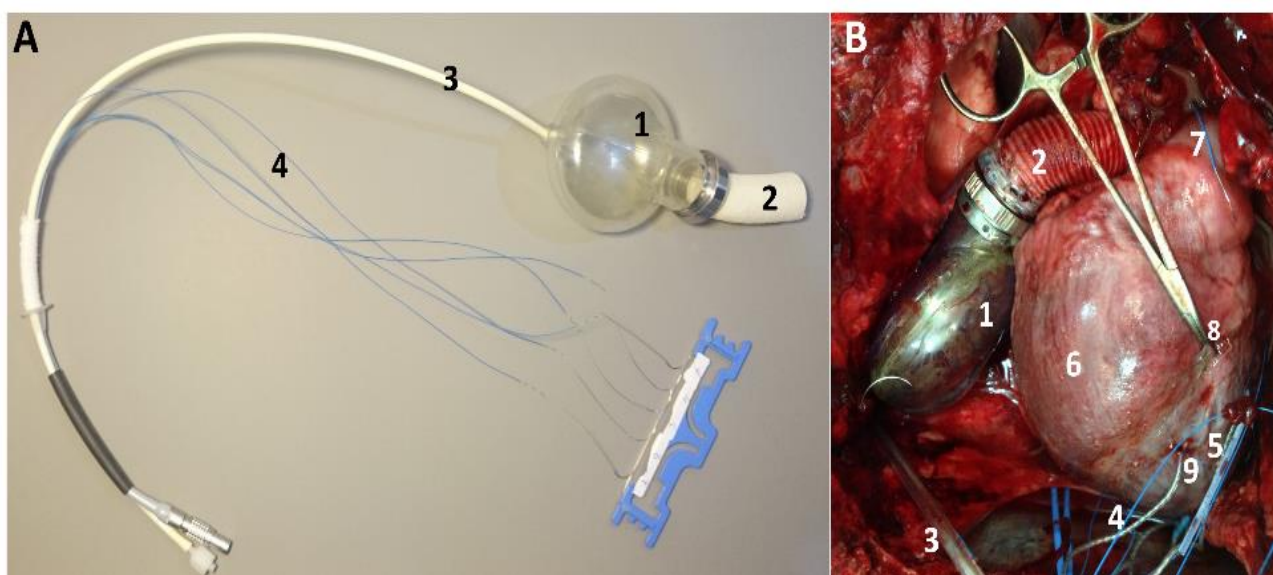
Σκοπός της παρούσας πειραματικής μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης της PULVAD στη στεφανιαία ροή και στη ροή στις καρωτίδες σε χοίρειο μοντέλο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

## Υλικά πειράματος

### PULVAD

Το τελικό μοντέλο κατασκευής της PULVAD που χρησιμοποιήθηκε, αποτελείται από ένα θάλαμο αίματος με όγκο παλμού 50ml και ένα θάλαμο αερίου με μία οπή στη βάση, που συνδέεται μέσω σωληνίσκου με το σύστημα παροχής αερίου. Οι δύο θάλαμοι χωρίζονται μεταξύ τους με μία μεμβράνη από πολυμερές πολυαιθέρα και πολυουρεθάνης, ενώ περικλείονται από ένα άκαμπτο πολυκαρμπονικό περίβλημα από υλικό Makrolon 2458-550115 (πιστοποίηση με ISO 10993), ένα θερμοπλαστικό πολυμερές ιατρικής χρήσης. Ο θάλαμος αίματος συνδέεται με την ανιούσα αορτή μέσω πολυεστερικού υφαντού αγγειακού μόσχευματος 22mm που επικαλύπτεται εσωτερικά από τζελ μόσχευμα Gelweave (πιστοποίηση με ISO 9001/ ISO 13485). Η σύνδεση της συσκευής με το αγγειακό μόσχευμα γίνεται μέσω δακτυλίου κατασκευασμένου από ανοξείδωτο ασάλι. Ο συγχρονισμός της PULVAD με τον καρδιακό κύκλο πραγματοποιείται μέσω εμφυτεύσιμων ηλεκτροδίων ανίχνευσης ηλεκτροκαρδιογραφήματος TME 60S ιατρικής χρήσης (πιστοποίηση με ISO 13485). Ως σύστημα διεύθυνσης, χρησιμοποιήθηκε το ευρέως διαθέσιμο και διαδεδομένο σύστημα Arrow Autocat 2 Wave system console της EAA. Το σύστημα διεύθυνσης αποτελείται από μία αντλία που συμπιέζει και αποσυμπιέζει περιοδικά το αέριο (ήλιο) για τη λειτουργία του αεροθαλάμου και από ένα μόνιτορ για τη συνεχή παρακολούθηση της κυματομορφής αρτηριακής πίεσης, του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και της πίεσης αεροθαλάμου. Το ήλιο είναι που είναι αποθηκευμένο σε ειδική

μεταλλική φιάλη σε υγρή μορφή (υπό πίεση), εξέρχεται και μετατρέπεται σε αέριο που χορηγείται στο θάλαμο αερίου της PULVAD, με αποτέλεσμα την έκπτυξή του. Κατά τη σύμπτυξη του αεροθαλάμου το ήλιο αναρροφάται με τη βοήθεια της αντλίας και επαναχορηγείται στον επόμενο καρδιακό κύκλο (Εικόνα 9).



**Εικόνα 9. Α)** Η PULVAD **Β)** εμφύτευση της PULVAD σε χοίρειο πειραματικό μοντέλο. (1) θάλαμος πολυουρεθάνης (2) αγγειακό μόσχευμα που αναστομώνεται στην ανιούσα αορτή (3) αγωγός σύνδεσης με εξωτερική πηγή αερίου (4) σύστημα περικαρδιακών ηλεκτροδίων (5) ισχαιμικό τμήμα αριστερής κοιλίας (6) δεξιά κοιλία (7) πνευμονική αρτηρία (8) απολίνωση πρόσθιου κατιόντα κλάδου (9) επικαρδιακά ζεύγη κρυστάλλων υπερηχογραφίας

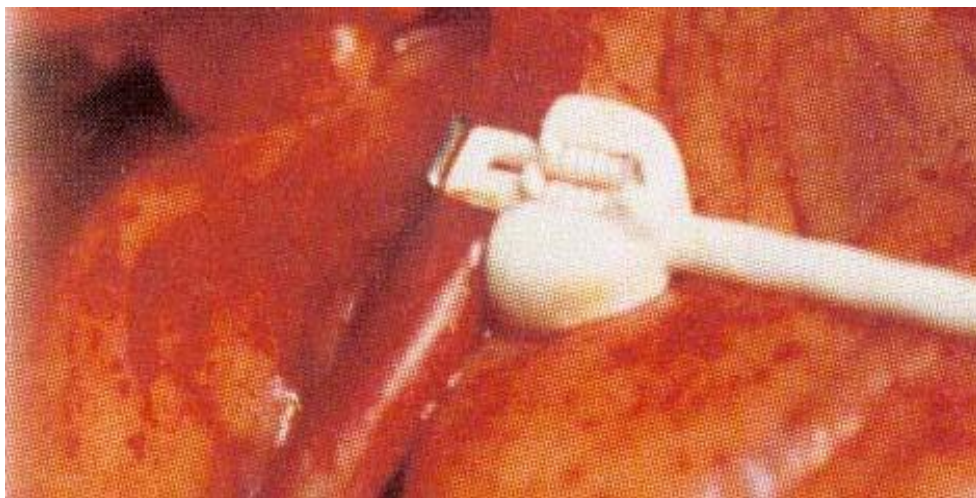
### Υπερηχητικό Ροόμετρο

Για μέτρηση της στεφανιαίας ροής και της καρδιακής παροχής χρησιμοποιήθηκε το υπερηχητικό ροόμετρο τεχνολογίας "Transit Time" (MediStim Inc, Sandakerveien 110, N-0409, Oslo, Norway) (Εικόνα 10). Είναι ένα εύχρηστο ψηφιακής τεχνολογίας υπερηχητικό ροόμετρο το οποίο διαθέτει

ειδικούς δακτυλίους διαφόρων μεγεθών για περιβρογχισμό αγγείων διαφόρων διαμέτρων .

Το "Transit Time" υπερηχητικό ροόμετρο (MediStim Inc) παρέχει άμεση και εύκολη μέτρηση, όπως επίσης και καταγραφή στο σκληρό δίσκο ενσωματωμένου ηλεκτρονικού υπολογιστή της κυματομορφής και της μέσης τιμής της καρδιακής παροχής και της στεφανιαίας ροής. Οι ειδικοί δακτύλιοι είναι προ-ρυθμισμένοι (pre-calibrated probes), όπως επίσης και το ίδιο το ροόμετρο, έτσι ώστε όταν οι δακτύλιοι εφαρμόζονται στα αγγεία να καταγράφεται αμέσως η ροή. Επίσης η μέτρηση δεν επηρεάζεται από την γωνία εκπομπής του υπερηχητικού κύματος, την εσωτερική διάμετρο του αγγείου και τον αιματοκρίτη όπως συμβαίνει με τα άλλα είδη ροομέτρων.

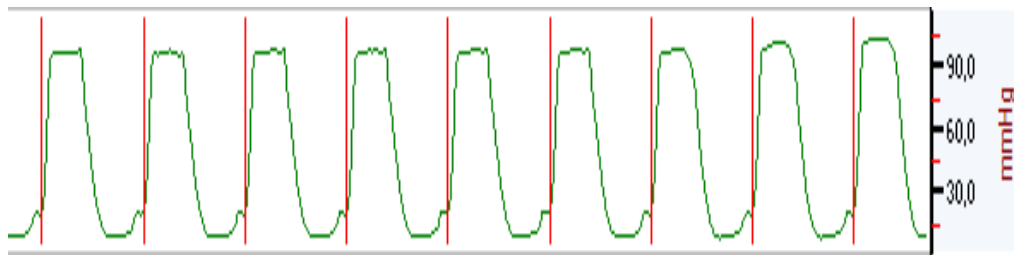
Η αξιοπιστία των "Transit Time" υπερηχητικών ροομέτρων έχει επιβεβαιωθεί με συγκριτικές μελέτες που έδειξαν ελαφρώς μεγαλύτερη ακρίβεια και επαναληψιμότητα έναντι των Doppler υπερηχητικών ροομέτρων.



**Εικόνα 10:** Ειδικός δακτύλιος υπερηχητικού ροομέτρου Transit Time που περιβρογχίζει αγγείο

## Καθετήρας Millar

Για τη καταγραφή των ενδοκοιλοτικών πιέσεων της αριστερής κοιλίας και τη λήψη καμπυλών πίεσης- όγκου (PV loops) τοποθετήθηκε ένας καθετήρας Millar 5F (SPR-350S, Millar Instruments, Houston, TX) στην κορυφή της αριστερής κοιλίας. Ο καθετήρας αυτός αποτελείται από υλικό πολυουρεθάνης και φέρει στη κεφαλή του ένα αισθητήρα πίεσης που του επιτρέπει την ακριβή καταγραφή της ενδοκοιλοτικής πίεσης (Εικόνα 11).

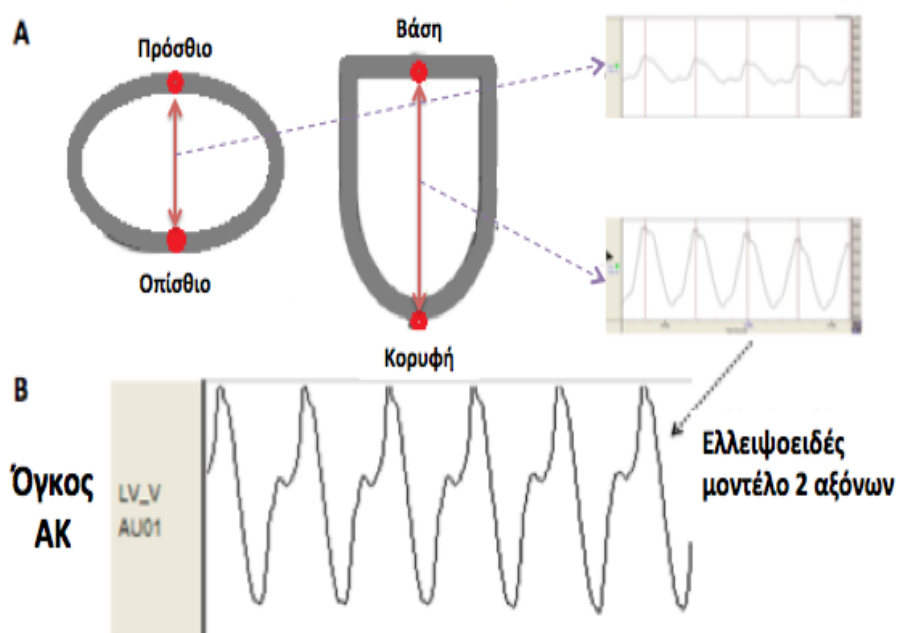


**Εικόνα 11.** Κυματομορφή πίεσης αριστερής κοιλίας (ΑΚ) με καθετήρα Millar. Παρατηρείται η συνεχής καταγραφή της πίεσης αριστερής κοιλίας. Η κάθετος κόκκινη γραμμή αντιστοιχεί στη τελοδιαστολή, όπως προκύπτει απ' το συγχρονισμό της αντλίας με το ηλεκτροκαρδιογράφημα (μέσω περικαρδιακών ηλεκτροδίων).

## Σύστημα πιεζοηλεκτρικών μικροκρυστάλλων

Για την καταγραφή των αντίστοιχων ενδοκοιλοτικών όγκων της αριστερής κοιλίας, χρειάστηκε να εμφυτευθούν 4 πιεζοηλεκτρικοί μικροκρύσταλλοι (2 ζεύγη) υποεπικαρδιακά στα τοιχώματα της αριστερής κοιλίας ένας στη κορυφή, ένας στη βάση, ένας στο πρόσθιο τοίχωμα και ένας στο οπίσθιο τοίχωμα. Με την τεχνική αυτή και τη χρήση ελλειψοειδούς

μοντέλου δύο αξόνων, ενός μακριού (βάση-κορυφή) και ενός βραχέος (πρόσθιο τοίχωμα, οπίσθιο τοίχωμα) υπολογίστηκε ο ακριβής όγκος της αριστερής κοιλίας (Εικόνα 12). Το σύστημα αυτό με τα ζεύγη πιεζοηλεκτρικών μικροκρυστάλλων είναι συμβατό με ειδικό ηλεκτρονικό υπολογιστή (Sonometrics Corporation, Sonometrics' Data Acquisition Computer) που φέρει ειδικό λογισμικό απεικόνισης και καταγραφής. Επιπλέον, στον ίδιο υπολογιστή προσαρμόστηκε ένα κανάλι απεικόνισης της πίεσης αριστερής κοιλίας (όπως αυτή καταγράφεται από τον καθετήρα Millar) και ένα κανάλι απεικόνισης της αορτικής πίεσης (όπως αυτή καταγράφεται από ένα καθετήρα multipurpose 6F τοποθετημένο στην αριστερή κοινή καρωτίδα) με αποτέλεσμα τη λήψη ενός συνόλου καταγραφών προς ανάλυση.



**Εικόνα 12.** Υπολογισμός όγκου αριστερής κοιλίας. (Α) Θέσεις εμφύτευσης μικροκρυστάλλων υπερηχογραφίας στο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας (υποεπικαρδιακά). (Β) Ελλειψοειδές σύστημα 2 αξόνων: βάση-κορυφή (μακρύς), πρόσθιο τοίχωμα-οπίσθιο τοίχωμα (βραχύς).

## Πειραματική διάταξη

Στην παρούσα πειραματική μελέτη ως πειραματόζωα χρησιμοποιήθηκαν χοίροι βάρους 75-95 kg. Για χρονικό διάστημα 5 ημερών προ της πραγματοποίησης του εκάστοτε πειράματος στα πειραματόζωα αυτά χορηγούνταν από του στόματος αμιωδαρόνη σε δόση 2gr/ημέρα για την αποφυγή θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών κατά τη πρόκληση ισχαιμίας και ιβαβραδίνη σε δόση 1mg/kg/ημέρα, για τον καλύτερο έλεγχο της καρδιακής τους συχνότητας.

Η έναρξη των πειραμάτων γινόταν με προνάρκωση των πειραματόζωων με τη χορήγηση ενδομυϊκώς κεταμίνης 15mg/kg σωματικού βάρους και μιδαζολάμης 0,5mg/kg σωματικού βάρους. Εν συνεχεία, τα πειραματόζωα μεταφέρονταν στη χειρουργική αίθουσα όπου πραγματοποιούνταν η τοποθέτηση περιφερικών ηλεκτροδίων για τη συνεχή παρακολούθηση του καρδιογραφήματος και φλεβοκαθετήρος 20G στη ραχιαία επιφάνεια του ωτός, μέσω του οποίου χορηγούνταν ενδοφλεβίως θειοπεντάλη 9mg/kg σωματικού βάρους σε διάστημα 5 λεπτών και 500mg φαιντανύλης. Έπειτα, ακολουθούσε η διασωλήνωση του ζώου με τραχειοσωλήνα Νο 7,5 και η σύνδεσή του σε αναπνευστήρα όγκου για τη χορήγηση μείγματος αέρα και οξυγόνου ( $FiO_2 = 40\%$ ) με συχνότητα 15 αναπνοές/λεπτό. Καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος, πραγματοποιούνταν συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση θειοπεντάλης 3mg/kg/hr, φεντανύλης 0,03 mg/kg/hr και βρωμιούχου πανκουρόνιου 0,25mg/min για την σταθερή επίτευξη αναισθησίας, αναλγησίας και μυοχάλασης αντιστοίχως.

Μετά την ολοκλήρωση της αναισθησίας, το πειραματόζωο τοποθετούταν και σταθεροποιούταν σε ύπτια θέση επί του χειρουργικού τραπεζιού. Θερμαινόμενο υπόστρωμα τοποθετούταν κάτωθεν του ζώου για τη διατήρηση σταθερής θερμοκρασίας, η οποία καταγραφόταν ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Ακολουθούσε η παρασκευή των τραχηλικών αγγείων. Πιο συγκεκριμένα, αφενός για τη συνεχή καταγραφή της αορτικής πίεσης, καθετήρας multipurpose 6F τοποθετούνταν στη δεξιά κοινή καρωτίδα και συνδέοταν μέσω μετατροπέα πίεσης σε όργανο απεικόνισης και καταγραφής της αρτηριακής πίεσης. Αφετέρου καθετήρας multipurpose 6F τριών αυλών τοποθετούταν στη δεξιά έσω σφαγίτιδα για τη συνεχή χορήγηση υγρών και φαρμάκων καθώς και για τη μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης. Δακτύλιος υπερηχητικού ροομέτρου (MediStim Inc) τοποθετούνταν στην αριστερή κοινή καρωτίδα για τη συνεχή καταγραφή και μέτρηση σε πραγματικό χρόνο της ροής στην καρωτίδα.

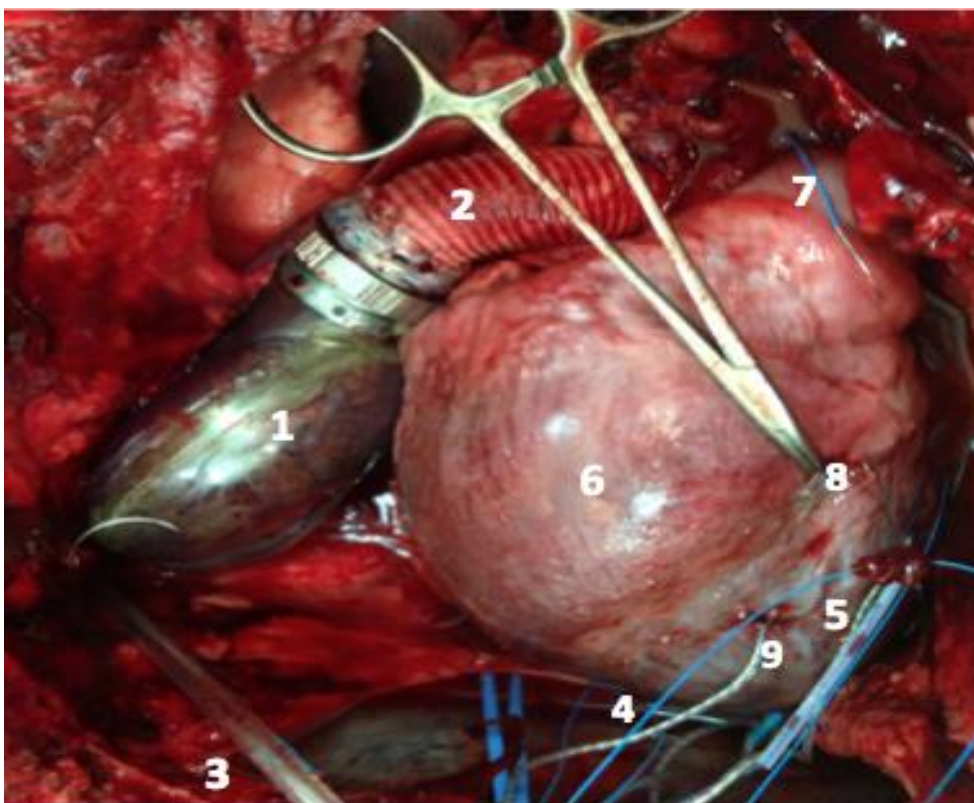
Η προσπέλαση της καρδιάς πραγματοποιούταν με μέση στερνοτομή και ακολουθούσε η διάνοιξη του περικαρδίου και εμφύτευση της PULVAD στην ανιούσα αορτή, χωρίς τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας. Για το σκοπό αυτό, πραγματοποιούταν μερικός αποκλεισμός της ανιούσας αορτής με λαβίδα Satinski και τελικοπλάγια αναστόμωση του αγγειακού μοσχεύματος που συνδέεται με τη PULVAD στο δεξιό πλάγιο τοίχωμα της ανιούσας αορτής, υπό γωνία 30-45 μοιρών με το εγγύς τμήμα της αορτής (Εικόνα 8). Έπειτα, ένα ειδικό έμβολο τοποθετούταν στο ανοιχτό στόμιο του αγγειακού μοσχεύματος (για τον πλήρη αποκλεισμό του) και πραγματοποιούταν έλεγχος της αναστόμωσης (για τυχόν διαφυγή αίματος) με άρση του μερικού αποκλεισμού της αορτής. Εν συνεχεία, αφού είχε αποκλειστεί το ενδεχόμενο



διαφυγής και είχε ελεγχθεί η ακεραιότητα της αναστόμωσης, γίνονταν διαδοχικά αποκλεισμός του αγγειακού μοσχεύματος με λαβίδα Satinski, αφαίρεση του εμφύλου και σύνδεση του μοσχεύματος με τον θάλαμο αίματος της PULVAD, ο οποίος προηγουμένως είχε πληρωθεί με φυσιολογικό ορό. Μετά την επιτυχή εμφύτευση της PULVAD, με τη βοήθεια βελόνης πραγματοποιούνταν η απομάκρυνση τυχόν φυσαλίδων αέρος που εισήχθησαν στη συσκευή κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης. Ακολουθούσε η χορήγηση ενδοφλεβίως ηπαρίνης 100 IU/kg και η σύνδεση της PULVAD με το ευρέως διαδεδομένο σύστημα διεύθυνσης της EAA (Arrow Autocat IABP 2 Wave system console) μέσω σωληνίσκου. Τέλος, πραγματοποιούνταν η εμφύτευση των περικαρδιακών ηλεκτροδίων για τη συνεχή καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και τον συγχρονισμό της PULVAD με τον καρδιακό κύκλο.

Καθετήρας Millar 5F εμφυτεύθηκε στη αριστερά κοιλία μέσω της κορυφής για τη συνεχή καταγραφή της ενδοκοιλιακής πίεσης. Δακτύλιος υπερηχητικού ροομέτρου (MediStim Inc) τοποθετούνταν στην πρόσθια κατιούσα αρτηρία (περιφερικότερα του πρώτου διαγωνίου κλάδου) για τη συνεχή καταγραφή και μέτρηση σε πραγματικό χρόνο της ροής στο στεφανιαίο δίκτυο (Εικόνα 13). Η επίτευξη καρδιακής ανεπάρκειας ισχαιμικής αιτιολογίας πραγματοποιούνταν με απολίνωση της πρόσθιας κατιούσας στεφανιαίας αρτηρίας (ΠΚΣΑ), περιφερικότερα της έκφυσης του πρώτου διαγωνίου με ράμμα μεταξιού για τη πλήρη απόφραξη του αγγείου. Έπειτα από μία ώρα ισχαιμίας, σύμφωνα με το πειραματικό πρωτόκολλο, πραγματοποιούνταν άρση της απολίνωσης και ακολουθούσε η φάση επαναιμάτωσης διάρκειας 2 ωρών.

Επιπρόσθετα, να σημειωθεί πως πέραν της συνεχούς χορήγησης των προαναφερθέντων φαρμακευτικών ουσιών για την επίτευξη αναισθησίας, αναλγησίας και μυοχάλασης (πεντοθάλη, φεντανύλη και βρωμιούχο πανκουρόνιο αντιστοίχως) χορηγούταν στα πειραματόζωα διάλυμα λιδοκαΐνης 1mg/min για την αποφυγή θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών τόσο κατά τη φάση της ισχαιμίας όσο και κατά τη φάση της επαναιμάτωσης. Επιπλέον χορηγούνταν άπαξ 1cc ηπαρίνης ενδοφλεβίως 10 λεπτά προ της απολίνωσης της ΠΚΣΑ, 0.5cc ηπαρίνης ενδοφλεβίως 10 λεπτά προ της άρσης της απολίνωσης και 60-100mg λιδοκαΐνης ενδοφλεβίως σε περίπτωση καταγραφής κάποιου επεισοδίου κοιλιακής αρρυθμίας.



**Εικόνα 13:** Φωτογραφία πειραματικής διάταξης. 1: PULVAD (θάλαμος αίματος), 2: αγγειακό μόσχευμα, 3: σωλήνας σύνδεσης με σύστημα διεύθυνσης (Arrow), 4: περικαρδιακά ηλεκτρόδια 5: ισχαιμική περιοχή αριστερής κοιλίας, 6: δεξιά κοιλία 7: πνευμονική αρτηρία 8: απόφραξη πρόσθιας κατιούσας αρτηρίας (μέσω απολίνωσης) 9: εμφύτευση μικροκρυστάλλων υπερηχογραφίας υποεπικαρδιακά.

Μετά την επίτευξη της καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία η οποία καταγράφηκε ως αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης αριστερής κοιλίας, ακολουθούσε η λήψη μετρήσεων ανά 10 λεπτά για την εκτίμηση της οξείας επίδρασης της PULVAD στην ανεπαρκούσα καρδιά. Σε κάθε κύκλο μετρήσεων, πραγματοποιούταν αρχικά προσωρινή παύση του μηχανικού αερισμού και λήψη καταγραφών των υπό μελέτη παραμέτρων στο λογισμικό SonoLab® software (Sonometrics Corporation, London, Canada) χωρίς καμία υποβοήθηση. Έπειτα, θέταμε σε λειτουργία τη PULVAD, μέχρι οι αιμοδυναμικές μεταβολές να πιάσουν ένα πλατό, και πραγματοποιούταν εκ νέου η λήψη μετρήσεων με υποβοήθηση από την αντλία. Ο χρόνος υποστήριξης με τη PULVAD μέχρι την επίτευξη σταθερών αιμοδυναμικών συνθηκών και τη λήψη καταγραφών ποίκιλλε από 30-60 sec. Τέλος, πραγματοποιούταν ευθανασία του πειραματόζωου με πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής μέσω εφαρμογής συνεχούς ρεύματος.

## Πειραματικό πρωτόκολλο

Σε χοίρους βάρους 75-95 kg πραγματοποιήθηκαν διαδοχικά προνάρκωση, διασωλήνωση της τραχείας, εισαγωγή στην αναισθησία, μηχανικός αερισμός, παρασκευή των αγγείων της τραχηλικής χώρας αμφοτερόπλευρα και μέση στερνοτομή. Καθετήρας multipurpose 6F τοποθετήθηκε στην καρωτίδα αρτηρία για τη συνεχή καταγραφή των πιέσεων της αορτής και συνδέθηκε μέσω μετατροπέα πίεσεως σε όργανο απεικόνισης και καταγραφής πιέσεων. Στην έξω σφαγίτιδα φλέβα τοποθετήθηκε καθετήρας για τη χορήγηση των απαραίτητων υγρών και φαρμάκων. Δακτύλιος υπερηχητικού ροομέτρου τοποθετήθηκε στη μεσότητα του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και στην καρωτίδα αρτηρία για τη μέτρηση σε πραγματικό χρόνο της στεφανιαίας ροής και της ροής στην καρωτίδα αντίστοιχα. Τέλος, ακολούθησε εμφύτευση της PULVAD (50cc) στην ανιούσα αορτή και ενός ζεύγους επικαρδιακών ηλεκτροδίων στην αριστερή κοιλία για τον συγχρονισμό της PULVAD με το ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής προετοιμασίας καταγράφηκαν οι μετρήσεις στεφανιαίας ροής και ροής καρωτίδων άνευ μηχανικής υποβοήθησης και μετά από υποβοήθηση της κυκλοφορίας για ένα λεπτό με PULVAD στη φυσιολογική καρδιά (baseline μετρήσεις).

Έπειτα, προκλήθηκε ισχαιμία με απολίνωση του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας περιφερικά από την έκφυση του πρώτου διαγωνίου για μία ώρα, με σκοπό την πρόκληση οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Κατόπιν, ακολούθησε επαναιμάτωση με άρση της απολίνωσης

του πρόσθιου κατιόντα κλάδου. Σε ορισμένα χρονικά διαστήματα μετά την επαναιμάτωση καταγράφηκαν μετρήσεις στεφανιαίας ροής και ροής καρωτίδων άνευ μηχανικής υποβοήθησης και μετά από υποβοήθηση της κυκλοφορίας για ένα λεπτό με PULVAD.

Επιπλέον, σε κάθε κύκλο μετρήσεων, αρχικά χωρίς καμία υποβοήθηση και έπειτα με την υποβοήθηση της PULVAD οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν και συνεκτιμήθηκαν ήταν:

- Η Συστολική Αρτηριακή Πίεση (ΣΑΠ)
- Η Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (ΔΑΠ)
- Η Μέση Αρτηριακή Πίεση (ΜΑΠ)
- Η Πίεση Αριστερής Κοιλίας (LVEDP)
- Η Καρδιακή Συχνότητα (HR)
- Το έργο παλμού (SW)
- Η καρδιακή παροχή (CO)
- Ο όγκος παλμού (SV)
- Το κλάσμα εξωθήσεως (EF)

Τα ζώα που χρησιμοποιήθηκαν για τους ερευνητικούς σκοπούς της μελέτης, πριν την ένταξή τους στις χειρουργικές διαδικασίες, διατηρούνταν σε κατάλληλα διαμορφωμένους κλωβούς, με ειδικά διαμορφωμένο δάπεδο και υπό σταθερές συνθήκες θερμοκρασίας, διάρκεια φωτός/σκότους 12/12 ώρες,

βάσει των προδιαγραφών του ΠΔ 56/2013. Πέρα από την μέριμνα της ερευνητικής ομάδας σε καθημερινή βάση, υπήρχε συνεχής κτηνιατρική παρακολούθηση των ζώων. Η πρόσβαση σε τροφή και νερό ήταν ελεύθερη και βάσει των αναγκών των ζώων.

### **Στατιστική ανάλυση**

Τα δεδομένα εκφράστηκαν σαν μέση τιμή  $\pm$  σταθερά απόκλιση και σαν μέση τιμή  $\pm$  σταθερό σφάλμα μέσης τιμής. Χρησιμοποιήθηκε το t-test κατά ζεύγη προκειμένου να συγκριθούν οι διάφορες αιμοδυναμικές παράμετροι, πριν και μετά την έναρξη υποβοήθησης με την PULVAD στις διάφορες προκαθορισμένες στιγμές της πειραματικής διαδικασίας τόσο στο φυσιολογικό μυοκάρδιο, όσο και στη φάση της επαναιμάτωσης. Επιπλέον, υπολογίστηκε ο συντελεστής r για την εξέταση ενδεχόμενης ύπαρξης συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών, μέσω μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης. Για τιμές  $p < 0.05$  οι συγκρινόμενες διαφορές θεωρούνταν στατιστικά σημαντικές.

## **Αποτελέσματα**

Συνολικά πραγματοποιήθηκαν 18 πειράματα. Τα 5 πρώτα πειράματα χρησιμοποιήθηκαν για την παγίωση της διαδικασίας χειρουργικής παρασκευής των πειραματόζων. Τα αποτελέσματα αυτών των πειραμάτων δεν έχουν χρησιμοποιηθεί στην ανάλυση των δεδομένων. Από τα υπόλοιπα πειράματα, 5 πειράματα δεν ολοκληρώθηκαν, εξαιτίας εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής και καρδιογενούς καταπληξίας κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας (ενδεικτικά αναφέρονται κάποια εξ'αυτών). Σε κάθε περίπτωση, η ανάταξη ήταν αδύνατη παρά την εντατική και άμεση αναζωογόνηση. Ένας χοίρος κατέληξε από ακατάσχετη αιμορραγία, κατά τη προσπάθεια συρραφής του αγγειακού μοσχεύματος στην ανιούσα αορτή, η οποία ήταν τελικώς αδύνατη. Σε ένα από τα πειράματα που ολοκληρώθηκαν έγινε τρώση του πρόσθιου κατιόντα κλάδου και ελήφθησαν δεδομένα μόνο για την καρωτιδική ροή, μετά την απολίνωση του πρόσθιου κατιόντα. Σε 7 χοίρους το πειραματικό πρωτόκολλο ολοκληρώθηκε με επιτυχία και οι κύκλοι καταγραφών όλων των υπό μελέτη παραμέτρων συμπεριελήφθησαν στα αποτελέσματα της μελέτης.

## **Πείραμα 1<sup>ο</sup>**

Πειραματική διάταξη: Σε χοίρο βάρους 82 κιλών πραγματοποιήθηκε διαδοχικά προνάρκωση, μεταφορά στη χειρουργική αίθουσα, διασωλήνωση της τραχείας, μηχανικός αερισμός και εισαγωγή στην αναισθησία. Έπειτα παρασκευάστηκαν τα τραχηλικά αγγεία, αφενός η αριστερή κοινή καρωτίδα για τη συνεχή καταγραφή της αορτικής πίεσης και αφετέρου η δεξιά έσω σφαγίτιδα για τη χορήγηση υγρών και φαρμακευτικών ουσιών. Εν συνεχεία πραγματοποιήθηκε μέση στερνοτομή, περικαρδιοτομή και αποκάλυψη της καρδιάς. Ακολούθησε η εμφύτευση καθετήρα Millar 5F στην αριστερή κοιλία μέσω της κορυφής, δακτυλίου υπερηχητικού ροομέτρου στη μεσότητα του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και στην καρωτίδα αρτηρία για τη μέτρηση σε πραγματικό χρόνο της στεφανιαίας ροής και της ροής στην καρωτίδα αντίστοιχα και δύο ζευγών μικροκρυστάλλων υπερηχογραφίας, υποεπικαρδιακά για τη λήψη καμπυλών πίεσης- όγκου της αριστερής κοιλίας. Τέλος, εμφυτεύθηκε η PULVAD στην ανιούσα αορτή, χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, απλά με μερικό αποκλεισμό της αορτής με λαβίδα Satinski και τελικοπλάγια αναστόμωση του αγγειακού μοσχεύματος που συνδέεται με τη PULVAD στην ανιούσα αορτή. Ο συγχρονισμός της αντλίας με το καρδιακό κύκλο έγινε μέσω περικαρδιακών ηλεκτροδίων.

Πειραματικό πρωτόκολλο: Η πρόκληση οξείας ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας επετεύχθη μέσω απολίνωσης της πρόσθιας κατιούσας στεφανιαίας αρτηρίας κάτω από την έκφυση του πρώτου διαγώνιου κλάδου. Μετά από μία ώρα ισχαιμίας πραγματοποιήθηκε άρση της απολίνωσης, ακολουθούμενη από 2 ώρες επαναιμάτωσης. Μετά από την αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ζώου πραγματοποιήθηκαν διαδοχικοί κύκλοι μετρήσεων



των υπό μελέτη παραμέτρων χωρίς καμία μηχανική υποστήριξη και μετά από ένα λεπτό μηχανικής υποβοήθησης με τη PULVAD.

Αποτελέσματα: Η υποστήριξη με PULVAD οδήγησε σε αύξηση της μέσης στεφανιαίας ροής στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο κατά 6.96%. Συγκεκριμένα, η μέση στεφανιαία ροή αυξήθηκε από 18.38 ml/min σε 19.66 ml/min. Η μέση συστολική στεφανιαία ροή μειώθηκε από 17.72 ml/min σε 8.78 ml/min, ενώ η μέση διαστολική στεφανιαία ροή αυξήθηκε από 18.73 ml/min σε 25.07 ml/min.

Η μέση καρωτιδική ροή μειώθηκε κατά 21.85%, από 28.47 ml/min σε 22.25 ml/min. Ειδικότερα, η μέση συστολική καρωτιδική ροή μειώθηκε από 51.46 ml/min σε -3.53 ml/min (φαινόμενο αναστροφής της ροής) και η μέση διαστολική ροή αυξήθηκε από 17.41 ml/min σε 28.50 ml/min.

Επιπρόσθετα, η υποστήριξη με PULVAD οδήγησε σε ελάττωση του μεταφόρτιου της αριστερής κοιλίας, μειώνοντας τη ΣΑΠ κατά 22.8 mmHg και τη ΤΔΑΠ κατά 21.7 mmHg. Τέλος, η PULVAD αύξησε τη μηχανική απόδοση της αριστερής κοιλίας. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση του κλάσματος εξώθησης κατά 14,97%, της καρδιακής παροχής κατά 9.3% και του όγκου παλμού κατά 9%.

Αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν αρχικά χωρίς καμία υποβοήθηση και έπειτα με την υποβοήθηση της PULVAD.

**Η επίδραση της μηχανικής υποβοήθησης με PULVAD σε αιμοδυναμικές παραμέτρους και δείκτες μηχανοεργνητικής της αριστερής κοιλίας**

		<b>PULVAD OFF</b>	<b>PULVAD ON</b>
SBP	mmHg	57.8	35
MAP	mmHg	49.4	46
eDAP	mmHg	39.5	17.8
LVEDP	mmHg	8.5	5
HR	bpm	100	100
SV	ml	21.5	23.5
CO	l/min	2.15	2.35
SW	mmHg×ml	1011	624
EF	%	27.92	32.1
mCorBF	ml/min	18.38	19.66
sCorBF	ml/min	17.72	8.78
dCorBF	ml/min	18.73	25.07
mCarBF	ml/min	28.47	22.5
sCarBF	ml/min	51.46	-3.53
dCarBF	ml/min	17.41	28.50

## Πείραμα 2<sup>ο</sup>

Πειραματική διάταξη: Σε χοίρο βάρους 86 κιλών πραγματοποιήθηκε διαδοχικά προνάρκωση, μεταφορά στη χειρουργική αίθουσα, διασωλήνωση της τραχείας, μηχανικός αερισμός και εισαγωγή στην αναισθησία. Έπειτα παρασκευάστηκαν τα τραχηλικά αγγεία, αφενός η αριστερή κοινή καρωτίδα για τη συνεχή καταγραφή της αορτικής πίεσης και αφετέρου η δεξιά έσω σφαγίτιδα για τη χορήγηση υγρών και φαρμακευτικών ουσιών. Εν συνεχεία πραγματοποιήθηκε μέση στερνοτομή, περικαρδιοτομή και αποκάλυψη της καρδιάς. Ακολούθησε η εμφύτευση καθετήρα Millar 5F στην αριστερή κοιλία μέσω της κορυφής, δακτυλίου υπερηχητικού ροομέτρου στη μεσότητα του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και στην καρωτίδα αρτηρία για τη μέτρηση σε πραγματικό χρόνο της στεφανιαίας ροής και της ροής στην καρωτίδα αντίστοιχα και δύο ζευγών μικροκρυστάλλων υπερηχογραφίας, υποεπικαρδιακά για τη λήψη καμπυλών πίεσης- όγκου της αριστερής κοιλίας. Τέλος, εμφυτεύθηκε η PULVAD στην ανιούσα αορτή, χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, απλά με μερικό αποκλεισμό της αορτής με λαβίδα Satinski και τελικοπλάγια αναστόμωση του αγγειακού μοσχεύματος που συνδέεται με τη PULVAD στην ανιούσα αορτή. Ο συγχρονισμός της αντλίας με το καρδιακό κύκλο έγινε μέσω περικαρδιακών ηλεκτροδίων.

Πειραματικό πρωτόκολλο: Για τη πρόκληση οξείας ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας πραγματοποιήθηκε απολίνωση της ΠΚΣΑ κάτω από την έκφυση του πρώτου διαγώνιου κλάδου. Μετά από 21 λεπτά ισχαιμίας το ζώο κατέληξε από ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή, η οποία δεν ανετάχθη παρά την άμεση εφαρμογή επικαρδιακών μαλάξεων και την επαναλαμβανόμενη προσπάθεια φαρμακευτικής και ηλεκτρικής ανάνηψης.

### **Πείραμα 3<sup>ο</sup>**

Πειραματική διάταξη: Σε χοίρο βάρους 90 κιλών πραγματοποιήθηκε διαδοχικά προνάρκωση, μεταφορά στη χειρουργική αίθουσα, διασωλήνωση της τραχείας, μηχανικός αερισμός και εισαγωγή στην αναισθησία. Έπειτα παρασκευάστηκαν τα τραχηλικά αγγεία, αφενός η αριστερή κοινή καρωτίδα για τη συνεχή καταγραφή της αορτικής πίεσης και αφετέρου η δεξιά έσω σφαγίτιδα για τη χορήγηση υγρών και φαρμακευτικών ουσιών. Εν συνεχεία πραγματοποιήθηκε μέση στερνοτομή, περικαρδιοτομή και αποκάλυψη της καρδιάς. Ακολούθησε η εμφύτευση καθετήρα Millar 5F στην αριστερή κοιλία μέσω της κορυφής, δακτυλίου υπερηχητικού ροομέτρου στη μεσότητα του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και στην καρωτίδα αρτηρία για τη μέτρηση σε πραγματικό χρόνο της στεφανιαίας ροής και της ροής στην καρωτίδα αντίστοιχα και δύο ζευγών μικροκρυστάλλων υπερηχογραφίας, υποεπικαρδιακά για τη λήψη καμπυλών πίεσης- όγκου της αριστερής κοιλίας. Τέλος, εμφυτεύθηκε η PULVAD στην ανιούσα αορτή, χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, απλά με μερικό αποκλεισμό της αορτής με λαβίδα Satinski και τελικοπλάγια αναστόμωση του αγγειακού μοσχεύματος που συνδέεται με τη PULVAD στην ανιούσα αορτή. Ο συγχρονισμός της αντλίας με το καρδιακό κύκλο έγινε μέσω περικαρδιακών ηλεκτροδίων.

Πειραματικό πρωτόκολλο: Η πρόκληση οξείας ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας επετεύχθη μέσω απολίνωσης της πρόσθιας κατιούσας στεφανιαίας αρτηρίας κάτω από την έκφυση του πρώτου διαγώνιου κλάδου. 19 λεπτά την απολίνωση της πρόσθιας κατιούσας αρτηρίας το πειραματόζωο εμφάνισε ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή και επήλθε ανάταξη μετά από άμεση αναζωογόνηση. Μετά από την αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ζώου

πραγματοποιήθηκαν διαδοχικοί κύκλοι μετρήσεων της καρωτιδικής ροής χωρίς καμία μηχανική υποστήριξη και μετά από ένα λεπτό μηχανικής υποβοήθησης με τη PULVAD. Δυστυχώς, στο συγκεκριμένο πειραματόζωο δεν υπάρχουν δεδομένα για τη στεφανιαία ροή μετά από υποστήριξη με τη PULVAD.

Αποτελέσματα: Η υποστήριξη με PULVAD οδήγησε σε αύξηση της μέσης καρωτιδικής ροής κατά 0.69%, από 115.8 ml/min σε 116.6 ml/min. Ειδικότερα, η μέση συστολική καρωτιδική ροή μειώθηκε από 150.3 ml/min σε 62.1 ml/min και η μέση διαστολική ροή αυξήθηκε από 97.6 ml/min σε 155.4 ml/min.

Επιπρόσθετα, η υποστήριξη με PULVAD οδήγησε σε ελάττωση του μεταφόρτιου της αριστερής κοιλίας, μειώνοντας τη ΣΑΠ κατά 16.1 mmHg και τη ΤΔΑΠ κατά 12.5 mmHg. Τέλος, η PULVAD αύξησε τη μηχανική απόδοση της αριστερής κοιλίας. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση του κλάσματος εξώθησης κατά 5.3%, της καρδιακής παροχής κατά 2.5% και του όγκου παλμού κατά 2.7%.

Αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν αρχικά χωρίς καμία υποβοήθηση και έπειτα με την υποβοήθηση της PULVAD.

Η επίδραση της μηχανικής υποβοήθησης με PULVAD σε αιμοδυναμικές παραμέτρους και δείκτες μηχανοεργνητικής της αριστερής κοιλίας

		PULVAD OFF	PULVAD ON
SBP	mmHg	81.8	65.7
MAP	mmHg	72.8	64.9
eDAP	mmHg	62.5	47
LVEDP	mmHg	18	17
HR	bpm	92	92
SV	ml	40.7	41.8
CO	l/min	3.8	3.9
SW	mmHg*ml	3649	1798
EF	%	15	15.8
mCarBF	ml/min	115.8	116.6
sCarBF	ml/min	150.3	62
dCarBF	ml/min	97.6	155.4

## Πείραμα 4<sup>ο</sup>

Πειραματική διάταξη: Σε χοίρο βάρους 80 κιλών πραγματοποιήθηκε διαδοχικά προνάρκωση, μεταφορά στη χειρουργική αίθουσα, διασωλήνωση της τραχείας, μηχανικός αερισμός και εισαγωγή στην αναισθησία. Έπειτα παρασκευάστηκαν τα τραχηλικά αγγεία, αφενός η αριστερή κοινή καρωτίδα για τη συνεχή καταγραφή της αορτικής πίεσης και αφετέρου η δεξιά έσω σφαγίτιδα για τη χορήγηση υγρών και φαρμακευτικών ουσιών. Εν συνεχεία πραγματοποιήθηκε μέση στερνοτομή, περικαρδιοτομή και αποκάλυψη της καρδιάς. Ακολούθησε η εμφύτευση καθετήρα Millar 5F στην αριστερή κοιλία μέσω της κορυφής, δακτυλίου υπερηχητικού ροομέτρου στη μεσότητα του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και στην καρωτίδα αρτηρία για τη μέτρηση σε πραγματικό χρόνο της στεφανιαίας ροής και της ροής στην καρωτίδα αντίστοιχα και δύο ζευγών μικροκρυστάλλων υπερηχογραφίας, υποεπικαρδιακά για τη λήψη καμπυλών πίεσης- όγκου της αριστερής κοιλίας. Τέλος, εμφυτεύθηκε η PULVAD στην ανιούσα αορτή, χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, απλά με μερικό αποκλεισμό της αορτής με λαβίδα Satinski και τελικοπλάγια αναστόμωση του αγγειακού μοσχεύματος που συνδέεται με τη PULVAD στην ανιούσα αορτή. Ο συγχρονισμός της αντλίας με το καρδιακό κύκλο έγινε μέσω περικαρδιακών ηλεκτροδίων.

Πειραματικό πρωτόκολλο: Για τη πρόκληση οξείας ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας πραγματοποιήθηκε απολίνωση της ΠΚΣΑ κάτω από την έκφυση του πρώτου διαγώνιου κλάδου. Μετά από 19 λεπτά ισχαιμίας το ζώο κατέληξε από ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή, η οποία δεν ανετάχθη παρά την άμεση εφαρμογή επικαρδιακών μαλάξεων και την επαναλαμβανόμενη προσπάθεια φαρμακευτικής και ηλεκτρικής ανάνηψης.

## **Πείραμα 5<sup>ο</sup>**

Πειραματική διάταξη: Σε χοίρο βάρους 95 κιλών πραγματοποιήθηκε διαδοχικά προνάρκωση, μεταφορά στη χειρουργική αίθουσα, διασωλήνωση της τραχείας, μηχανικός αερισμός και εισαγωγή στην αναισθησία. Έπειτα παρασκευάστηκαν τα τραχηλικά αγγεία, αφενός η αριστερή κοινή καρωτίδα για τη συνεχή καταγραφή της αορτικής πίεσης και αφετέρου η δεξιά έσω σφαγίτιδα για τη χορήγηση υγρών και φαρμακευτικών ουσιών. Εν συνεχεία πραγματοποιήθηκε μέση στερνοτομή, περικαρδιοτομή και αποκάλυψη της καρδιάς. Ακολούθησε η εμφύτευση καθετήρα Millar 5F στην αριστερή κοιλία μέσω της κορυφής, δακτυλίου υπερηχητικού ροομέτρου στη μεσότητα του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και στην καρωτίδα αρτηρία για τη μέτρηση σε πραγματικό χρόνο της στεφανιαίας ροής και της ροής στην καρωτίδα αντίστοιχα και δύο ζευγών μικροκρυστάλλων υπερηχογραφίας, υποεπικαρδιακά για τη λήψη καμπυλών πίεσης- όγκου της αριστερής κοιλίας. Τέλος, εμφυτεύθηκε η PULVAD στην ανιούσα αορτή, χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, απλά με μερικό αποκλεισμό της αορτής με λαβίδα Satinski και τελικοπλάγια αναστόμωση του αγγειακού μοσχεύματος που συνδέεται με τη PULVAD στην ανιούσα αορτή. Ο συγχρονισμός της αντλίας με το καρδιακό κύκλο έγινε μέσω περικαρδιακών ηλεκτροδίων.

Πειραματικό πρωτόκολλο: Η πρόκληση οξείας ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας επετεύχθη μέσω απολίνωσης της πρόσθιας κατιούσας στεφανιαίας αρτηρίας κάτω από την έκφυση του πρώτου διαγώνιου κλάδου. Μετά από μία ώρα ισχαιμίας πραγματοποιήθηκε άρση της απολίνωσης. Μετά από την αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ζώου πραγματοποιήθηκαν διαδοχικοί κύκλοι μετρήσεων των υπό μελέτη παραμέτρων χωρίς καμία



μηχανική υποστήριξη και μετά από ένα λεπτό μηχανικής υποβοήθησης με τη PULVAD.

Αποτελέσματα: Η υποστήριξη με PULVAD οδήγησε σε αύξηση της μέσης στεφανιαίας ροής στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο κατά 114.43%. Συγκεκριμένα, η μέση στεφανιαία ροή αυξήθηκε από 35.70 ml/min σε 76.55 ml/min. Η μέση συστολική στεφανιαία ροή αυξήθηκε οριακά από 20.60 ml/min σε 21.95 ml/min και η μέση διαστολική στεφανιαία ροή αυξήθηκε από 43.10 ml/min σε 92.75 ml/min.

Η μέση καρωτιδική ροή αυξήθηκε κατά 5.25%, από 129.50 ml/min σε 136.30 ml/min. Ειδικότερα, η μέση συστολική καρωτιδική ροή μειώθηκε από 126 ml/min σε 84.10 ml/min και η μέση διαστολική ροή αυξήθηκε από 131.60 ml/min σε 172 ml/min.

Επιπρόσθετα, η υποστήριξη με PULVAD οδήγησε σε ελάττωση του μεταφόρτιου της αριστερής κοιλίας, μειώνοντας τη ΣΑΠ κατά 25.3 mmHg και τη ΤΔΑΠ κατά 32.3 mmHg. Τέλος, η PULVAD αύξησε τη μηχανική απόδοση της αριστερής κοιλίας. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση του κλάσματος εξώθησης κατά 202%, της καρδιακής παροχής και του όγκου παλμού κατά 150%.

Αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν αρχικά χωρίς καμία υποβοήθηση και έπειτα με την υποβοήθηση της PULVAD.

**Η επίδραση της μηχανικής υποβοήθησης με PULVAD σε αιμοδυναμικές παραμέτρους και δείκτες μηχανοεργνητικής της αριστερής κοιλίας**

		<b>PULVAD OFF</b>	<b>PULVAD ON</b>
SBP	mmHg	96.5	71.2
MAP	mmHg	85.5	75.6
eDAP	mmHg	78.3	46
LVEDP	mmHg	18.5	12
HR	bpm	100	100
SV	ml	1.4	3.5
CO	l/min	0.14	0.35
SW	mmHg*ml	1333	1023
EF	%	2.46	7.43
mCorBF	ml/min	35.7	76.5
sCorBF	ml/min	20.6	21.95
dCorBF	ml/min	43.1	92.75
mCarBF	ml/min	129.5	136.3
sCarBF	ml/min	126	84.1
dCarBF	ml/min	131.6	172

## Πείραμα 6<sup>ο</sup>

Πειραματική διάταξη: Σε χοίρο βάρους 90 κιλών πραγματοποιήθηκε διαδοχικά προνάρκωση, μεταφορά στη χειρουργική αίθουσα, διασωλήνωση της τραχείας, μηχανικός αερισμός και εισαγωγή στην αναισθησία. Έπειτα παρασκευάστηκαν τα τραχηλικά αγγεία, αφενός η αριστερή κοινή καρωτίδα για τη συνεχή καταγραφή της αορτικής πίεσης και αφετέρου η δεξιά έσω σφαγίτιδα για τη χορήγηση υγρών και φαρμακευτικών ουσιών. Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκε μέση στερνοτομή, περικαρδιοτομή και αποκάλυψη της καρδιάς. Ακολούθησε η εμφύτευση καθετήρα Millar 5F στην αριστερή κοιλία μέσω της κορυφής και δακτυλίου υπερηχητικού ροομέτρου στη μεσότητα του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και στην καρωτίδα αρτηρία για τη μέτρηση σε πραγματικό χρόνο της στεφανιαίας ροής και της ροής στην καρωτίδα αντίστοιχα και δύο ζευγών μικροκρυστάλλων υπερηχογραφίας, υποεπικαρδιακά για τη λήψη καμπυλών πίεσης-όγκου της αριστερής κοιλίας. Τέλος, εμφυτεύθηκε η PULVAD στην ανιούσα αορτή, χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, απλά με μερικό αποκλεισμό της αορτής με λαβίδα Satinski και τελικοπλάγια αναστόμωση του αγγειακού μοσχεύματος που συνδέεται με τη PULVAD στην ανιούσα αορτή. Ο συγχρονισμός της αντλίας με το καρδιακό κύκλο έγινε μέσω περικαρδιακών ηλεκτροδίων.

Πειραματικό πρωτόκολλο: Η πρόκληση οξείας ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας επετεύχθη μέσω απολίνωσης της πρόσθιας κατιούσας στεφανιαίας αρτηρίας κάτω από την έκφυση του πρώτου διαγώνιου κλάδου. Μετά από μία ώρα ισχαιμίας πραγματοποιήθηκε άρση της απολίνωσης. Μετά από την αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ζώου πραγματοποιήθηκαν διαδοχικοί κύκλοι μετρήσεων των υπό μελέτη παραμέτρων χωρίς καμία

μηχανική υποστήριξη και μετά από ένα λεπτό μηχανικής υποβοήθησης με τη PULVAD.

Αποτελέσματα: Η υποστήριξη με PULVAD οδήγησε σε αύξηση της μέσης στεφανιαίας ροής στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο κατά 10.22%. Συγκεκριμένα, η μέση στεφανιαία ροή αυξήθηκε από 87.10 ml/min σε 96 ml/min. Η μέση συστολική στεφανιαία ροή μειώθηκε από 55.80 ml/min σε 43.50 ml/min, ενώ η μέση διαστολική στεφανιαία ροή αυξήθηκε από 113.50 ml/min σε 142.10 ml/min.

Η μέση καρωτιδική ροή αυξήθηκε κατά 1.18%, από 76.30 ml/min σε 77.20 ml/min. Ειδικότερα, η μέση συστολική καρωτιδική ροή μειώθηκε από 77.10 ml/min σε 63.60 ml/min και η μέση διαστολική ροή αυξήθηκε από 75.80 ml/min σε 89.80 ml/min.

Επιπρόσθετα, η υποστήριξη με PULVAD οδήγησε σε ελάττωση του μεταφόρτιου της αριστερής κοιλίας, μειώνοντας τη ΣΑΠ κατά 3 mmHg και τη ΤΔΑΠ κατά 12.6 mmHg. Τέλος, η PULVAD αύξησε τη μηχανική απόδοση της αριστερής κοιλίας. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση του κλάσματος εξώθησης κατά 7.7%, της καρδιακής παροχής κατά 4% και του όγκου παλμού κατά 3.4%.

Αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν αρχικά χωρίς καμία υποβοήθηση και έπειτα με την υποβοήθηση της PULVAD.

**Η επίδραση της μηχανικής υποβοήθησης με PULVAD σε αιμοδυναμικές παραμέτρους και δείκτες μηχανοεργνητικής της αριστερής κοιλίας**

		<b>PULVAD OFF</b>	<b>PULVAD ON</b>
SBP	mmHg	100	97
MAP	mmHg	89.9	91.7
eDAP	mmHg	83.8	71.2
LVEDP	mmHg	19	18
HR	bpm	91	90
SV	ml	55.9	57.8
CO	l/min	5	5.2
SW	mmHg×ml	4421	4408
EF	%	24.6	26.5
mCorBF	ml/min	87.1	96
sCorBF	ml/min	55.8	43.5
dCorBF	ml/min	113.5	142.1
mCarBF	ml/min	76.3	77.2
sCarBF	ml/min	77.1	63.6
dCarBF	ml/min	75.8	89.8

## Πείραμα 7<sup>ο</sup>

Πειραματική διάταξη: Σε χοίρο βάρους 85 κιλών πραγματοποιήθηκε διαδοχικά προνάρκωση, μεταφορά στη χειρουργική αίθουσα, διασωλήνωση της τραχείας, μηχανικός αερισμός και εισαγωγή στην αναισθησία. Έπειτα παρασκευάστηκαν τα τραχηλικά αγγεία, αφενός η αριστερή κοινή καρωτίδα για τη συνεχή καταγραφή της αορτικής πίεσης και αφετέρου η δεξιά έσω σφαγίτιδα για τη χορήγηση υγρών και φαρμακευτικών ουσιών. Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκε μέση στερνοτομή, περικαρδιοτομή και αποκάλυψη της καρδιάς. Ακολούθησε η εμφύτευση καθετήρα Millar 5F στην αριστερή κοιλία μέσω της κορυφής. Κατά την προσπάθεια τοποθέτησης του δακτυλίου υπερηχητικού ροομέτρου στη μεσότητα του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας έγινε τρώση του αγγείου και ακολούθησε μόνιμη απολίνωση αυτού. Δακτύλιος υπερηχητικού ροομέτρου τοποθετήθηκε στην καρωτίδα αρτηρία για τη μέτρηση σε πραγματικό χρόνο της ροής στην καρωτίδα και δύο ζεύγη μικροκρυστάλλων υπερηχογραφίας, υποεπικαρδιακά, για τη λήψη καμπυλών πίεσης-όγκου της αριστερής κοιλίας. Τέλος, εμφυτεύθηκε η PULVAD στην ανιούσα αορτή, χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, απλά με μερικό αποκλεισμό της αορτής με λαβίδα Satinski και τελικοπλάγια αναστόμωση του αγγειακού μοσχεύματος που συνδέεται με τη PULVAD στην ανιούσα αορτή. Ο συγχρονισμός της αντλίας με το καρδιακό κύκλο έγινε μέσω περικαρδιακών ηλεκτροδίων.

Πειραματικό πρωτόκολλο: Η πρόκληση οξείας ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας επετεύχθη μέσω απολίνωσης της πρόσθιας κατιούσας στεφανιαίας αρτηρίας κάτω από την έκφυση του πρώτου διαγώνιου κλάδου. Μετά από την αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ζώου πραγματοποιήθηκαν

διαδοχικοί κύκλοι μετρήσεων των υπό μελέτη παραμέτρων χωρίς καμία μηχανική υποστήριξη και μετά από ένα λεπτό μηχανικής υποβοήθησης με τη PULVAD.

Αποτελέσματα: Η υποστήριξη με PULVAD οδήγησε σε μείωση της μέσης καρωτιδικής ροής κατά 4.96%. Συγκεκριμένα, η μέση καρωτιδική ροή μειώθηκε από 162.20 ml/min σε 154.15 ml/min. Η μέση συστολική καρωτιδική ροή μειώθηκε από 183.40 ml/min σε 107.10 ml/min και η μέση διαστολική ροή αυξήθηκε από 147.55 ml/min σε 180.45 ml/min.

Επιπρόσθετα, η υποστήριξη με PULVAD οδήγησε σε ελάττωση του μεταφόρτιου της αριστερής κοιλίας, μειώνοντας τη ΣΑΠ κατά 5.4 mmHg και τη ΤΔΑΠ κατά 13 mmHg. Τέλος, η PULVAD αύξησε τη μηχανική απόδοση της αριστερής κοιλίας. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση του κλάσματος εξώθησης κατά 23.8%, της καρδιακής παροχής κατά 2.77% και του όγκου παλμού κατά 18.09%.

Αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν αρχικά χωρίς καμία υποβοήθηση και έπειτα με την υποβοήθηση της PULVAD.

**Η επίδραση της μηχανικής υποβοήθησης με PULVAD σε αιμοδυναμικές παραμέτρους και δείκτες μηχανοεργνητικής της αριστερής κοιλίας**

		<b>PULVAD OFF</b>	<b>PULVAD ON</b>
SBP	mmHg	94.6	89.2
MAP	mmHg	87.6	87.5
eDAP	mmHg	81	68
LVEDP	mmHg	25	16
HR	bpm	65	57
SV	ml	55.2	65.1
CO	l/min	3.6	3.7
SW	mmHg*ml	5075	4627
EF	%	18.9	23.4
mCarBF	ml/min	162.2	154.1
sCarBF	ml/min	183.4	107.1
dCarBF	ml/min	147.5	180.4



## Πείραμα 8<sup>ο</sup>

Πειραματική διάταξη: Σε χοίρο βάρους 90 κιλών πραγματοποιήθηκε διαδοχικά προνάρκωση, μεταφορά στη χειρουργική αίθουσα, διασωλήνωση της τραχείας, μηχανικός αερισμός και εισαγωγή στην αναισθησία. Έπειτα παρασκευάστηκαν τα τραχηλικά αγγεία, αφενός η αριστερή κοινή καρωτίδα για τη συνεχή καταγραφή της αορτικής πίεσης και αφετέρου η δεξιά έσω σφαγίτιδα για τη χορήγηση υγρών και φαρμακευτικών ουσιών. Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκε μέση στερνοτομή, περικαρδιοτομή και αποκάλυψη της καρδιάς. Ακολούθησε η εμφύτευση καθετήρα Millar 5F στην αριστερή κοιλία μέσω της κορυφής, δύο ζευγών μικροκρυστάλλων υπερηχογραφίας, υποεπικαρδιακά για τη λήψη καμπυλών πίεσης-όγκου της αριστερής κοιλίας και δακτυλίου υπερηχητικού ροομέτρου στη μεσότητα του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και στην καρωτίδα αρτηρία για τη μέτρηση σε πραγματικό χρόνο της στεφανιαίας ροής και της ροής στην καρωτίδα αντίστοιχα. Τέλος, εμφυτεύθηκε η PULVAD στην ανιούσα αορτή, χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, απλά με μερικό αποκλεισμό της αορτής με λαβίδα Satinski και τελικοπλάγια αναστόμωση του αγγειακού μοσχεύματος που συνδέεται με τη PULVAD στην ανιούσα αορτή. Ο συγχρονισμός της αντλίας με το καρδιακό κύκλο έγινε μέσω περικαρδιακών ηλεκτροδίων.

Πειραματικό πρωτόκολλο: Για τη πρόκληση οξείας ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας πραγματοποιήθηκε απολίνωση της ΠΚΣΑ κάτω από την έκφυση του πρώτου διαγώνιου κλάδου. Μετά από 17 λεπτά ισχαιμίας το ζώο κατέληξε από ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή, η οποία δεν ανετάχθη παρά την άμεση εφαρμογή επικαρδιακών μαλάξεων και την επαναλαμβανόμενη προσπάθεια φαρμακευτικής και ηλεκτρικής ανάνηψης.

## **Πείραμα 9<sup>ο</sup>**

Πειραματική διάταξη: Σε χοίρο βάρους 90 κιλών πραγματοποιήθηκε διαδοχικά προνάρκωση, μεταφορά στη χειρουργική αίθουσα, διασωλήνωση της τραχείας, μηχανικός αερισμός και εισαγωγή στην αναισθησία. Έπειτα παρασκευάστηκαν τα τραχηλικά αγγεία, αφενός η αριστερή κοινή καρωτίδα για τη συνεχή καταγραφή της αορτικής πίεσης και αφετέρου η δεξιά έσω σφαγίτιδα για τη χορήγηση υγρών και φαρμακευτικών ουσιών. Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκε μέση στερνοτομή, περικαρδιοτομή και αποκάλυψη της καρδιάς. Ακολούθησε η εμφύτευση καθετήρα Millar 5F στην αριστερή κοιλία μέσω της κορυφής, δύο ζευγών μικροκρυστάλλων υπερηχογραφίας, υποεπικαρδιακά για τη λήψη καμπυλών πίεσης-όγκου της αριστερής κοιλίας και δακτυλίου υπερηχητικού ροομέτρου στη μεσότητα του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και στην καρωτίδα αρτηρία για τη μέτρηση σε πραγματικό χρόνο της στεφανιαίας ροής και της ροής στην καρωτίδα αντίστοιχα. Τέλος, εμφυτεύθηκε η PULVAD στην ανιούσα αορτή, χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, απλά με μερικό αποκλεισμό της αορτής με λαβίδα Satinski και τελικοπλάγια αναστόμωση του αγγειακού μοσχεύματος που συνδέεται με τη PULVAD στην ανιούσα αορτή. Ο συγχρονισμός της αντλίας με το καρδιακό κύκλο έγινε μέσω περικαρδιακών ηλεκτροδίων.

Πειραματικό πρωτόκολλο: Η πρόκληση οξείας ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας επετεύχθη μέσω απολίνωσης της πρόσθιας κατιούσας στεφανιαίας αρτηρίας κάτω από την έκφυση του πρώτου διαγώνιου κλάδου. Μετά από μία ώρα ισχαιμίας πραγματοποιήθηκε άρση της απολίνωσης. Μετά από την αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ζώου πραγματοποιήθηκαν διαδοχικοί κύκλοι μετρήσεων των υπό μελέτη παραμέτρων χωρίς καμία

μηχανική υποστήριξη και μετά από ένα λεπτό μηχανικής υποβοήθησης με τη PULVAD.

Αποτελέσματα: Η υποστήριξη με PULVAD οδήγησε σε αύξηση της μέσης στεφανιαίας ροής στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο κατά 9.03%. Συγκεκριμένα, η μέση στεφανιαία ροή αυξήθηκε από 53.10 ml/min σε 57.90 ml/min. Η μέση συστολική στεφανιαία ροή μειώθηκε από 35.30 ml/min σε 26.70 ml/min, ενώ η μέση διαστολική στεφανιαία ροή αυξήθηκε από 65.20 ml/min σε 112.60 ml/min.

Η μέση καρωτιδική ροή μειώθηκε κατά 5.69%, από 30.75 ml/min σε 29.00 ml/min. Ειδικότερα, η μέση συστολική καρωτιδική ροή μειώθηκε από 32.70 ml/min σε 3.60 ml/min και η μέση διαστολική ροή αυξήθηκε από 29.50 ml/min σε 39.25 ml/min.

Επιπρόσθετα, η υποστήριξη με PULVAD οδήγησε σε ελάττωση του μεταφόρτιου της αριστερής κοιλίας, μειώνοντας τη ΣΑΠ κατά 29.6 mmHg και τη ΤΔΑΠ κατά 44.5 mmHg. Τέλος, η PULVAD αύξησε τη μηχανική απόδοση της αριστερής κοιλίας. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση του κλάσματος εξώθησης κατά 11.18%, της καρδιακής παροχής κατά 8.82% και του όγκου παλμού κατά 10.16%.

Αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν αρχικά χωρίς καμία υποβοήθηση και έπειτα με την υποβοήθηση της PULVAD.

**Η επίδραση της μηχανικής υποβοήθησης με PULVAD σε αιμοδυναμικές παραμέτρους και δείκτες μηχανοεργνητικής της αριστερής κοιλίας**

		<b>PULVAD OFF</b>	<b>PULVAD ON</b>
SBP	mmHg	77.3	47.7
MAP	mmHg	73.4	61.6
eDAP	mmHg	65.5	21
LVEDP	mmHg	15	9
HR	bpm	97	97
SV	ml	35.4	39
CO	l/min	3.4	3.7
SW	mmHg×ml	920	507
EF	%	21.59	24.07
mCorBF	ml/min	53.1	57.9
sCorBF	ml/min	35.3	-26.7
dCorBF	ml/min	65.2	112.6
mCarBF	ml/min	30.75	29
sCarBF	ml/min	32.7	3.6
dCarBF	ml/min	29.5	39.25

## Πείραμα 10<sup>ο</sup>

Πειραματική διάταξη: Σε χοίρο βάρους 87 κιλών πραγματοποιήθηκε διαδοχικά προνάρκωση, μεταφορά στη χειρουργική αίθουσα, διασωλήνωση της τραχείας, μηχανικός αερισμός και εισαγωγή στην αναισθησία. Έπειτα παρασκευάστηκαν τα τραχηλικά αγγεία, αφενός η αριστερή κοινή καρωτίδα για τη συνεχή καταγραφή της αορτικής πίεσης και αφετέρου η δεξιά έσω σφαγίτιδα για τη χορήγηση υγρών και φαρμακευτικών ουσιών. Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκε μέση στερνοτομή, περικαρδιοτομή και αποκάλυψη της καρδιάς. Ακολούθησε η εμφύτευση καθετήρα Millar 5F στην αριστερή κοιλία μέσω της κορυφής, δύο ζευγών μικροκρυστάλλων υπερηχογραφίας, υποεπικαρδιακά, για τη λήψη καμπυλών πίεσης-όγκου της αριστερής κοιλίας και δακτυλίου υπερηχητικού ροομέτρου στη μεσότητα του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και στην καρωτίδα αρτηρία για τη μέτρηση σε πραγματικό χρόνο της στεφανιαίας ροής και της ροής στην καρωτίδα αντίστοιχα. Τέλος έγινε προσπάθεια εμφύτευσης της PULVAD στην ανιούσα αορτή με μερικό αποκλεισμό της αορτής με λαβίδα Satinski και εργώδης απόπειρα τελικοπλάγιας αναστόμωσης του αγγειακού μοσχεύματος που συνδέεται με τη PULVAD στην ανιούσα αορτή. Παρόλες τις πολλαπλές προσπάθειες η αναστόμωση του αγγειακού μοσχεύματος δεν κατέστη επιτυχής και το ζώο κατέληξε λόγω ρήξης της αναστόμωσης, αιμοδυναμικής αστάθειας και καταπληξίας.

## Πείραμα 11<sup>ο</sup>

Πειραματική διάταξη: Σε χοίρο βάρους 83 κιλών πραγματοποιήθηκε διαδοχικά προνάρκωση, μεταφορά στη χειρουργική αίθουσα, διασωλήνωση της τραχείας, μηχανικός αερισμός και εισαγωγή στην αναισθησία. Έπειτα παρασκευάστηκαν τα τραχηλικά αγγεία, αφενός η αριστερή κοινή καρωτίδα για τη συνεχή καταγραφή της αορτικής πίεσης και αφετέρου η δεξιά έσω σφαγίτιδα για τη χορήγηση υγρών και φαρμακευτικών ουσιών. Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκε μέση στερνοτομή, περικαρδιοτομή και αποκάλυψη της καρδιάς. Ακολούθησε η εμφύτευση καθετήρα Millar 5F στην αριστερή κοιλία μέσω της κορυφής, δύο ζευγών μικροκρυστάλλων υπερηχογραφίας, υποεπικαρδιακά, για τη λήψη καμπυλών πίεσης-όγκου της αριστερής κοιλίας και δακτυλίου υπερηχητικού ροομέτρου στη μεσότητα του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και στην καρωτίδα αρτηρία για τη μέτρηση σε πραγματικό χρόνο της στεφανιαίας ροής και της ροής στην καρωτίδα αντίστοιχα. Τέλος, εμφυτεύθηκε η PULVAD στην ανιούσα αορτή, χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, απλά με μερικό αποκλεισμό της αορτής με λαβίδα Satinski και τελικοπλάγια αναστόμωση του αγγειακού μοσχεύματος που συνδέεται με τη PULVAD στην ανιούσα αορτή. Ο συγχρονισμός της αντλίας με το καρδιακό κύκλο έγινε μέσω περικαρδιακών ηλεκτροδίων.

Πειραματικό πρωτόκολλο: Η πρόκληση οξείας ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας επετεύχθη μέσω απολίνωσης της πρόσθιας κατιούσας στεφανιαίας αρτηρίας κάτω από την έκφυση του πρώτου διαγώνιου κλάδου. Μετά από μία ώρα ισχαιμίας πραγματοποιήθηκε άρση της απολίνωσης. Μετά από την αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ζώου πραγματοποιήθηκαν διαδοχικοί κύκλοι μετρήσεων των υπό μελέτη παραμέτρων χωρίς καμία

μηχανική υποστήριξη και μετά από ένα λεπτό μηχανικής υποβοήθησης με τη PULVAD.

Αποτελέσματα: Η υποστήριξη με PULVAD οδήγησε σε αύξηση της μέσης στεφανιαίας ροής στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο κατά 16.18%. Συγκεκριμένα, η μέση στεφανιαία ροή αυξήθηκε από 72.30 ml/min σε 84.00 ml/min. Η μέση συστολική στεφανιαία ροή μειώθηκε από 42.10 ml/min σε 34.20 ml/min, ενώ η μέση διαστολική στεφανιαία ροή αυξήθηκε από 88.00 ml/min σε 110.10 ml/min.

Η μέση καρωτιδική ροή μειώθηκε κατά 15.97%, από 55.70 ml/min σε 46.80 ml/min. Ειδικότερα, η μέση συστολική καρωτιδική ροή μειώθηκε από 66.10 ml/min σε 30.50 ml/min και η μέση διαστολική ροή αυξήθηκε από 50.50 ml/min σε 55.10 ml/min.

Επιπρόσθετα, η υποστήριξη με PULVAD οδήγησε σε ελάττωση του μεταφόρτιου της αριστερής κοιλίας, μειώνοντας τη ΣΑΠ κατά 20.4 mmHg και τη ΤΔΑΠ κατά 28.2 mmHg. Τέλος, η PULVAD αύξησε τη μηχανική απόδοση της αριστερής κοιλίας. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση του κλάσματος εξώθησης κατά 11.77%, της καρδιακής παροχής κατά 7.69% και του όγκου παλμού κατά 6.38%.

Αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν αρχικά χωρίς καμία υποβοήθηση και έπειτα με την υποβοήθηση της PULVAD.

**Η επίδραση της μηχανικής υποβοήθησης με PULVAD σε αιμοδυναμικές παραμέτρους και δείκτες μηχανοεργνητικής της αριστερής κοιλίας**

		<b>PULVAD OFF</b>	<b>PULVAD ON</b>
SBP	mmHg	109.2	88.8
MAP	mmHg	99.9	95.5
eDAP	mmHg	86.2	58
LVEDP	mmHg	10.5	7
HR	bpm	94	94
SV	ml	42.3	45
CO	l/min	3.9	42
SW	mmHg×ml	2264	1695
EF	%	25.64	28.66
mCorBF	ml/min	72.3	84
sCorBF	ml/min	42.1	34.2
dCorBF	ml/min	88	110.1
mCarBF	ml/min	55.7	46.8
sCarBF	ml/min	66.1	30.5
dCarBF	ml/min	50.5	55.1



## Η επίδραση της PULVAD στη ροή των στεφανιαίων αγγείων

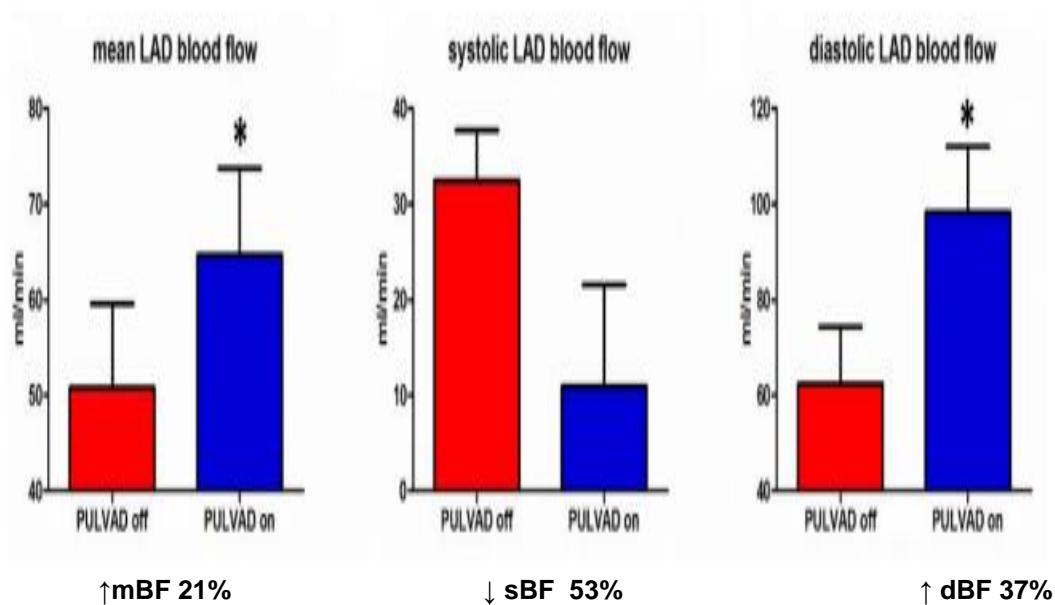
Η μηχανική υποστήριξη με PULVAD της ανεπαρκούς καρδιάς είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της μέσης στεφανιαίας ροής στην πρόσθια κατιούσα στεφανιαία αρτηρία, κυρίως μέσω της δραματικής επαύξησης της στεφανιαίας ροής κατά τη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου σε πειραματικό μοντέλο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

Ειδικότερα, στο επαναιματούμενο μυοκάρδιο η μηχανική υποβοήθηση με PULVAD επέφερε σημαντική αύξηση της μέσης στεφανιαίας ροής της πρόσθιας κατιούσας στεφανιαίας αρτηρίας (από  $50.77 \pm 23.44$  ml/min σε  $64.64 \pm 24.22$  ml/min,  $p < 0.05$ ). Η υποβοήθηση με PULVAD ελάττωσε τη συστολική στεφανιαία ροή της πρόσθιας κατιούσας στεφανιαίας αρτηρίας (από  $32.49 \pm 13.86$  ml/min σε  $11 \pm 28$  ml/min,  $p < 0.05$ ), επιφέροντας παράλληλα δραματική αύξηση της διαστολικής στεφανιαίας ροής (από  $62.40 \pm 31.45$  ml/min σε  $98.28 \pm 36.30$  ml/min,  $p < 0.05$ ). (Πίνακας 2)

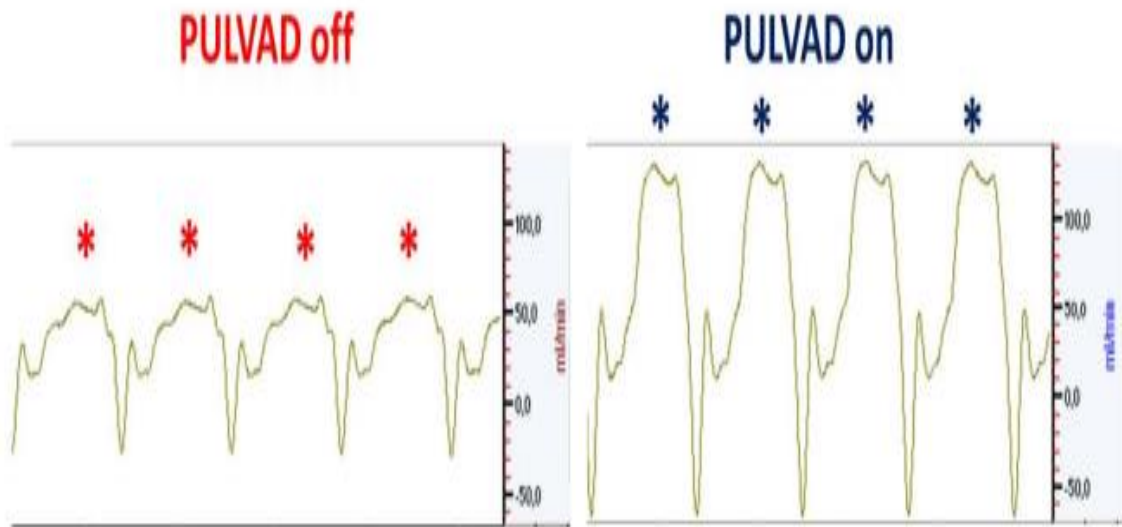
Reperfusion	Lad flow		N=7
	Pulvad off	Pulvad on	
Systolic BF	$32.49 \pm 13.86$	$11 \pm 28$	0.090
Diastolic BF	$62.40 \pm 31.45$	$98.28 \pm 36.30$	0.001
Mean BF	$50.77 \pm 23.44$	$64.64 \pm 24.22$	0.034

**Πίνακας 2:** Μεταβολή της στεφανιαίας ροής στο επαναιματούμενο μυοκάρδιο με τη χρήση της PULVAD

Συμπερασματικά, παρατηρείται πως η υποβοήθηση της ανεπαρκούς καρδιάς με PULVAD αυξάνει σημαντικά τη μέση στεφανιαία ροή, μέσω δραματικής επαύξησης της στεφανιαίας ροής κατά τη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου. (Εικόνες 13,14)



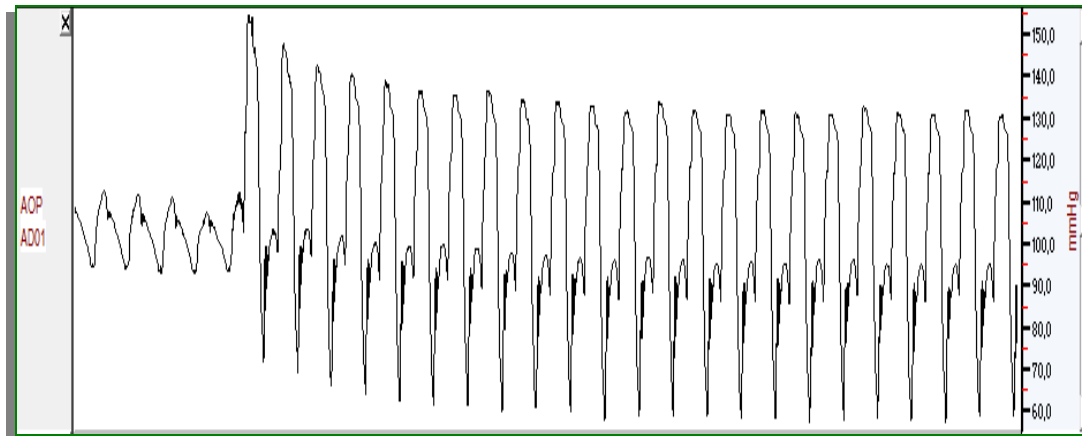
**Εικόνα 13:** Αύξηση της μέσης στεφανιαίας ροής με τη χρήση της PULVAD κατά 21% ((από  $50.8 \pm 23.4$  σε  $64.6 \pm 24.2$ ,  $p=0.034$ ). Ελάττωση της συστολικής στεφανιαίας ροής με τη χρήση της PULVAD κατά 53% (από  $32.5 \pm 13.9$  σε  $11 \pm 28$ ,  $p=0.09$ ). Αύξηση της διαστολικής στεφανιαίας ροής με τη χρήση της PULVAD (από  $62.4 \pm 31.4$  σε  $98.3 \pm 36.3$ ,  $p=0.001$ ).



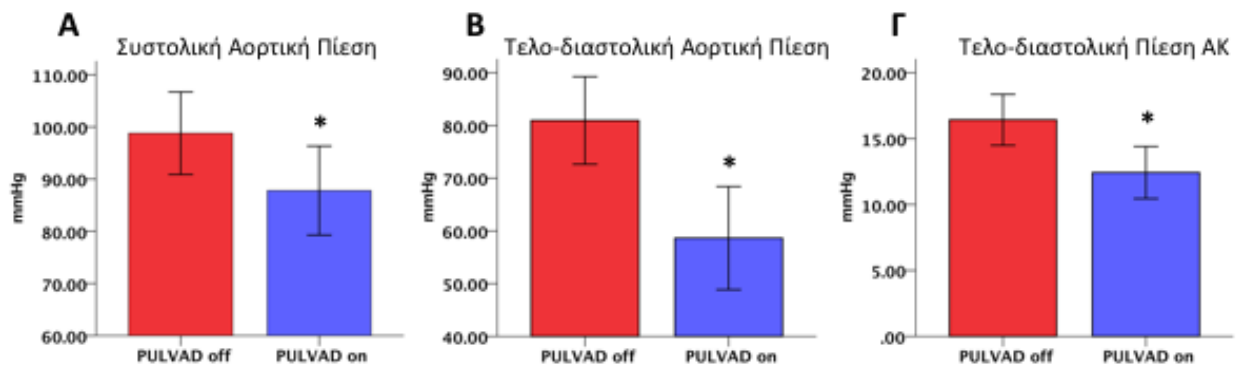
**Εικόνα 14:** Η κυματομορφή της στεφανιαίας ροής της πρόσθιας κατιούσας αρτηρίας χωρίς και μετά από σύντομη υποστήριξη με την PULVAD κατά τη φάση της επαναιμάτωσης. Παρατηρείται η δραματική επαύξηση της διαστολικής στεφανιαίας ροής (σημειώνεται με αστερίσκο) που προκαλείται από την PULVAD.

Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε πως η μηχανική υποστήριξη με PULVAD είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αποφόρτιση πίεσης της αριστερής κοιλίας, μέσω της εντυπωσιακής ελάττωσης του μεταφόρτιου και του προφόρτιου. Πιο συγκεκριμένα, σημειώθηκε ελάττωση της συστολικής αορτικής πίεσης κατά  $19.2 \pm 8.6$  mmHg ( $p < 0.001$ ) και της τελο-διαστολικής αορτικής πίεσης κατά  $22.3 \pm 10.7$  mmHg ( $p < 0.001$ ) (Εικόνες 15,16). Παρά την δραματική πτώση της συστολικής και τελο-διαστολικής αορτικής πίεσης, η μέση αρτηριακή πίεση παρέμεινε σχεδόν αμετάβλητη, ως αποτέλεσμα του ωφέλιμου κύματος επαυξημένης πίεσης που παράγαγε η PULVAD (augmentation wave) κατά τη διάρκεια της διαστολικής φάσης του καρδιακού κύκλου. Επιπλέον, η

υποβοήθηση με τη PULVAD επέφερε σημαντική ελάττωση της τελο-διαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας κατά  $4 \pm 15.6$  mmHg ( $p < 0.001$ ).

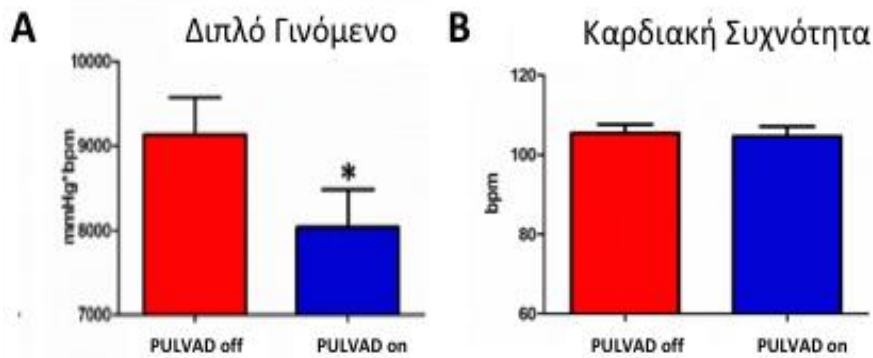


**Εικόνα 15:** Κυματομορφή της αρτηικής πίεσης χωρίς καμία υποβοήθηση και με υποβοήθηση από τη PULVAD. Η PULVAD προκαλεί σημαντική αποφόρτιση πίεσης της αριστερής κοιλίας, ελαττώνοντας τόσο τη συστολική αρτηική πίεση, όσο και την τελο-διαστολική αρτηική πίεση. Η μέση αρτηική πίεση παραμένει σχεδόν αμετάβλητη, λόγω του κύματος επαυξημένης πίεσης που παράγει η PULVAD κατά τη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου.



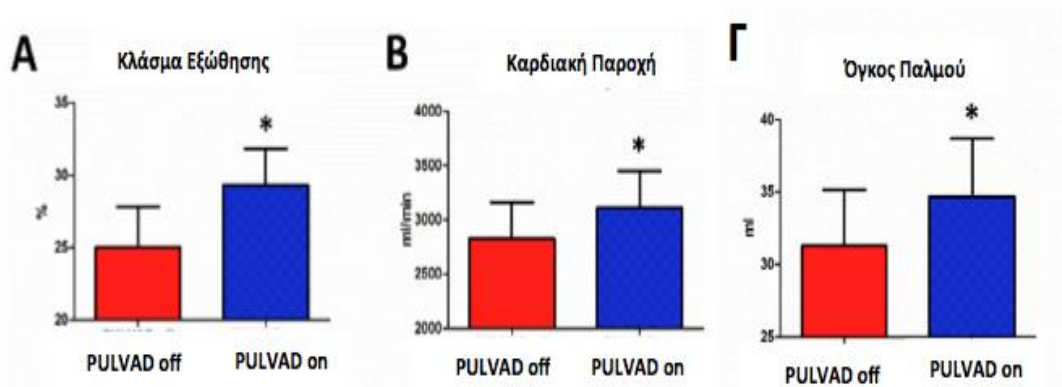
**Εικόνα 16:** Μεταβολή της συστολικής, της τελο-διαστολικής αρτηικής πίεσης και της τελο-διαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας με τη χρήση της PULVAD σε πειραματικό μοντέλο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

Η μηχανική υποβοήθηση με PULVAD δεν προκάλεσε καμία μεταβολή στη καρδιακή συχνότητα, ωστόσο ελάττωσε σημαντικά το διπλό γινόμενο στην ανεπαρκούσα καρδιά (Εικόνα 17).



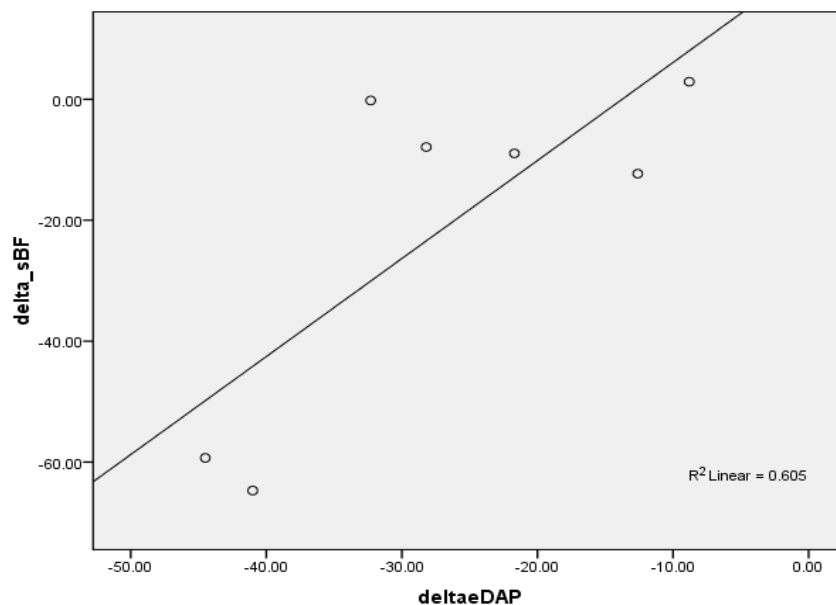
**Εικόνα 17:** Οξεία επίδραση της PULVAD στο διπλό γινόμενο και την καρδιακή συχνότητα

Επιπρόσθετα, η υποβοήθηση με PULVAD βελτίωσε τη συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας, αυξάνοντας σημαντικά το κλάσμα εξώθησης (κατά 17%), τον όγκο παλμού και την καρδιακή παροχή, ενώ παράλληλα, βελτιστοποιεί και την ενεργητική της αριστερής κοιλίας, μειώνοντας το έργο παλμού κατά 537 mmHg\*ml ( $p < 0.001$ ) (Εικόνα 18).

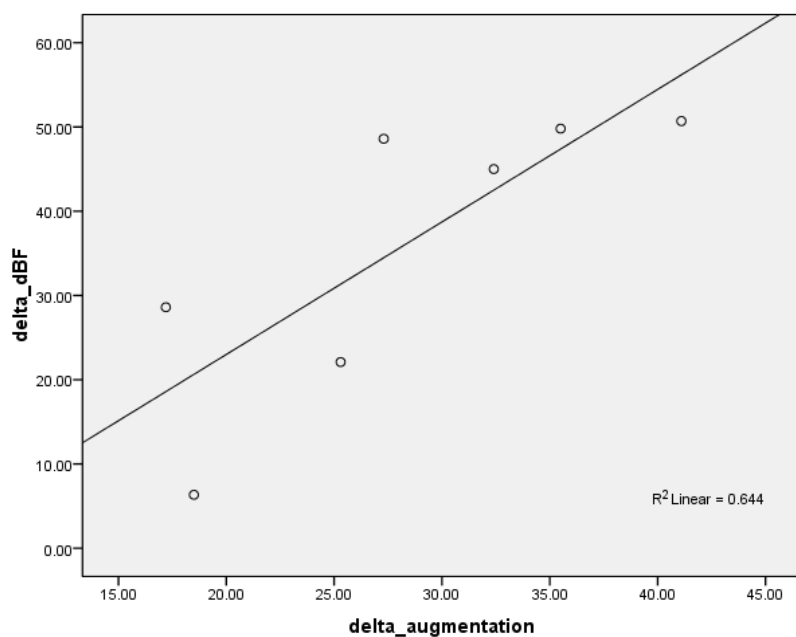


**Εικόνα 18:** Οξεία επίδραση της PULVAD στο κλάσμα εξώθησης, στην καρδιακή παροχή και στον όγκο παλμού.

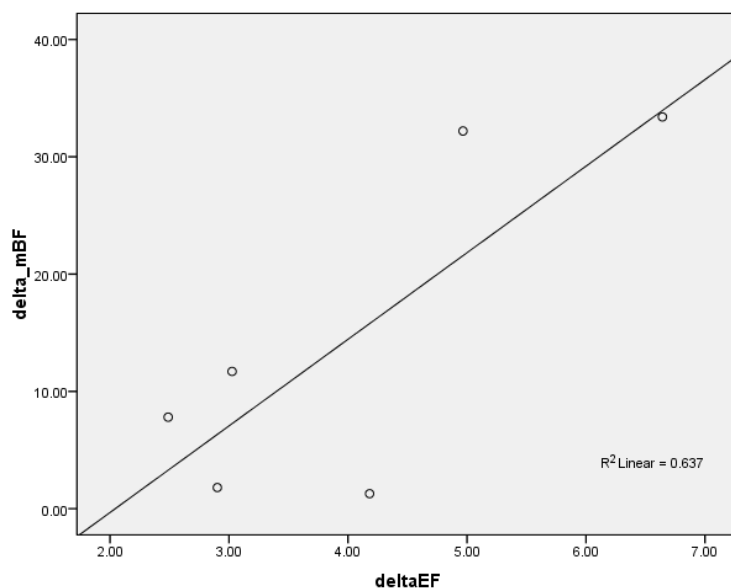
Οι ανωτέρω αιμοδυναμικές παράμετροι συσχετίστηκαν με τις μεταβολές των στεφανιαίων ροών και παρατηρήθηκε πως η επαγόμενη από την PULVAD ελάττωση της συστολικής στεφανιαίας ροής εμφάνισε σημαντική συσχέτιση με την επαγόμενη από την PULVAD ελάττωση της τελοδιαστολικής αρτηριακής πίεσης ( $r=0.78$ ,  $p=0.04$ ). Επιπρόσθετα, η επαγόμενη από την PULVAD αύξηση της διαστολικής στεφανιαίας ροής εμφάνισε σημαντική συσχέτιση με την επαγόμενη από την PULVAD αύξηση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (diastolic augmentation) ( $r=0.80$ ,  $p=0.03$ ). Τέλος, η επαγόμενη από την PULVAD αύξηση της μέσης στεφανιαίας ροής εμφάνισε σημαντική συσχέτιση με την επαγόμενη από την PULVAD αύξηση του κλάσματος εξώθησης ( $r=0.80$ ,  $p=0.05$ ). (Εικόνες 19,20,21)



**Εικόνα 19:** Η ελάττωση της συστολικής στεφανιαίας ροής εμφάνισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ελάττωση της τελοδιαστολικής αρτηριακής πίεσης ( $p=0.04$ ,  $r=0.78$ ).



**Εικόνα 20:** Η αύξηση της διαστολικής στεφανιαίας ροής εμφάνισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την αύξηση της διαστολικής αρτητικής πίεσης (diastolic augmentation) ( $\rho=0.03$ ,  $r=0.8$ ).



**Εικόνα 21:** Η αύξηση της μέσης στεφανιαίας ροής εμφάνισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως ( $\rho=0.05$ ,  $r=0.8$ ).

Συμπερασματικά, η υποβοήθηση της ανεπαρκούς καρδιάς με την PULVAD αυξάνει σημαντικά τη μέση στεφανιαία ροή στην πρόσθια κατιούσα στεφανιαία αρτηρία, μέσω δραματικής επαύξησης της διαστολικής στεφανιαίας ροής. Η ελάττωση της συστολικής ροής στην πρόσθια κατιούσα αρτηρία και η δραματική αύξηση της διαστολικής ροής αντικατοπτρίζουν τις μεταβολές που προκαλεί η PULVAD στην αορτική πίεση. Η σημαντική συσχέτιση των επαγόμενων από την PULVAD μεταβολών στεφανιαίας ροής και αρτηριακής πίεσης καταδεικνύουν την απώλεια της αυτορρυθμιστικής ικανότητας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν πως στο επαναιματούμενο μυοκάρδιο (όπου η ικανότητα αυτορρύθμισης στο δίκτυο των στεφανιαίων αγγείων καταργείται) η στεφανιαία ροή καθορίζεται κυρίως από την πίεση άρδρευσης των στεφανιαίων αρτηριών (coronary perfusion pressure) και όχι από τις αυξημένες απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο.

Στον παρακάτω συγκεντρωτικό πίνακα παρατίθενται οι μεταβολές που προκάλεσε η PULVAD στους δείκτες αιμοδυναμικής και μηχανοενεργητικής της αριστερής κοιλίας, καθώς και στη ροή των στεφανιαίων αγγείων και της κοινής καρωτίδας.



**Η επίδραση της μηχανικής υποβοήθησης με PULVAD σε αιμοδυναμικές παραμέτρους και δείκτες μηχανοενεργητικής της αριστερής κοιλίας**

		<b>PULVAD OFF</b>	<b>PULVAD ON</b>	<b>P</b>
SBP	mmHg	97.9±23.0	78.7±24.9	<0.001
eDAP	mmHg	81.0±24.1	58.6±28.5	<0.001
LVEDP	mmHg	16.4±5.6	12.4±5.8	<0.001
MAP	mmHg	83.61	78.39	>0.05
HR	bpm	92.1±10.0	91.6±11.6	0.274
SV	ml	31.3±19.8	34.7±20.4	<0.001
CO	l/min	2.82±1.7	3.11±1.8	<0.001
SW	mmHg×ml	3633±1693	3096±1559	<0.001
EF	%	25.1±14.0	29.3±13.0	<0.001
mCorBF	ml/min	50.77 ±23.44	64.64 ±24.22	0.034
sCorBF	ml/min	32.49 ±13.86	11 ±28	0.090
dCorBF	ml/min	62.40 ±31.45	98.28 ±36.30	0.001
mCarBF	ml/min	87.96 ±55.78	85.05 ±56.12	0.173
sCarBF	ml/min	100.35 ±61.54	50.91 ±46.85	0.001
dCarBF	ml/min	80.78 ±52.56	104.47 ±66.81	0.005

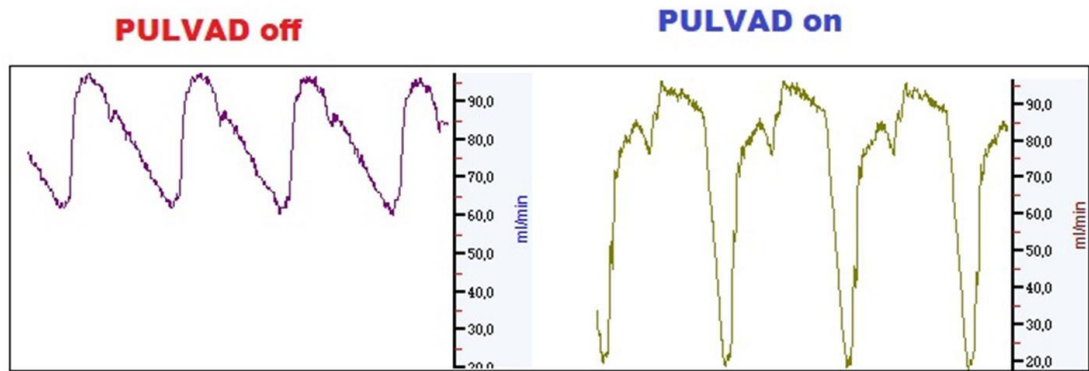
### Η επίδραση της PULVAD στην καρωτιδική ροή

Η μηχανική υποστήριξη με PULVAD της ανεπαρκούς καρδιάς δεν επέφερε στατιστικά σημαντική μεταβολή στην καρωτιδική ροή στο επαναιματούμενο μυοκάρδιο. Συγκεκριμένα, η μέση ροή στην κοινή καρωτίδα μειώθηκε, στατιστικά μη σημαντικά, από  $87.96 \pm 55.8$  ml/min σε  $85.05 \pm 56.1$  ml/min ( $p=0.173$ ) με τη χρήση της PULVAD στο πειραματικό μοντέλο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

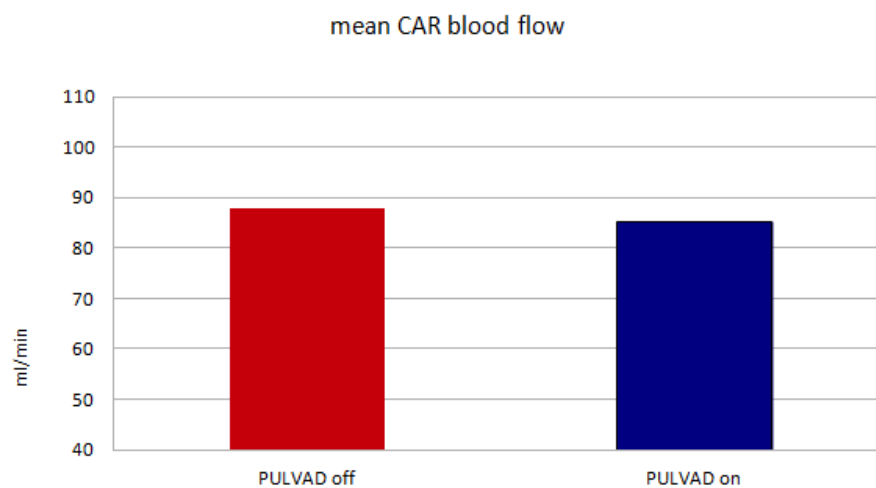
Ειδικότερα, με τη χρήση της PULVAD η συστολική ροή στη κοινή καρωτίδα μειώθηκε από  $100.35 \pm 61.54$  ml/min σε  $50.91 \pm 46.85$  ml/min, ενώ η διαστολική ροή στην κοινή καρωτίδα αυξήθηκε από  $80.78 \pm 52.56$  ml/min σε  $104.47 \pm 66.81$  ml/min (Πίνακας 3, Εικόνες 22,23).

Reperfusion	Carotid flow		N=9
	Pulvad off	Pulvad on	P
Systolic BF	$100.35 \pm 61.54$	$50.91 \pm 46.85$	0.001
Diastolic BF	$80.78 \pm 52.56$	$104.47 \pm 66.81$	0.005
Mean BF	$87.96 \pm 55.78$	$85.05 \pm 56.12$	0.173

**Πίνακας 3:** Μεταβολή της καρωτιδικής ροής στο επαναιματούμενο μυοκάρδιο με τη χρήση της PULVAD.



**Εικόνα 22:** Κυματομορφή ροής στην κοινή καρωτίδα χωρίς (αριστερά) και με (δεξιά) σύντομη υποστήριξη με PULVAD κατά την επαναιμάτωση.



**Εικόνα 23:** Μη στατιστικά σημαντική μεταβολή της μέσης καρωτιδικής ροής (από  $87.96 \pm 55.78$  σε  $85.05 \pm 56.12$ ,  $p=0.173$ ) μετά από βραχεία υποστήριξη με PULVAD κατά τη φάση της επαναιμάτωσης.

Συμπερασματικά, σε αντιδιαστολή με τη στεφανιαία ροή, η μέση καρωτιδική ροή δεν επηρεάστηκε από την υποστήριξη με την αντλία PULVAD, εύρημα συμβατό με τη διατηρημένη αυτορρυθμιστική ικανότητα της εγκεφαλικής λειτουργίας.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας στις μέρες μας, από το οποίο υπολογίζεται πως πάσχουν τουλάχιστον δεκαπέντε εκατομμύρια άνθρωποι στην Ευρώπη και έξι εκατομμύρια στις Η.Π.Α, αριθμός που αναμένεται να αυξηθεί κατά 25% στα επόμενα 20 χρόνια. Παγκοσμίως 2-3% του πληθυσμού πάσχει από καρδιακή ανεπάρκεια και αυτό το ποσοστό αυξάνεται κατακόρυφα μετά τα 75 έτη, έτσι ώστε η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας στην ηλικία των 70-80 ετών κυμαίνεται μεταξύ 10-20%. Επιπλέον, η καρδιακή ανεπάρκεια στην Ευρώπη και τις Η.Π.Α οφείλεται για το 2% του συνόλου των νοσηλευομένων στα νοσοκομεία και υπολογίζεται πως επιβαρύνει τον κρατικό προϋπολογισμό των Η.Π.Α κατά 39.2 δισεκατομμύρια δολάρια ανά έτος.

Παρά τις εξελίξεις στη φαρμακευτική αγωγή, τους εμφυτεύσιμους απινιδιστές, τη θεραπεία επανασυγχρονισμού και την κυτταρική θεραπεία, η ετήσια θνητότητα των ασθενών με προχωρημένη ή τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια ξεπερνά το 50% και μπορεί να φτάσει έως και 80%. Η μεταμόσχευση καρδιάς παραμένει τις τελευταίες δεκαετίες η θεραπεία εκλογής για αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, η έλλειψη καρδιακών μοσχευμάτων και η ακαταλληλότητα για μεταμόσχευση ορισμένων ασθενών έχει καθιερώσει τη χρήση των συσκευών υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (ΣΥΑΚ) στην καθ'ημέρα κλινική πράξη.

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη ΣΥΑΚ τα τελευταία 50 χρόνια είναι η ενδοαορτική αντλία αντιώθησης (ΕΑΑ). Ανακαλύφθηκε το 1962 και υπολογίζεται πως πάνω από 70.000 ενδοαορτικές αντλίες αντιώθησης

τοποθετούνται σε ασθενείς στις Η.Π.Α, κυρίως για την αντιμετώπιση της καρδιογενούς καταπληξίας. Η ΕΑΑ έχει αποδειχθεί πως ασκεί ευεργετική επίδραση στην αιμοδυναμική υποστήριξη της κυκλοφορίας, στη ροή των στεφανιαίων αγγείων και των καρωτίδων, σε δείκτες συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, καθώς και στο αυτόνομο νευρικό σύστημα.

Για να ξεπεραστούν οι περιορισμοί των υπάρχουσών συσκευών και να προαχθεί η μυοκαρδιακή ανάρρωση, σχεδιάσαμε μια νέα αντλία υποβοήθησης της κυκλοφορίας, την PULVAD (Pressure Unload Left Ventricular Assist Device) η οποία εμφυτεύεται ενδοθωρακικά και αποτελείται από: α) ένα άκαμπτο πολυανθρακικό σφαιροειδές σώμα β) μια εύκαμπτη μεμβράνη από πολυουρεθάνη, γ) ένα αγγειακό μόσχευμα (Dacron graft), δ) ένα σωληνίσκο αέρος, και ε) πέντε καρδιακά ηλεκτρόδια. Το αγγειακό μόσχευμα εμφυτεύεται στο πλάγιο τοίχωμα της ανιούσης αορτής και συνδέει την αντλία με το κυκλοφορικό σύστημα του ασθενούς. Η PULVAD έχει όγκο παλμού 50-55ml και παρέχει τις ευεργετικές αιμοδυναμικές επιδράσεις βασιζόμενη στην αρχή της διαστολικής αορτικής ανιώθησης, ενώ λειτουργεί με τις συμβατικές κονσόλες της ΕΑΑ, χωρίς καμία τροποποίηση.

Σε αντίθεση με οποιαδήποτε άλλη συσκευή, η PULVAD παρέχει μια εντυπωσιακή ελάττωση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας μέσω της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης μόνο. Η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης όχι μόνο δεν ελαττώνει την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, αλλά την αυξάνει με αξιοποίηση των εφεδρειών της που προκύπτουν από την ελάττωση του μεταφορτίου (Νόμοι Suga-Sagawa και Frank Starling), με αποτέλεσμα την αύξηση της κινητικότητας και σύσπασης των τοιχωμάτων

της. Επιπλέον, μέσω της επαύξεσης της εγγενούς καρδιακής λειτουργικότητας, επάγει μια φυσιολογική ελάττωση του προφόρτιου της αριστερής κοιλίας.

Η υποβοήθηση με PULVAD δημιουργεί μια αιμοδυναμική κατάσταση κατά την οποία η ανεπαρκούσα αριστερή κοιλία καθίσταται ικανή να λειτουργήσει παρέχοντας την εκάστοτε απαιτούμενη παροχή αίματος με χαμηλή συστολική πίεση. Η συστολική αορτική πίεση δύναται να ελαττωθεί ακόμη και σε επίπεδα μη συμβατά με τη διατήρηση της ζωής του ασθενούς. Αντιθέτως, η μέση αορτική πίεση παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων λόγω μεγάλης αύξησης της μέσης διαστολικής αορτικής πίεσης. Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι οι μεταβολές και η επίτευξη αυτών των ισορροπιών είναι άμεσες, αυτόματες και σύμφωνες με τη φυσιολογία του μυοκαρδίου. Με αυτό τον τρόπο, αποφεύγονται δυσμενείς μεταβολές που προκαλούνται από την αποφόρτισή της, όπως η μυοκαρδιακή ατροφία, η απόπτωση και η αυξημένη ίνωση ή οιονδήποτε επιβάρυνση στη λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας.

Στην παρούσα πειραματική μελέτη διερευνήθηκε η επίδραση της PULVAD στη στεφανιαία ροή και στη ροή στις καρωτίδες σε χοίρειο μοντέλο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Αποδείχθηκε πως η μηχανική υποστήριξη με PULVAD της ανεπαρκούσας καρδιάς οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση της μέσης στεφανιαίας ροής στην πρόσθια κατιούσα στεφανιαία αρτηρία, κυρίως μέσω της δραματικής επαύξεσης της στεφανιαίας ροής κατά τη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου, ενώ η μέση καρωτιδική ροή παρέμεινε αμετάβλητη. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε πως η αύξηση της μέσης στεφανιαίας ροής εμφάνισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως.

Η συσχέτιση μεταξύ της, επαγόμενης από την PULVAD, αύξησης της μέσης στεφανιαίας ροής με την αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας μπορεί να ερμηνευτεί από το φαινόμενο του Gregg (Gregg's phenomenon)<sup>143</sup>. Σύμφωνα με το φαινόμενο αυτό, η αύξηση της στεφανιαίας αιμάτωσης μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας, μέσω αύξησης των ενδοκυττάρων επιπέδων του ασβεστίου στα μυοκαρδιοκύτταρα<sup>144</sup>. Με βάση το φαινόμενο του Gregg μπορεί να ερμηνευθεί το γεγονός πως η PULVAD μπορεί να αυξήσει τη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης και όχι κατά την ισχαιμία.

Συγκεκριμένα, η συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας μεταβάλλεται ανάλογα με την πίεση άρδρευσης των στεφανιαίων αγγείων. Παρότι η πίεση άρδρευσης των στεφανιαίων είναι ανεξάρτητη από τη στεφανιαία ροή, αυτό καταργείται κατά την επαναιμάτωση, όπου πρακτικά πίεση άρδευσης του στεφανιαίου είναι η επαυξημένη διαστολική αορτική πίεση που προκαλείται υπό την επίδραση της PULVAD. Έχει αποδειχθεί πως η στεφανιαία ροή ρυθμίζει το ενδοκυττάριο ασβέστιο και συνεπώς καθορίζει τη δύναμη συστολής, επηρεάζοντας έτσι το κλάσμα εξωθήσεως. Αυτό το φαινόμενο δεν μπορεί να παρατηρηθεί κατά την ισχαιμία και ούτε μπορεί να συσχετισθεί με τις μεταβολές του μήκους του σαρκομεριδίου.

Τέλος, παρατηρήθηκε πως η ελάττωση της συστολικής στεφανιαίας ροής εμφάνισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ελάττωση της τελοδιαστολικής αορτικής πίεσης, ενώ η αύξηση της διαστολικής στεφανιαίας ροής εμφάνισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την αύξηση της διαστολικής αορτικής πίεσης. Η παρατηρούμενη ελάττωση της συστολικής

στεφανιαίας ροής και η δραματική αύξηση της διαστολικής ροής αντικατοπτρίζουν τις μεταβολές που προκαλεί η PULVAD στην αορτική πίεση. Η σημαντική συσχέτιση των μεταβολών της στεφανιαίας ροής και της αρτηριακής πίεσης καταδεικνύουν το γεγονός πως κατά την φάση της επαναιμάτωσης το στεφανιαίο δίκτυο χάνει την ικανότητα του προς αυτορρύθμιση της ροής του με αποτέλεσμα αυτή να καθίσταται εξαρτώμενη της πίεσης άρδευσης.

Τα ευεργετικά αποτελέσματα των επιδράσεων της PULVAD στη στεφανιαία ροή, κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης θα μπορούσαν να τύχουν εφαρμογής και σε κλινικό επίπεδο. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για το ρόλο που θα μπορούσε να διαδραματίσει η μακροχρόνια υποστήριξη της κυκλοφορίας μέσω αντϊώθησης στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Τα δεδομένα που προκύπτουν από μελέτες πάνω στην μακροχρόνια εφαρμογή της ενδοαορτικής αντλίας αντϊώθησης ως προς την ασφάλεια της και την αποτελεσματικότητα της είτε ως γέφυρα προς μεταμόσχευση είτε ως γέφυρα προς εμφύτευση κάποιας συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας είναι αρκετά εντυπωσιακά, ενώ ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η δυνατότητα της ως προς την ανάνηψη του μυοκαρδίου. Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω, τα τελευταία χρόνια σε παγκόσμιο επίπεδο, γίνεται η προσπάθεια κατασκευής μίας πλήρως εμφυτεύσιμης συσκευής που θα προσφέρει μακροχρόνια αποφόρτιση της αριστερής κοιλίας μέσω της αρχής της αντϊώθησης και θα συνδυάζει ταυτόχρονα ασφάλεια, αποτελεσματικότητα, απλή διαδικασία εμφύτευσης και χαμηλό κόστος κλινικής εφαρμογής. Γι' αυτό το σκοπό πέρα από τη PULVAD, βρίσκονται υπό δοκιμή, μία σειρά από νέες συσκευές που



λειτουργούν βάσει της αρχής της αντϊώθησης, συμπεριλαμβανομένων της Kantrowitz CardioVAD, της C-Pulse, της Symphony Device και της Paraaortic Counterpulsation Device. Ωστόσο παραπάνω μελέτες είναι απαραίτητες προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο ρόλος της μακροχρόνιας υποβοήθησης με αντϊώθηση στην αντιμετώπιση ασθενών με τελικού σταδίου χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Όσον αφορά στη ροή των στεφανιαίων αγγείων, η παρούσα μελέτη αναδεικνύει πιθανό πλεονέκτημα της PULVAD έναντι των άλλων συσκευών αντϊώθησης της αριστερής κοιλίας. Συγκεκριμένα, συγκριτικά με τις προαναφερθείσες συσκευές, η PULVAD επιφέρει μεγαλύτερη αύξηση της μέσης στεφανιαίας ροής στην πρόσθια κατιούσα στεφανιαία αρτηρία, κυρίως μέσω της δραματικής επαύξησης της στεφανιαίας ροής κατά τη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου. Η ενδοαορτική αντλία αντϊώθησης έχει μελετηθεί περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη συσκευή αντϊώθησης και έχει αποδειχθεί πως στη διάρκεια της επαναιμάτωσης, η λειτουργία της είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της μέσης τιμής της στεφανιαίας ροής σε όλες τις χρονικές στιγμές που αυτή εκτιμήθηκε. Η EAA, εκτός του ότι αυξάνει τη διαστολική αορτική πίεση (η οποία στη φάση της επαναιμάτωσης είναι η πίεση άρδρευσης του στεφανιαίου δικτύου, λόγω απώλειας του μηχανισμού αυτορρύθμισης), έχει αποδειχθεί πως προκαλεί ελάττωση τόσο της διαστολικής, όσο και της ολικής στεφανιαίας αντίστασης επιφέροντας ταυτόχρονα αύξηση τόσο της διαστολικής, όσο και της μέσης στεφανιαίας ροής. Το γεγονός αυτό πιθανότατα αποδίδεται στην ευεργετική επίδραση της EAA πάνω στο φαινόμενο μη επαναρροής. Συγκριτικά με την EAA, η PULVAD προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση της μέσης στεφανιαίας ροής. Συγκεκριμένα, έχει

αποδειχθεί πως κατά την επαναιμάτωση η EAA αυξάνει τη μέση στεφανιαία ροή κατά 7.38 %, από 62.3 ml/min σε 66.9 ml/min,<sup>65</sup> ενώ η PULVAD επιφέρει 27.31% αύξηση από 50.77% σε 64.64%.

Συγκριτικά με τις άλλες συσκευές αντιώθησης, η PULVAD επίσης ενδέχεται να υπερτερεί όσον αφορά στην επίδραση που ασκεί στη ροή των στεφανιαίων αγγείων. Έχει αποδειχθεί πως σε πειραματικό μοντέλο, που αποτελούνταν από 8 μοσχάρια στα οποία προκλήθηκε φαρμακευτικά καρδιομυοπάθεια, φάνηκε η υπεροχή της Symphony (32 ml) έναντι της EAA (40 ml). Συγκεκριμένα, η Symphony μείωσε περισσότερο τη μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου, αύξησε το λόγο διαστολικής στεφανιαίας ροής προς έργο αριστερής κοιλίας και μείωσε περισσότερο τη τελοδιαστολική αορτική πίεση συγκριτικά με την EAA. Όσο αναφορά στις υπόλοιπες υπό μελέτη παραμέτρους (μέση αρτηριακή πίεση, καρδιακή παροχή, μέση διαστολική στεφανιαία ροή, μέγιστη συστολική πίεση αριστερής κοιλίας) η Symphony και η EAA είχαν παρόμοια ευεργετικά αποτελέσματα. Στο προηγούμενο πειραματικό μοντέλο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας η συσκευή Symphony αύξησε κατά 14% τη μέση διαστολική ροή στα στεφανιαία αγγεία. Από τη δική μας πειραματική μελέτη προκύπτει πως η PULVAD υπερτερεί καθώς αυξάνει κατά 37% τη μέση διαστολική ροή στα στεφανιαία αγγεία κατά την επαναιμάτωση. Επιπρόσθετα, η PULVAD μείωσε το έργο της αριστερής κοιλίας κατά 14.8% (από 3633 mmHg\*ml σε 3096 mmHg\*ml) και αύξησε την καρδιακή παροχή κατά 10.3% (από 2.82 lt/min σε 3.11 lt/min), ενώ η συσκευή Symphony μείωσε το έργο της αριστερής κοιλίας κατά 14% και αύξησε την καρδιακή παροχή κατά 6%.

Τέλος, όσον αφορά στη συσκευή C-pulse δεν μπορεί να γίνει άμεση σύγκριση δεδομένου του ότι η τελευταία έχει αποδειχθεί πως αυξάνει δραματικά τη διαστολική ροή των στεφανιαίων αρτηριών (64%) σε πειραματικό μοντέλο χοίρων με φυσιολογικό κλάσμα εξωθήσεως. Η συσκευή αυτή έχει εμφυτευθεί και σε ανθρώπους, με φυσιολογικό κλάσμα εξωθήσεως, που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη και οδήγησε σε αύξηση κατά 67% της μέσης διαστολικής στεφανιαίας ροής ( οι μετρήσεις έγιναν με υπολογισμό του ολοκληρώματος χρόνου-ταχύτητας -VTI- της ροής στο στέλεχος, με διοισοφάγειο υπερηχογράφημα). Όμως, από αυτά τα δεδομένα δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για τη ροή των στεφανιαίων αγγείων κατά την επαναιμάτωση σε μοντέλο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

Καταληκτικά, η παρούσα μελέτη αποτελεί ένα καθοριστικό βήμα για την εφαρμογή της PULVAD στη καθ' ημέρα κλινική πράξη. Τα αιμοδυναμικά οφέλη που επιτυγχάνονται κατά την οξεία εφαρμογή της PULVAD σε μία σειρά πειραματόζων είναι αξιοσημείωτα και η PULVAD ενδέχεται να υπερτερεί έναντι άλλων συσκευών αντιώθησης, όμως χρειάζονται head to head μελέτες. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αποτελούν τη βάση για τη μακροχρόνια χρήση της PULVAD σε πειραματικό μοντέλο και πιθανόν για πρώτη φορά στον άνθρωπο.<sup>142</sup>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η Αντλία Αποφόρτισης Πίεσης της Αριστερής κοιλίας (PULVAD) είναι μια νέα συσκευή υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας που λειτουργεί με βάση την αρχή της αντϊώθησης και είναι σχεδιασμένη να παρέχει αιμοδυναμική υποστήριξη μέσω της συγχρονισμένης επαύξησης της εγγενούς καρδιακής δραστηριότητας.

**Σκοπός:** Η διερεύνηση της επίδρασης της PULVAD στη στεφανιαία και στην καρωτιδική ροή σε χοίρειο πειραματικό μοντέλο οξείας ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας.

**Μέθοδοι:** Επτά χοίροι βάρους 75-95 kg υποβλήθηκαν σε πρόκληση οξείας καρδιακής ανεπάρκειας μέσω απολίνωσης της πρόσθιας κατιούσας στεφανιαίας αρτηρίας (ΠΚΣΑ) για διάστημα 60 λεπτών, ακολουθούμενο από επαναιμάτωση. Δακτύλιος υπερηχητικού ροομέτρου τοποθετήθηκε στη μεσότητα του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και στην καρωτίδα αρτηρία για τη μέτρηση σε πραγματικό χρόνο της στεφανιαίας ροής και της ροής στην καρωτίδα αντίστοιχα. Η PULVAD εμφυτεύτηκε στην ανιούσα αορτή διαμέσου ενός αγγειακού μοσχέυματος, συγχρονίζονταν βάσει του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και λειτουργούσε με βάση την αρχή της αντϊώθησης. Οι μετρήσεις πραγματοποιούνταν χωρίς μηχανική υποστήριξη και μετά από ένα λεπτό μηχανικής υποστήριξης με PULVAD.

**Αποτελέσματα:** Στο επαναιματούμενο μυοκάρδιο η μηχανική υποβοήθηση με PULVAD επέφερε σημαντική αύξηση της μέσης στεφανιαίας

ροής της ΠΚΣΑ (από  $50.77 \pm 23.44$  ml/min σε  $64.64 \pm 24.22$  ml/min,  $p < 0.05$ ). Η υποβοήθηση με PULVAD ελάττωσε τη συστολική στεφανιαία ροή της ΠΚΣΑ (από  $32.49 \pm 13.86$  ml/min σε  $11 \pm 28$  ml/min,  $p < 0.05$ ), επιφέροντας παράλληλα δραματική αύξηση της διαστολικής στεφανιαίας ροής της ΠΚΣΑ (από  $62.40 \pm 31.45$  ml/min σε  $98.28 \pm 36.30$  ml/min,  $p < 0.05$ ). Η μέση ροή στην κοινή καρωτίδα δεν επηρεάστηκε από την PULVAD (από  $88.0 \pm 55.8$  σε  $85.1 \pm 56.1$  ml/min,  $p = 0.173$ ).

**Συμπεράσματα:** Η υποβοήθηση της ανεπαρκούς καρδιάς με PULVAD αυξάνει σημαντικά τη μέση στεφανιαία ροή στην ΠΚΣΑ, μέσω δραματικής ενίσχυσης της στεφανιαίας ροής κατά τη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου. Η καρωτιδική ροή δεν επηρεάστηκε από την PULVAD, εύρημα συμβατό με τη διατηρημένη αυτορρυθμιστική ικανότητα της εγκεφαλικής κυκλοφορίας.

## SUMMARY

**Introduction:** We have developed the Pressure Unloading Left Ventricular Assist Device (PULVAD), a novel implantable counterpulsation device, designed to provide left ventricular (LV) pressure unloading with augmentation of LV performance and retention of pulsatility.

**Methods:** Seven farm pigs (75-95 kg) underwent PULVAD implantation and induction of acute heart failure by left anterior descending artery (LAD) ligation for 60 minutes, followed by reperfusion. PULVAD was driven by a standard intra-aortic balloon pump console. Pigs were instrumented with Millar catheter, sonomicrometry crystals and a Doppler flow probe placed around LAD and common carotid artery. Coronary and carotid blood flow were measured without and after brief (<60 secs) PULVAD support during reperfusion.

**Results:** While PULVAD support decreased LAD blood flow during systole (from  $32.5 \pm 13.9$  to  $11.0 \pm 28.0$  ml/min;  $p = 0.090$ ), it dramatically increased LAD blood flow during diastole (from  $62.4 \pm 31.4$  to  $98.3 \pm 36.3$ ,  $p = 0.001$ ), resulting in a net significant increase in mean LAD blood flow (from  $50.8 \pm 23.4$  to  $64.6 \pm 24.2$ ,  $p = 0.034$ ). In contrast, blood flow in the common carotid remained unaffected by PULVAD support (PULVAD off:  $88.0 \pm 55.8$  vs. PULVAD on:  $85.1 \pm 56.1$ ,  $p = 0.173$ ).

**Conclusion:** PULVAD support increases mean coronary blood flow during reperfusion, through dramatic augmentation of coronary blood flow during diastole. Blood flow in the common carotid remained unaffected by

PULVAD support indicating the intact autoregulatory capacity of the cerebral circulation.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic Heart Failure. Piotr Ponikowski, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker, Hector Bueno, John G. F. Cleland, Andrew J. S. Coats, Volkmar Falk, Jose Ramon Gonzalez-Juanatey, Veli-Pekka Harjola, Ewa A. Jankowska, Mariell Jessup, Cecilia Linde, Petros Nihoyannopoulos, John T. Parissis, Burkert Pieske, Jillian P. Riley, Giuseppe M. C. Rosano, Luis M. Ruilope, Frank Ruschitzka, Frans H. Rutten, Peter van der Meer. *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200 doi:10.1093/eurheartj/ehw128
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ V, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:1810–1852.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93: 1137 – 1146.
4. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194–202.
5. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JCM, Stricker BHC. Quantifying the heart failure



- epidem- ic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rot- terdam Study. *Eur Heart J England*; 2004;25:1614–1619.
6. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, Oliveira AG. Preva- lence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:531–539.
  7. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incident rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25:1614-1619.
  8. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, et al; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):933-44. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820a55f5
  9. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoud H, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J* 2008; 29:339-347
  10. Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Jam Coll Cardiol* 2009;53: 905-918
  11. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al; Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies and outcomes. *Circulation* 2012; 126:65-75

12. Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes. *Heart Fail Rev* 2007; 12:91-95
13. McMurray JJ, Stewart S. The burden of heart failure. *Eur Heart J* 2002;4 (suppl D): D50-D58
14. Ostefeld S, Lindholm MG, Kjaergaard J, Bro-Jeppesen J, Møller JE, Wanscher M, Hassager C. Prognostic implication of out-of-hospital cardiac arrest in patients with cardiogenic shock and acute myocardial infarction. *Resuscitation*. 2015 Feb;87:57-62. doi: 10.1016/j.resuscitation.2014.11.010. Epub 2014 Dec 2
15. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:e46-215
16. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol* 2012 Nov 29 doi: ppi: S0167-5273(12)01548-3
17. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302
18. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of heart failure. *Br Heart J* 1994; 72(2 suppl): S3-9
19. Chamberlain AM, Redfield MM, Alonso A, Weston SA, Rogel VL. Atrial fibrillation and mortality in heart failure: a community study. *Circ Heart Fail* 2011; 4:740-746
20. Smit MD, Moes ML, Maass AH, et al. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:1030-1040
21. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 1999; 131:47

22. Hasdai D, Harrington RA, Hochman JS, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade and outcome of cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:685.
23. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457–464
24. Judith S. Hochman, MD, FACC,\* Christopher E. Buller, MD, FACC,† Lynn A. Sleeper, SCD,‡ Jean Boland, MD,§ Vladimir Dzavik, MD,□ Timothy A. Sanborn, MD, FACC,¶ Emilie Godfrey, MS, RD,\* Harvey D. White, DSC, FACC,# John Lim, BA,‡ Thierry LeJemtel, MD,\*\* for the SHOCK Investigators. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry *J Am Coll Cardiol*. 2000 Vol. 36, No. 3, Suppl A ISSN 0735-1097/00/\$20.00 PII S0735-1097(00)00879-2
25. Reynolds HR1, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008 Feb 5;117(5):686-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613596.
26. Ponikowski P, Jankowska EA. Pathogenesis and clinical presentation of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68:331–337.
27. Metra M, Felker GM, Zaccaro V, Bugatti S, Lombardi C, Bettari L, Voors AA, Gheorghiade M, Dei Cas L. Acute heart failure: multiple clinical profiles and mechanisms require tailored therapy. *Int J Cardiol* 2010;144:175–179.
28. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. *Heart Fail Rev* 2007;12:87–90
29. John J.V. McMurray, Stamatis Adamopoulos et al, ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure

- 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal (2012) 33, 1787–1847 doi:10.1093/eurheartj/ehs104
30. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet* 2006; 367:356.
31. Paula S. Azevedo, Bertha F. Polegato, Marcos F. Minicucci, Sergio A. R. Paiva, and Leonardo A. M. Zornoff. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2016 Jan; 106(1): 62–69. doi: 10.5935/abc.20160005
32. Hockman JS, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. *Circulation.* 1982;65(7):1446-50.
33. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res.* 1985;57(1):84-95.
34. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation.* 1990;81(4):1161-72.
35. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569-82
36. Cohen MV, Yang XM, Neumann T, et al. Favorable remodeling enhances recovery of regional myocardial function in the weeks after infarction in ischemically preconditioned hearts. *Circulation* 2000; 102:579.
37. Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1136

38. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation* 1993; 87:755.
39. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997; 336:1131.
40. Tan LB, Jalil JE, Pick R, et al. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991; 69:1185.
41. Villarreal FJ, Kim NN, Ungab GD, et al. Identification of functional angiotensin II receptors on rat cardiac fibroblasts. *Circulation* 1993; 88:2849.
42. Weber KT, Pick R, Silver MA, et al. Fibrillar collagen and remodeling of dilated canine left ventricle. *Circulation* 1990; 82:1387.
43. Anand IS, Florea VG, Solomon SD, Konstam MA, Udelson JE. Noninvasive assessment of left ventricular remodeling: concepts, techniques and implications for clinical trials. *J Card Fail* 2002;8(6 Suppl):S452-64.
44. Liu L, Eisen HJ. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiol Clin*. 2014;32(1):1-8.
45. Pimentel M, Zimmerman LI, Rohde LE. Stratification of the risk of sudden death in nonischemic heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2014;103(4):348-57.
46. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin*. 2014;32(1):21-32.
47. Albuquerque FN, Brandão AA, Silva DA, Mourilhe-Rocha R, Duque GS, Gondar AF, et al. Angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism: its impact on cardiac remodeling. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(1):70-9.
48. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res*. 2014;114(11):1815-26.

49. Reis Filho JR, Cardoso JN, Cardoso CM, Pereira-Barretto AC. Reverse cardiac remodeling: a marker of better prognosis in heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):502-6.
50. vonLuederTG, WangBH, KompaAR, HuangL, WebbR, JordaanP, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Heart Fail.* 2015;8(1):71-8
51. Campos DH, Leopoldo AS, Lima-Leopoldo AP, Nascimento AF, Oliveira-Junior SA, Silva DC, et al. Obesity preserves myocardial function during blockade of the glycolytic pathway. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(4):330-7.
52. Kantrowitz A. Experimental augmentation of coronary flow by retardation of the arterial pressure pulse. *Surgery.* 1953 Oct;34(4):678-87.
53. Krishna M, Zacharowski K. Principles of intra-aortic balloon pump counterpulsation. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2009;9(1):24–8.
54. Gelsomino S, Renzulli A, Rubino A, et al. effects of 1:1, 1:2, 1:3 intra-aortic balloon counterpulsation/heart support on coronary haemodynamics and cardiac contractile efficiency in an animal model of myocardial ischaemia/reperfusion. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2012;42(2):325–32
55. Clauss RH, Birtwell WC, Albertal G, Lunzer S, Taylor WJ, Fosberg AM, Harken DE. Assisted Circulation. The Arterial Counterpulsator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 41: 447-458.
56. Mouloupoulos SD, Topaz S, Kolff WJ. Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta. Mechanical assistance of the failing circulation. *Am Heart J* 1962; 63: 669-675.
57. Kantrowitz A, Tjonneland F, Freed PS, Philips SJ, Buther AW, Sherman JL. Initial clinical experience with intra-aortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA* 1968; 203: 135-140

58. Bregman D., Nichols A.B, Weiss M.B., Powers E.R., Martin E.C, Casarella W.J., Percutaneous intraaortic balloon insertion, *Am J Cardiol* 1980;46: 261–264.
59. Σταματελόπουλος Σ, Μπούφας Δ, Νανάς Ι, Σιδεράς Δ, Πιστεύος Α, Λόλας Χ, Μουλόπουλος Σ. Κλινική εφαρμογή ενδοαορτικής αντλίας επί δύο περιπτώσεων καρδιογενούς καταπληξίας. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση* 1978; 19: 209-13
60. Kantrowitz A. Origins of intraaortic balloon pumping. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 672.
61. Christos D Kontogiannis, Konstantinos Malliaras, Chris J Kapelios, Jay W Mason, and John N Nanas. Continuous internal counterpulsation as a bridge to recovery in acute and chronic heart failure. *World J Transplant.* 2016 Mar 24; 6(1): 115–124. Published online 2016 Mar 24. doi: 10.5500/wjt.v6.i1.115
62. Scheidt S, Wilner G, Mueller H, Summers D, Lesch M, Wolff G, Krakauer J, Rubenfire M, Fleming P, Noon G, Oldham N, Killip T, Kantrowitz A. Intra-aortic balloon counterpulsation in cardiogenic shock. Report of a co-operative clinical trial. *N Engl J Med* 1973; 288: 979-984 [PMID: 4696253]
63. Urschel CW, Eber L, Forrester J, Matloff J, Carpenter R, Sonnenblick E. Alteration of mechanical performance of the ventricle by intraaortic balloon counterpulsation. *Am J Cardiol* 1970; 25: 546-551 [PMID: 5441342]
64. Kern MJ, Aguirre FV, Tatineni S, Penick D, Serota H, Donohue T, Walter K. Enhanced coronary blood flow velocity during intraaortic balloon counterpulsation in critically ill patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 359-368 [PMID: 8425999]
65. Malliaras K, Charitos E, Diakos N, Pozios I, Papalois A, Terrovitis J, Nanas J. Effects of intra-aortic balloon pump counterpulsation on left ventricular mechanoenergetics in a porcine model of acute ischemic heart failure. *J*

- Cardiovasc Transl Res* 2014; 7: 810-820 [PMID: 25376149 DOI: 10.1007/s12265-014-9600-6]
66. Bonios MJ, Pierrakos CN, Argiriou M, Dalianis A, Terrovitis JV, Dolou P, Drakos SG, Koudoumas D, Charitos CE, Anastasiou-Nana MI. Increase in coronary blood flow by intra-aortic balloon counterpulsation in a porcine model of myocardial reperfusion. *Int J Cardiol* 2010; 138: 253-260 [PMID: 18805599 DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.08.015]
67. Kapur NK, Paruchuri V, Majithia A, Esposito M, Shih H, Weintraub A, Kiernan M, Pham DT, Denofrio D, Kimmelstiel C. Hemodynamic effects of standard versus larger-capacity intraaortic balloon counterpulsation pumps. *J Invasive Cardiol*. 2015 Apr;27(4):182-8.
68. Solanki P. Aortic counterpulsation: C-pulse and other devices for cardiac support. *J Cardiovasc Transl Res* 2014; 7: 292-300 [PMID: 24554288 DOI: 10.1007/s12265-014-9548-6]
69. Weber KT, Janicki JS. Intraaortic balloon counterpulsation. A review of physiological principles, clinical results, and device safety. *Ann Thorac Surg* 1974; 17: 602-636 [PMID: 4601521]
70. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC. ACC/ AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 671-719 [PMID: 15358045]
71. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M,



Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST- Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; **29**: 2909-2945 [PMID: 19004841]

72. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012; **367**: 1287-1296 [PMID: 22920912 DOI: 10.1056/NEJMoa1208410]
73. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013; **382**: 1638-1645 [PMID: 24011548 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61783-3]
74. Anderson RD, Ohman EM, Holmes DR, Col I, Stebbins AL, Bates ER, Stempel RJ, Granger CB, Topol EJ, Califf RM. Use of intraaortic balloon counterpulsation in patients presenting with cardiogenic shock: observations from the GUSTO-I Study. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 708-715 [PMID: 9283530]
75. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL,

Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: e78-140 [PMID: 23256914]

76. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol Ç, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Sousa Uva M, Achenbach S, Pepper J, Anyanwu A, Badimon L, Bauersachs J, Baumbach A, Beygui F, Bonaros N, De Carlo M, Deaton C, Dobrev D, Dunning J, Eeckhout E, Gielen S, Hasdai D, Kirchhof P, Luckraz H, Mahrholdt H, Montalescot G, Paparella D, Rastan AJ, Sanmartin M, Sergeant P, Silber S, Tamargo J, ten Berg J, Thiele H, van Geuns RJ, Wagner HO, Wassmann S, Wendler O, Zamorano JL. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46: 517-592 [PMID: 25173601]

77. Hu W1, Liu C1, Chen L2, Hu W1, Lu J1, Zhu Y1, Wang J1, Liu B1. Combined intraaortic balloon counterpulsation and extracorporeal membrane oxygenation in 2 patients with fulminant myocarditis. *Am J Emerg Med*. 2014

Oct 30. pii: S0735-6757(14)00777-3. doi: 10.1016/j.ajem.2014.10.043.

78. McCarthy III RE, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000;342(10):690–5.
79. Dietl CA, Berkheimer MD, Woods EL, et al. Efficacy and cost-effectiveness of preoperative IABP in patients with ejection fraction of 0.25 or less. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 401-408.
80. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127:e362–e425.
81. Christenson J.T. Cohen M. Ferguson 3rd, J.J. et al. Trends in intraaortic balloon counterpulsation complications and outcomes in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74 ([discussion 1090-1]): 1086-1090
82. Arafa O.E. Pedersen T.H. Svennevig J.L. Fosse E. Geiran O.R. Intraaortic balloon pump in open heart operations: 10-year follow-up with risk analysis. *Ann Thorac Surg.* 1998; 65: 741-747
83. Lenneman AJ, Birks EJ. Treatment strategies for myocardial recovery in heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014; 16: 287 [PMID: 24492922]
84. Krabatsch T, Schweiger M, Dandel M, Stepanenko A, Drews T, Potapov E, Pasic M, Weng YG, Huebler M, Hetzer R. Is bridge to recovery more likely with pulsatile left ventricular assist devices than with nonpulsatile-flow systems? *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1335-1340 [PMID: 21444064]
85. Scholz KH, Ragab S, von zur Mühlen F, Schröder T, Werner GS, Mindel L, Kreuzer H. Complications of intra-aortic balloon counterpulsation. The role of

- catheter size and duration of support in a multivariate analysis of risk. *Eur Heart J* 1998; 19: 458-465 [PMID: 9568450]
86. Kapelios CJ, Terrovitis JV, Siskas P, Kontogiannis C, Repasos E, Nanas JN. Counterpulsation: a concept with a remarkable past, an established present and a challenging future. *Int J Cardiol.* 2014 Mar 15;172(2):318-25. doi: 10.1016/j.ijcard. 2014.01.098. Epub 2014 Jan 24.
87. Scheidt S, Wilner G, et al. Intraaortic balloon counterpulsation in cardiogenic shock. Report of a Cooperative Clinical Trial. *N Engl J Med* 1973; 288: 979.
88. Nanas J.N. Nanas S.N. Charitos C.E. et al. Hemodynamic effects of a counterpulsation device implanted on the ascending aorta in severe cardiogenic shock. *ASAIO Trans.* July/September 1988; 34: 229-234
89. Nanas J.N. Lolos C.T. Charitos C.E. et al. A valveless high stroke volume counterpulsation device restores hemodynamics in patients with congestive heart failure and intractable cardiogenic shock awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 111: 55-61
90. Terrovitis JV, Charitos CE, Tsolakis EJ, Dolou P, Pierrakos CN, Siafakas KX, Nanas JN. Superior performance of a paraaortic counterpulsation device compared to the intraaortic balloon pump. *World J Surg* 2003; 27: 1311-1316 [PMID: 14586569]
91. Nanas JN, Lolos CT, Charitos CE, Nanas SN, Margari ZJ, Agapitos EV, Moulopoulos SD. A valveless high stroke volume counterpulsation device restores hemodynamics in patients with congestive heart failure and intractable cardiogenic shock awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 55-61 [PMID: 8551789]
92. Jeevanandam V, Jayakar D, Anderson AS, Martin S, Piccione W, Heroux AL, Wynne J, Stephenson LW, Hsu J, Freed PS, Kantrowitz A. Circulatory assistance with a permanent implantable IABP: initial human experience. *Circulation* 2002; 106: 1183-1188 [PMID: 12354730]

93. Koenig S.C. Litwak K.N. Giridharan G.A. et al. Acute hemodynamic efficacy of a 32-ml subcutaneous counterpulsation device in a calf model of diminished cardiac function. *ASAIO J.* 2008; 54: 578-584
94. Giridharan GA, Bartoli CR, Spence PA, Dowling RD, Koenig SC. Counterpulsation with symphony prevents retrograde carotid, aortic, and coronary flows observed with intra-aortic balloon pump support. *Artif Organs* 2012; 36: 600-606 [PMID: 22591355]
95. Cecere R, Dowling RD, Giannetti N. Initial clinical experience with the Symphony heart assist system. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 298-301 [PMID: 25555946 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.07.094]
96. Abraham WT, Aggarwal S, Prabhu SD, Cecere R, Pamboukian SV, Bank AJ, Sun B, Pae WE, Hayward CS, McCarthy PM, Peters WS, Verta P, Slaughter MS. Ambulatory extra-aortic counterpulsation in patients with moderate to severe chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 526-533 [PMID: 25301151 DOI: 10.1016/j.jchf.2014.04.014]
97. Hayward CS, Peters WS, Merry AF, Ruygrok PN, Jansz P, O' Driscoll G, Larbalestier RI, Smith JA, Ho B, Legget ME, Milsom FP. Chronic extra-aortic balloon counterpulsation: first-in-human pilot study in end-stage heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1427-1432 [PMID: 20817566 DOI: 10.1016/j.healun.2010.06.014]
98. Weber KT, Janicki JS, et al. Intraaortic balloon pumping: An analysis of several variables affecting balloon performance. *Trans ASAIO* 1972; 18: 486-492.
99. H. Parissis, V. Graham, S. Lampridis, M. Lau, G. Hooks and P. C. Mhandu. IABP: history-evolution-pathophysiology- indications: what we need to know. *Journal of Cardiothoracic Surgery* (2016) 11:122 DOI 10.1186/s13019-016-0513-0

100. Kinoshita M, Takano H, Takaichi S, Taenaka Y, Nakatani T. Influence of prolonged ventricular assistance on myocardial histopathology in intact heart. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 640-645 [PMID: 8572780]
101. Kinoshita M, Takano H, Taenaka Y, Mori H, Takaichi S, Noda H, Tatsumi E, Yagura A, Sekii H, Akutsu T. Cardiac disuse atrophy during LVAD pumping. *ASAIO Trans* 1988; 34: 208-212 [PMID: 3196510]
102. Drakos SG, Kfoury AG, Hammond EH, Reid BB, Revelo MP, Rasmusson BY, Whitehead KJ, Salama ME, Selzman CH, Stehlik J, Clayson SE, Bristow MR, Renlund DG, Li DY. Impact of mechanical unloading on microvasculature and associated central remodeling features of the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 382-391 [PMID: 20650360 DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.019]
103. Feigl EO. Coronary Physiology. *Physiol Rev* 1983;63:1–205.
104. Andrea I Guaricci. Physiology and pathophysiology of coronary circulation
105. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, et al: Fractional flow reserve: A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; 92: 3183-3193
106. Sabiston DC, Gregg DE. The effect of cardiac contraction on coronary blood flow. *Circulation* 1957; 15:14-20.
- 107.1. Bovendeerd P, Borsje P, Arts T , Van de Vossef. Dependence of Intramyocardial Pressure and Coronary Flow on Ventricular Loading and Contractility: A Model Study. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 34, No. 12, December 2006, pp. 1833–1845.
108. Downey HF, Kirk ES. Inhibition of coronary flow by a vascular waterfall mechanism. *Circulation Research* 1975;36:753-760.

109. Pagliaro P, Gatullo D, Linden R, Losano G, Westerhof N. Systolic impediment in the dog: role of ventricular pressure and contractility. *Experimental Physiology* 1998; 83 :821-831.
110. Vis M, Sipkema P, Westerhof N. Compression of intramyocardial arterioles during cardiac contraction is attenuated by accompanying venules. *American Journal of Physiology* 1997;273 :H1003-1011.
111. Braunwald E. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In *Heart Disease* 6th edition. DB Saunders Company. p1097-1098.
112. Allela A, Williams FL, Bollene-Williams FC, KATZ LM. Interrelation between cardiac oxygen consumption and coronary blood flow. *Am. J. Physiol.* 1955; 183: 570-576
113. Berne RM. Cardiodynamics and the coronary circulation in hypothermia. *Ann. NY Acad. Sci* 1959; 80: 365-383
114. Hutchison SJ, Thaker KB, Chandraratna PA. Effects of intraaortic balloon counterpulsation on flow velocity in stenotic left main coronary arteries from transesophageal echocardiography, *J Am Coll Cardiol* 1994;74:1063-1065.
115. Takeuchi M, Nohtomi Y, Yoshitani H, Miyazaki C, Sakamoto K, Yoshikawa J. Enhanced Coronary Flow Velocity During Intra-Aortic Balloon Pumping Assessed by Transthoracic Doppler Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2004; 42:370-376
116. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Uchida, Dote . Intra aortic balloon pumping as the post angioplasty strategy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991;122:385-389.

117. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Muraoka Y, Yoshimura M. Effects of intra aortic balloon pumping on coronary hemodynamics after coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1992;124:1133-1138.
118. Ramnarine I, Capoccia M, Ashley Z, Sutherland H, Russold M, Summerfield N, Salmons S, Jarvis J. Counterpulsation From the Skeletal Muscle Ventricle and the Intraaortic Balloon Pump in the Normal and Failing Circulations. *Circulation* 2006;114:110-115.
119. Sugg WL, Martin LF, Webb WR, Ecker RR. Influence of counterpulsation on aortic right and left coronary blood flow following ligation of the left circumflex coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970;59:345-351.
120. Tsolakis E, Ntalianis A, Drakos S, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation facilitates coronary microcirculation during myocardial reperfusion: experimental study. *Circ Res* 2005;97(2):e41.
121. Amado LC, Kraitchman DL, Gerber BL et al. Reduction of no-reflow phenomenon by intraaortic balloon counterpulsation in a randomized magnetic resonance imaging experimental study. *J Am Coll cardiol* 2004;43:1291-1298.
122. Drakos SG, Charitos CE, Ntalianis A, Terrovitis JV, Sifakas KX, Dolou P, Pierrakos C, Charitos E, Karelis J, Nanas JN. Comparison of pulsatile with nonpulsatile mechanical support in a porcine model of profound cardiogenic shock. *ASAIO J* 2005;51:26-29.
123. Fisci MC, Tondato F, Adams R, Cui J, Hutchison M, Chronos NA. Impact of intraaortic balloon counterpulsation on arterial blood flow in juvenile pigs with heart failure. *J Invasive Cardiol* 2004 ;16:181-183.



124. Gelsomino S, Lucà F, Renzulli A, Rubino AS, Romano SM, van der Veen FH, Carella R, Maessen JG, Gensini GF, Lorusso R. Increased coronary blood flow and cardiac contractile efficiency with intraaortic balloon counterpulsation in a porcine model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *ASAIO J.* 2011 Sep-Oct;57(5):375-81. doi: 10.1097/MAT.0b013e31822c1539.
125. Bonios MJ<sup>1</sup>, Pierrakos CN, Argiriou M, Dalianis A, Terrovitis JV, Dolou P, Drakos SG, Koudoumas D, Charitos CE, Anastasiou-Nana MI. Increase in coronary blood flow by intra-aortic balloon counterpulsation in a porcine model of myocardial reperfusion. *Int J Cardiol.* 2010 Feb 4;138(3):253-60. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.08.015.
126. Andrew N. Davies, William Suttle Peters, Tonglin Su, Colin E Sullivan, Theo Perkidides, F. Paget Milsom, G. White. Extra-ascending aortic versus intra-descending aortic balloon counterpulsation-effect on coronary artery blood flow. *Heart, lung & circulation* 2005 DOI: 10.1016/j.hlc.2005.03.018
127. Schulz A, Krabatsch T, Schmitto JD, Hetzer R, Seidel M, Dohmen PM, Hotz H. Preliminary Results From the C-Pulse OPTIONS HF European Multicenter Post-Market Study. *Med Sci Monit Basic Res.* 2016 Feb 18;22:14-9. doi: 10.12659/MSMBR.896959.
128. Uematsu S, Yang A, Preziosi TJ, Kouba R, Toung TJ. Measurement of carotid blood flow in man and its clinical application. *Stroke.* 1983 Mar-Apr;14(2):256-66
129. Orlando Regional Healthcare, Education and Development. 2004. "Overview of Adult Traumatic Brain Injuries."
130. Singh J and Stock A. 2006. "Head Trauma." *Emedicine.com.*
131. Heinrich Mattle & Marco Mumenthaler with Ethan Taub (2016-12-14). *Fundamentals of Neurology.* Thieme. p. 129

132. Feng Yang, Zai-shen Jia, Jia-lin Xing, Zheng Wang, Yuan Liu, Xing Hao, Chun-jing Jiang, Hong Wang, Ming Jia and Xiao-tong Hou. Effects of intra-aortic balloon pump on cerebral blood flow during peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J Transl Med.* 2014; 12: 106. doi: 10.1186/1479-5876-12-106
133. Bhayana JN, Scott SM, Sethi GK, Takaro T. Effects of intraaortic balloon pumping on organ perfusion in cardiogenic shock. *J Surg Res.* 1979;26:108–113. doi: 10.1016/0022-4804(79)90086-6.
134. Schachtrupp A, Wrigge H, Busch T, Buhre W, Weyland A. Influence of intra-aortic balloon pumping on cerebral blood flow pattern in patients after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22:165–170.
135. Bělohávek J, Mlček M, Huptych M, Svoboda T, Havránek S, Ošťádal P, Bouček T, Kovárník T, Mlejnský F, Mrázek V, Bělohávek M, Aschermann M, Linhart A, Kittnar O. Coronary versus carotid blood flow and coronary perfusion pressure in a pig model of prolonged cardiac arrest treated by different models of venoarterial ECMO and intraaortic balloon counterpulsation. *Crit Care.* 2012;16:R50. doi: 10.1186/cc11254
136. Tranmer BI, Peniston C, Iacobacci R, Salerno TA, Hudson AR.: Intra-aortic balloon counterpulsation: a treatment for ischaemic stroke? *Neurol Res* 1989;11(2):109-13
137. Applebaum RM, Wun HH, Katz ES, Tunick PA, Kronzon I.: Effects of intraaortic balloon counterpulsation on carotid artery blood flow. *Am Heart J.* 1998;135(5 Pt 1):850-4
138. Pfluecke C, Christoph M, Kolschmann S, Tarnowski D, Forkmann M, Jellinghaus S, Poitz DM, Wunderlich C, Strasser RH, Schoen S, Ibrahim K. Intra-aortic balloon pump (IABP) counterpulsation improves cerebral

- perfusion in patients with decreased left ventricular function. *Perfusion*. 2014 Nov;29(6):511-6. doi: 10.1177/0267659114525218.
139. Giridharan GA, Bartoli CR, Spence PA, Dowling RD, Koenig SC. Counterpulsation with symphony prevents retrograde carotid, aortic, and coronary flows observed with intra-aortic balloon pump support *Artif Organs*. 2012 Jul;36(7):600-6. doi: 10.1111/j.1525-1594.2012.01456.
140. Robert Clark Schutt, Arvind Bhimiraj, Jerry D. Estep, Ashrith Guha, Barry H. Trachtenberg, Zsolt Garami. Deflation Timing Influences Intra-Aortic Balloon Pump-Mediated Carotid Blood Flow Reversal: A Case Report Published in *Circulation*. Heart failure 2016 DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003474
141. Bartoli CR, Rogers BD, Ionan CE, Pantalos GM. End-diastolic flow reversal limits the efficacy of pediatric intra-aortic balloon pump counterpulsation *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 May;147(5):1660-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.044.
142. Kontogiannis, Christos; Aravantinos, Dionysios; Nanas, Ioannis; Kapelios, Chris J.; Marinakis, Sotirios; Vakrou, Styliani; Sarchosi, Smaragdi; Perrea, Despina N.; Mason, Jay W.; Nanas, John N.; Malliaras, Konstantinos. Salutary Effects of the PULVAD, a Novel Implantable Counterpulsation Assist Device, on Cardiac Mechanoenergetics *ASAIO Journal*: July 2019 - Volume 65 - Issue 5 - p 473-480 doi: 10.1097/MAT.0000000000000838
143. Schouten JA, Allaart CP, Westerhof N (1992) Effect of perfusion on force of contraction in thin papillary muscles and trabeculae from rat heart. *J Physiol* 451:585-604
144. Kitakaze M, Marbán E (1989) Cellular mechanism of the modulation of contractile function by coronary perfusion pressure in ferret hearts. *J Physiol* 414:455-472



# Salutary Effects of the PULVAD, a Novel Implantable Counterpulsation Assist Device, on Cardiac Mechanoenergetics

CHRISTOS KONTOGIANNIS, DIONYSIOS ARAVANTINOS, IOANNIS NANAS, CHRIS J. KAPELIOS, SOTIRIOS MARINAKIS, STYLIANI VAKROU, SMARAGDI SARCHOSI, DESPINA N. PERREA, JAY W. MASON, JOHN N. NANAS AND KONSTANTINOS MALLIARAS

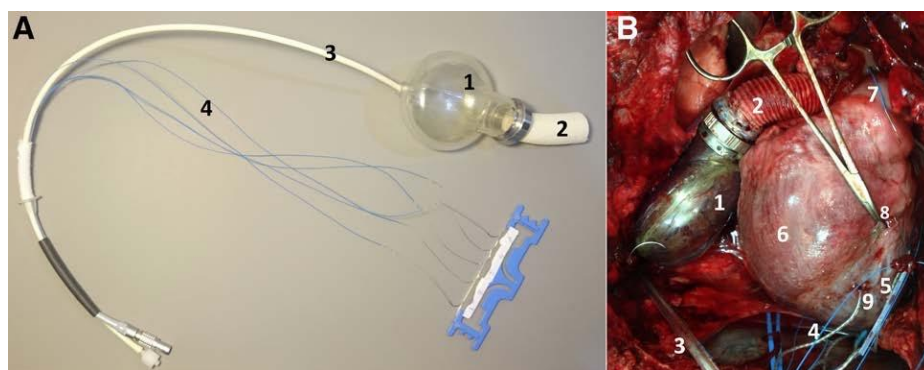
The pressure unloading left ventricular assist device (PULVAD) is a novel implantable counterpulsation LVAD, designed to provide ventricular unloading with augmentation of LV performance and retention of pulsatility. We assessed the effects of the PULVAD on hemodynamics and LV mechanoenergetics in seven farm pigs with acute ischemic heart failure. The PULVAD was implanted in the thorax and was connected to the ascending aorta. The PULVAD was pneumatically driven by a standard intra-aortic balloon pump console and was electro-cardiogram-synchronized to provide LV pressure unloading along with diastolic aortic pressure augmentation. Hemodynamics, indices of LV mechanoenergetics, and coronary blood flow were measured without and after brief PULVAD support. Pressure unloading left ventricular assist device support decreased LV afterload and improved LV mechanical performance (increased ejection fraction, stroke volume, cardiac output, and maximum elastance). The PULVAD concurrently reduced LV energy consumption (decreased stroke work and pressure-volume area) and optimized LV energetic performance (improved the ratio of stroke work to pressure-volume area). Pressure unloading left ventricular assist device support increased mean coronary blood flow, through dramatic augmentation of diastolic blood flow. In conclusion, the PULVAD unloads the failing LV, optimizes LV mechanoenergetics, and augments coronary blood flow. These salutary effects of short-term PULVAD support provide the foundation for long-term testing. *ASAIO Journal* XXX; XX:00-00.

Heart failure (HF) represents a major public health challenge with high morbidity, mortality, and cost.<sup>1</sup> Prevalent in 2% of the adult population in developed countries,<sup>2</sup> HF is singled out as the only heart disease entity with escalating prevalence and a current annual healthcare expenditure of ~\$31 billion in the United States, estimated to reach \$70 billion in 2030.<sup>1</sup> Advanced HF accounts for the majority of resources spent to manage HF,<sup>3</sup> with 1 year mortality up to ~80%.<sup>4,5</sup> Patients with advanced HF face limited access to donor hearts for cardiac transplantation, and mechanical support devices are often a last resort. Chronic mechanical circulatory support with left ventricular assist devices (LVADs) is to “bridge” end-stage HF patients to transplantation or as a permanent “destination” therapy. Interestingly, LVAD support can occasionally reverse cardiac remodeling to the point where a minority of patients can be weaned from the device after partial restoration of cardiac function.<sup>6-8</sup> Yet, LVAD-induced myocardial recovery allowing device explantation is disappointingly rare.<sup>9</sup> We hypothesized that a main reason for the low rate of LVAD-induced recovery is the physiologic mechanism through which conventional LVADs provide hemodynamic support. Clinically available LVADs by-pass the LV and produce profound ventricular unloading, to the point that the failing LV is rendered ineffective to generate adequate pressure to surpass the arterial pressure generated by the LVAD itself. Thus, clinically available LVADs unload and assist the LV at the cost of severely depressing native LV function; this prolonged functional depression could promote fibrosis<sup>10</sup> and compromise the heart’s innate potential for recovery. Moreover, pulsatility of flow appears to be important for promoting myocardial recovery; currently used continuous-flow LVADs are associated with a threefold decrease in recovery rate compared with older-generation pulsatile alternatives. To address the unmet need of cardiac recovery induced by mechanical unloading, we developed the pressure unloading LVAD (PULVAD), a novel implantable counterpulsation LVAD designed to unload the failing heart with retention of both LV systolic activity and pulsatility. In the current study, we investigated the effects of short-term PULVAD support on systemic hemodynamics and left ventricular mechanoenergetics in a clinically relevant large animal model of acute HF.

## Materials and Methods

### Pressure Unloading Left Ventricular Assist Device

The PULVAD (**Figure 1A**) comprises a pneumatically driven polyurethane pumping chamber with a stroke volume (SV) of 50ml. The pumping chamber is divided by a movable polyurethane membrane into two spaces: the air chamber (which is connected through a driving line to an external pneumatic source) and the blood chamber, which contains a valveless opening and is connected *via* a Dacron graft to the ascending aorta. The pump is electrocardiogram (ECG)-synchronized and operates under the counterpulsation principle first implemented in the intra-aortic balloon pump (IABP): deflation of the device air chamber just after and during systole draws blood from the aorta into the device's blood chamber, while inflation of the device air chamber during diastole ejects blood from the device's blood chamber into the aorta. The PULVAD does not incorporate valves and consists of only one moving part, the polyurethane membrane powered by an external pneumatic source. The PULVAD can be driven by standard IABP consoles, broadly available across healthcare systems.



**Figure 1. A:** The pressure unloading left ventricular assist device. **B:** Experimental preparation. The pressure unloading left ventricular assist device is implanted in the thoracic cavity and is connected to the ascending aorta *via* a graft. 1: pumping chamber; 2: graft; 3: driving line; 4: pericardial leads; 5: infarcted LV; 6: right ventricle; 7: pulmonary artery; 8: left anterior descending artery occlusion; 9: implanted sonomicrometry crystal.

### Surgical Procedures and Experimental Protocol

A detailed description of the experimental procedure is provided in Supplemental Digital Content (<http://links.lww.com/ASAIO/A281>). All animals received humane care in compliance with the "Principles of Laboratory Animal Care" formulated by the National Society for Medical Research and the "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prepared by the Institute of Laboratory Animal Resources and published by the National Institutes of Health. Seven farm pigs weighing 80–90 kg were studied. All animals underwent median sternotomy and implantation of the PULVAD in the ascending aorta (**Figure 1B**). The device was connected to a conventional IABP driving console with a flexible driving line. Temporary pacemaker leads were implanted in the pericardium for ECG monitoring and the PULVAD was synchronized based on the ECG to provide diastolic aortic pressure augmentation. Animals were instrumented with 1) catheters in the common carotid artery (to record aortic pressure) and the right external jugular vein (to monitor right atrial pressure and administer fluids); 2) a Millar pressure-tip catheter to record LV pressure; 3) four piezoelectric crystals (implanted in the LV subepicardium) to measure LV volumes<sup>11</sup>; and 4) a Doppler flow probe placed around the left anterior descending (LAD) artery to measure blood flow.

Baseline measurements of aortic and LV pressures were obtained. Myocardial ischemia was then induced by ligation of mid-LAD artery for 1 hour, followed by reperfusion. After 15 minutes of hemodynamic stabilization during reperfusion, ventilation was suspended at end-expiration and the following parameters were recorded without PULVAD support: arterial and LV pressures, heart rate, double product (systolic arterial pressure  $\times$  heart rate), distances between piezoelectric crystals (for LV volume calculation), ejection fraction (EF), SV, cardiac output (CO), stroke work (SW) (the area within the pressure–volume loop),  $dP/dT$  max,  $dP/dT$  min and LAD blood flow. Then the PULVAD was turned on and the aforementioned parameters were recorded once a new hemodynamic steady state was achieved with the PULVAD on. The duration of PULVAD support (until the new hemodynamic steady state was achieved) varied between 30 and 60 seconds. Subsequently, the inferior vena cava was gradually and partially occluded and a family of pressure–volume loops (at decreasing preload) was obtained without PULVAD support and during PULVAD support (after the first 30–60 seconds) to

determine the end-systolic pressure–volume relationship (ESPVR) and the end-diastolic pressure–volume relationship (EDPVR). From the slope of the ESPVR, the load-independent index of contractility maximum elastance ( $E_{max}$ ) was calculated. From the ESPVR and the EDPVR, pressure–volume area (PVA) (a proxy for myocardial oxygen consumption calculated as the area contained within the ESPVR, EDVPVR, and the systolic segment of the pressure–volume loop) was measured. The ratio of SW to PVA was calculated as an index of energetic efficiency of LV mechanical performance. The experiment was terminated after successful collection of at least 3 pairs of consecutive recordings (with the PULVAD off and on) by electrical fibrillation of the heart. Data were analyzed with the CardioSoft Pro software (Sonometrics Corporation, London, Canada).

### *Statistical Analysis*

Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation in the text and tables and as mean  $\pm$  standard error of the mean in the figures. Data obtained from consecutive recordings (without and after 30–60 seconds of PULVAD support, with the PULVAD on) were compared using paired  $t$  test. The coefficient  $r$  was calculated to examine the presence of correlations between variables by linear regression analysis. All tests were two sided, and a  $p$  value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## **Results**

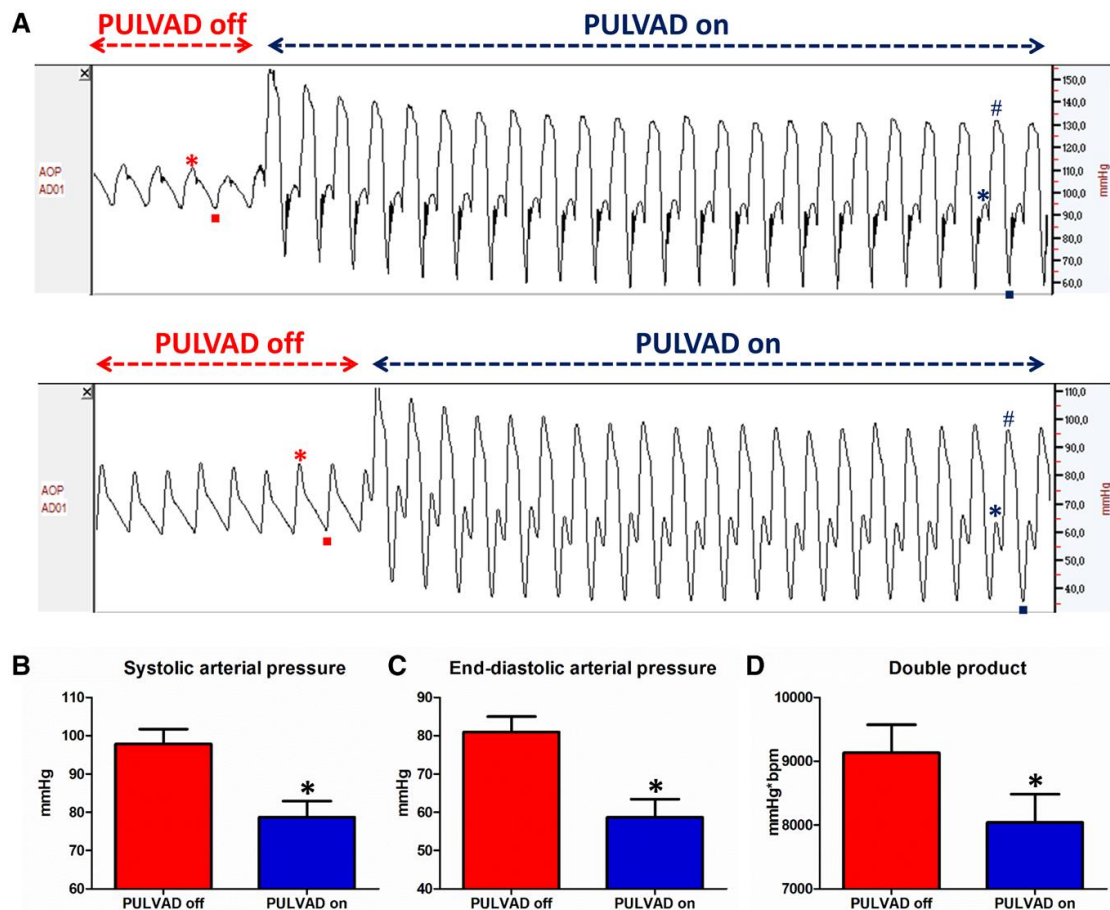
### *Pressure Unloading Left Ventricular Assist Device Support Provides Marked Left Ventricle Pressure Unloading*

Left anterior descending ligation resulted in induction of acute HF, manifested as a significant increase in LV end-diastolic pressure (baseline:  $9.3 \pm 1.4$  mm Hg, acute HF:  $16.4 \pm 5.6$  mm Hg;  $p < 0.001$ ). Pressure unloading left ventricular assist device support provided profound pressure unloading of the failing LV, manifested as a significant decrease in LV afterload; systolic aortic pressure decreased by  $19.2 \pm 8.6$  mm Hg, end-diastolic aortic pressure decreased by  $22.3 \pm 10.7$  and double product decreased by  $1094 \pm 921$  mm Hg·bpm (**Figure 2**). Representative aortic pressure waveforms without and with PULVAD counterpulsation are provided in **Figure 2A**, demonstrating the dramatic PULVAD-induced decrease in systolic and end-diastolic aortic pressure and increase in diastolic arterial pressure.

### *Pressure Unloading Left Ventricular Assist Device Support Optimizes Left Ventricle Mechanoenergetics*

Pressure unloading left ventricular assist device support improved the mechanical performance of the failing LV, manifested as a significant increase in LVEF, SV, and CO (**Figure 3, A–C, Table 1**). The PULVAD-induced enhancement of LV mechanical performance was accompanied by a concurrent decrease in SW and total LV energy consumption (as measured by PVA) (**Figure 3, D and E, Table 1**). In addition, PULVAD support optimized LV mechanoenergetic efficiency, indicated by an increase in the ratio of SW to PVA (**Figure 3F, Table 1**). Moreover, PULVAD support produced indirect volume unloading of the LV, as there was a significant decrease in LV EDV (and consequently in LV end-diastolic pressure) (**Table 1**). This indirect volume unloading of the LV can be rationalized as follows: in the setting of PULVAD-induced improved LV systolic performance, the LV preload (*i.e.*, LV end-diastolic volume) is physiologically adjusted to the lowest necessary levels for the LV to eject a SV adequate to meet peripheral needs, as determined by the Frank-Starling law.

**Figure 3G** shows representative pressure–volume loops of a failing porcine LV without and during PULVAD support. Pressure unloading left ventricular assist device support produces a dramatic shift of the pressure–volume loop to the bottom (profound pressure unloading) and to the left (indirect volume unloading). In addition, PULVAD support optimizes LV mechanoenergetics; SV and EF increase, and at the same time, SW (measured as the area within the loop) decreases.



**Figure 2.** The PULVAD provides profound pressure unloading of the failing LV. **A:** Aortic pressure waveforms without (PULVAD off) and with PULVAD support (PULVAD on). The PULVAD decreased systolic aortic pressure (from 112 to 95 mm Hg [top]; from 85 to 65 mm Hg [bottom]) and end-diastolic pressure (from 85 to 65 mm Hg [top]; from 60 to 35 mm Hg [bottom]). Note that the magnitude of PULVAD-induced after-load reduction is similar over a wide range of systolic aortic pressures. Despite the dramatic decrease in systolic aortic pressure, mean aortic pressure remains normal due to diastolic pressure augmentation provided by the PULVAD. \*Systolic aortic pressure; ■end-diastolic pressure; #Diastolic pressure augmentation. Quantitative analysis of PULVAD-induced changes in systolic arterial pressure (**B**), end-diastolic arterial pressure (**C**), and double product (**D**) (\* $p < 0.05$  compared with PULVAD off). PULVAD, pressure unloading left ventricular assist device.

#### *Pressure Unloading Left Ventricular Assist Device Support Improves Left Ventricle Contractility*

In the acute HF setting, PULVAD support induced a significant decrease in  $dP/dT$  max and a significant increase in  $dP/dT$  min. However,  $dP/dT$  max and  $dP/dT$  min are load dependent (they improve as afterload increases)<sup>12,13</sup> and we have previously shown that afterload reduction induced by counterpulsation (using the IABP) correlates significantly with changes in  $dP/dT$ .<sup>11</sup> Here, we also found that the changes of  $dP/dT$  max and  $dP/dT$  min during PULVAD support correlated significantly with PULVAD-induced decreases in systolic and end-diastolic arterial pressure (used as markers of cardiac afterload) (**Figure 4**). Thus, the decrease in  $dP/dT$  max and the increase in  $dP/dT$  min observed during PULVAD support should be attributed to pressure unloading (*i.e.*, reduction in cardiac afterload), rather than be interpreted as PULVAD-induced deterioration of LV systolic and diastolic function. We then investigated the effect of PULVAD support on the load-independent index of LV contractility  $E_{max}$ . We found that PULVAD support induced a significant increase in  $E_{max}$ , manifested as a steeper slope of the ESPVR (**Figure 5**, **Table 1**), suggesting improved contractility of the failing LV.

#### *Pressure Unloading Left Ventricular Assist Device Support Increases Left Anterior Descending Blood Flow in Reperfused Myocardium*



**Figure 6A** shows representative LAD blood flow recordings without and with PULVAD support in the acute HF setting. While PULVAD support decreased LAD blood flow during systole (from  $32.5 \pm 13.9$  to  $11.0 \pm 28.0$  ml/min;  $p = 0.090$ ), it dramatically increased LAD blood flow during diastole (from  $62.4 \pm 31.4$  to  $98.3 \pm 36.3$ ,  $p = 0.001$ ), resulting in a net significant increase in mean LAD blood flow (from  $50.8 \pm 23.4$  to  $64.6 \pm 24.2$ ,  $p = 0.034$ ) (**Figure 6, B–D, Table 1**). The decrease in systolic LAD blood flow and the dramatic increase in diastolic blood flow mirror the PULVAD-induced changes in aortic blood pressure (*i.e.*, the decrease in systolic pressure and the diastolic pressure augmentation, respectively). These findings are consistent with the notion that in the reperfused ischemic heart (where coronary auto-regulation is severely compromised), perfusion pressure (rather than myocardial oxygen demand) becomes the main determinant of coronary flow.<sup>14,15</sup> In contrast, blood flow in the common carotid remained unaffected by PULVAD support (PULVAD off:  $88.0 \pm 55.8$  vs. PULVAD on:  $85.1 \pm 56.1$ ,  $p = 0.173$ ), indicating the intact autoregulatory capacity of the cerebral circulation (see Figure 1, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/ASAIO/A282>).

## Discussion

We have developed the PULVAD, a novel implantable counterpulsation LVAD, designed to provide ventricular unloading with concurrent improvement in LV performance and retention of pulsatility. In the current study, we investigated the acute effects of PULVAD support on traditional hemodynamics and LV mechanoenergetics in a clinically relevant porcine model of acute ischemic HF. We demonstrate that PULVAD support produces profound direct pressure unloading of the failing LV. In this way, the PULVAD creates a hemodynamic condition which allows the failing LV to effectively produce necessary CO against markedly reduced afterload. Despite the dramatic decrease in systolic aortic pressure, mean aortic pressure remains normal due to diastolic pressure augmentation provided by the PULVAD. Concomitantly, the preload is physiologically adjusted to the lowest necessary levels for the LV to eject a SV adequate to meet peripheral needs (resulting in indirect volume unloading of the LV). In addition, the PULVAD optimizes the mechanoenergetics of the failing LV; PULVAD support improves LV mechanical performance (increases EF, SV, and CO) and LV contractility (increases  $E_{max}$ ), while concurrently decreasing LV energy consumption (decreases SW and PVA) and optimizing LV energetic performance (increases the ratio of SW to PVA). Thus, the PULVAD promotes an ideal balance of preload/afterload and optimizes LV function based on the Suga *et al*<sup>16</sup> and Frank-Starling physiologic laws. Moreover, PULVAD support improves myocardial blood flow in the failing heart, through a dramatic augmentation of diastolic coronary blood flow.

The PULVAD exhibits significant differences compared to conventional LVADs; these differences (listed below) render PULVAD support attractive as a bridge to myocardial recovery. First, the PULVAD provides partial LV pressure unloading and promotes a favorable hemodynamic condition of markedly reduced afterload and physiologically adjusted decreased preload; this favorable hemodynamic condition enables concurrent improvement of native LV function. In contrast, clinically used LVADs markedly decrease LV preload (driving native LV function toward the bottom left of the Frank-Starling curve), while maintaining excessive afterload (generated by the LVAD itself). In this way, conventional LVADs unload the LV at the cost of suppressing native LV function, which could compromise recovery and promote fibrosis.<sup>10</sup> Second, PULVAD support produces pulsatile flow, which is associated with higher rates of recovery compared to currently used continuous-flow LVADs.<sup>9</sup> Third, the PULVAD offers a relatively simple and safe implantation/explantation technique without the need for either extracorporeal circulation or destruction of cardiac muscle, which are adverse features of typical LVAD insertion and removal. Fourth, the wide availability of driving consoles (the PULVAD is driven by standard IABP consoles) renders the PULVAD a broadly accessible therapeutic approach that could be readily implemented in most hospitals. Fifth, the absence of complex electromechanical parts and valves should (at least from a theoretical standpoint) result in reduced risk for thrombus formation and LVAD-associated complications.

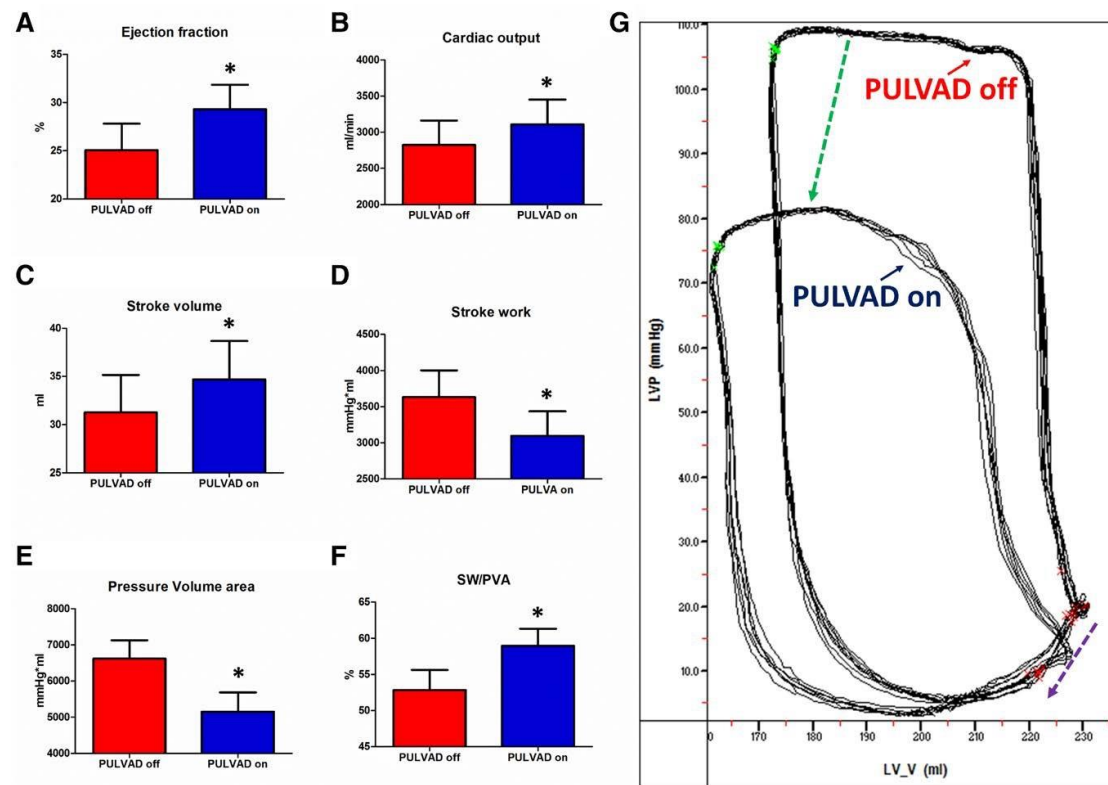
Recently, several studies have investigated a potential role of prolonged counterpulsation in chronic HF. Converging data suggest feasibility, safety, and cost-effectiveness of prolonged IABP support as a bridge to transplantation or bridge to LVAD implantation; in addition, anecdotal clinical data suggest that prolonged IABP counterpulsation may promote myocardial recovery.<sup>17–22</sup> The feasibility of long-term counterpulsation should be enhanced by fully implantable counterpulsation devices. The PULVAD aside, several other implantable counterpulsation devices (reviewed in greater detail elsewhere)<sup>23,24</sup> have entered preclinical or clinical testing, including the Paraaortic Counterpulsation Device,<sup>25</sup> the Kantrowitz CardioVAD,<sup>26</sup> the C-Pulse,<sup>27,28</sup> the Symphony device,<sup>29,30</sup> and the Parallel Aortic Pump.<sup>31</sup> Further studies are needed to better define the potential of long-term counterpulsation in end-stage HF.

Our study has several limitations. First, we induced myocardial infarction in otherwise healthy young animals *via* mechanical occlusion of the LAD; this differs from the clinical reality in which myocardial infarction typically occurs in older patients, with multiple comorbidities, after rupture of an unstable atherosclerotic plaque. Second, we assessed the acute effects of brief (30–60 seconds) PULVAD support on systemic hemodynamics and LV mechanoenergetics in a porcine model of acute HF; given that PULVAD was developed as a long-term device, additional studies in clinically relevant models of chronic HF are required to assess the feasibility, safety, and efficacy of long-term PULVAD support. Third, we did not measure myocardial oxygen consumption or PULVAD power consumption. Fourth, we did not perform a head-to-head comparison between the PULVAD

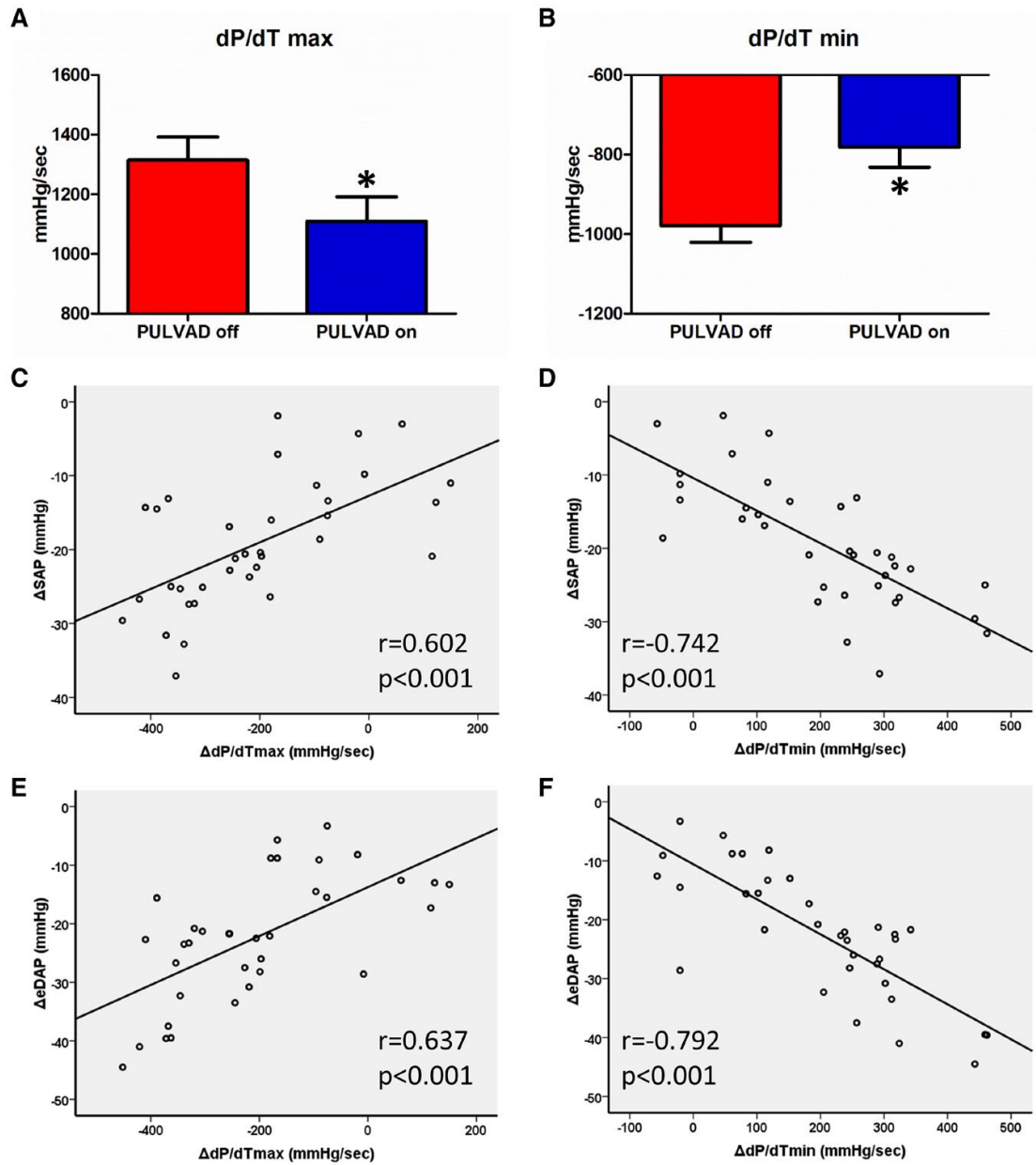
and other counter-pulsation devices. In the past, our group assessed the acute effects of short-term IABP support in a similar porcine model of acute HF.<sup>11</sup> While the effects of PULVAD support in terms of pressure unloading and optimization of LV mechanoenergetics appear significantly greater compared with those induced by the IABP (e.g., systolic aortic pressure decreased by 19.2mm

Hg, end-diastolic aortic pressure decreased by 22.3 mm Hg, EF increased by 4.2% and SW decreased by 537mm Hg·ml after PULVAD support, whereas systolic aortic pressure decreased by 13.2mm Hg, end-diastolic aortic pressure decreased by 12.2mm Hg, EF increased by 2.7%, and SW decreased by 254 mm Hg·ml after IABP support),<sup>11</sup> a head-to-head comparison is certainly merited.

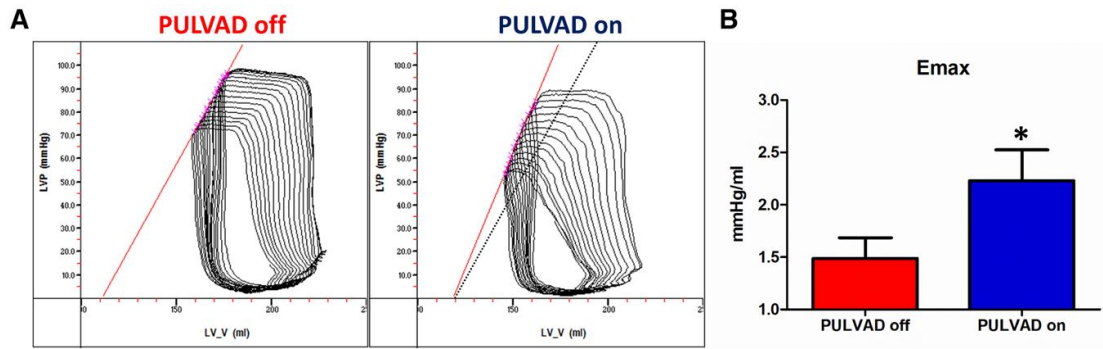
In conclusion, the proposed study constitutes a critical step along the bench-to-bedside development of the PULVAD. The salutary hemodynamic effects in conjunction with the optimization of LV energetic performance produced acutely with PULVAD support provide the foundation for future long-term animal studies and potentially a first-in-human clinical trial.



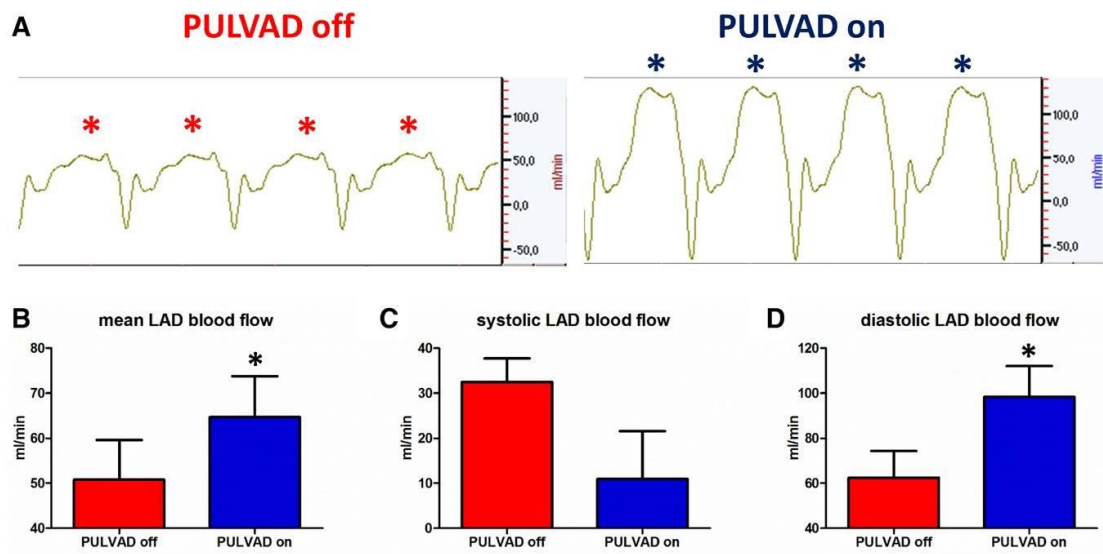
**Figure 3.** The PULVAD optimizes LV mechanoenergetics (improves mechanical performance and decreases energy consumption) in acute HF. Quantitative analysis of PULVAD-induced changes in EF (A), CO (B), SV (C), SW (D), pressure–volume area (E), and ratio of SW to pressure–volume area (F) (\* $p < 0.05$  compared with PULVAD off). G: Representative pressure–volume loops of a failing porcine LV without (PULVAD off) and during brief PULVAD support (PULVAD on). PULVAD support produces a dramatic shift of the pressure–volume loop to the bottom (profound pressure unloading) and to the left (indirect volume unloading). In addition, PULVAD support optimizes LV mechanoenergetics; SV and EF increase, and at the same time, stroke work (measured as the area within the loop) decreases. CO, cardiac output; EF, ejection fraction; HF, heart failure; PULVAD, pressure unloading left ventricular assist device; PVA, pressure–volume area; SV, stroke volume; SW, stroke work.



**Figure 4.** PULVAD effect on  $dP/dT$  max and  $dP/dT$  min. Quantitative analysis of PULVAD-induced changes in  $dP/dT$  max (**A**) and  $dP/dT$  min (**B**) ( $*p < 0.05$  compared with PULVAD off). **C–F**: PULVAD-induced changes in  $dP/dT$  max and  $dP/dT$  min correlated significantly with PULVAD-induced decreases in systolic and end-diastolic arterial pressure during ischemia. PULVAD, pressure unloading left ventricular assist device.



**Figure 5.** PULVAD support improves the contractility of the failing LV. **A:** Families of pressure–volume loops (at decreasing preload) without and after brief PULVAD support. Maximum elastance ( $E_{max}$ , *i.e.*, the slope of the end-systolic pressure–volume relationship) increases after PULVAD support. The dashed line on the right denotes the slope of the solid line on the left (PULVAD off). **B:** Quantitative analysis of PULVAD- induced change in  $E_{max}$  ( $*p < 0.05$  compared with PULVAD off). PULVAD, pressure unloading left ventricular assist device.



**Figure 6.** The PULVAD increases coronary blood flow in the failing heart. **A:** LAD blood flow waveforms without and with brief PULVAD support during reperfusion. Note the dramatic augmentation in diastolic blood flow (denoted by  $*$ ) induced by PULVAD. Quantitative analysis of PULVAD-induced changes in mean LAD blood flow (**B**), systolic LAD blood flow (**C**) and diastolic LAD blood flow (**D**) ( $*p < 0.05$  compared with PULVAD off). LAD, left anterior descending artery; PULVAD, pressure unloading left ventricular assist device.

## References

1. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, *et al*; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council: Forecasting the impact of heart failure in the United States: A policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 6: 606–619, 2013.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, *et al*; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Executive summary: Heart disease and stroke statistics–2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 125: 188–197, 2012.
3. Russo MJ, Gelijns AC, Stevenson LW, *et al*; REMATCH Investigators: The cost of medical management in advanced heart failure during the final two years of life. *J Card Fail* 14: 651–658, 2008.
4. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, *et al*; INTrEPID Investigators: Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: Results of the INTrEPID Trial. *J Am Coll Cardiol* 50: 741–747, 2007.
5. Miller LW, Guglin M, Rogers J: Cost of ventricular assist devices: Can we afford the progress? *Circulation* 127: 743–748, 2013.
6. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, *et al*: Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 355: 1873–1884, 2006.
7. Drakos SG, Kfoury AG, Stehlik J, *et al*: Bridge to recovery: Understanding the disconnect between clinical and biological outcomes. *Circulation* 126: 230–241, 2012.
8. Malliaras KG, Terrovitis JV, Drakos SG, Nanas JN: Reverse cardiac remodeling enabled by mechanical unloading of the left ventricle. *J Cardiovasc Transl Res* 2: 114–125, 2009.
9. Krabatsch T, Schweiger M, Dandel M, *et al*: Is bridge to recovery more likely with pulsatile left ventricular assist devices than with nonpulsatile-flow systems? *Ann Thorac Surg* 91: 1335–1340, 2011.
10. Drakos SG, Kfoury AG, Hammond EH, *et al*: Impact of mechanical unloading on microvasculature and associated central remodeling features of the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 56: 382–391, 2010.
11. Malliaras K, Charitos E, Diakos N, *et al*: Effects of intra-aortic balloon pump counterpulsation on left ventricular mechanical energetics in a porcine model of acute ischemic heart failure. *J Cardiovasc Transl Res* 7: 810–820, 2014.
12. Konishi T, Nakamura Y, Kato I, Kawai C: Dependence of peak dP/dt and mean ejection rate on load and effect of inotropic agents on the relationship between peak dP/dt and left ventricular developed pressure—assessed in the isolated working rat heart and cardiac muscles. *Int J Cardiol* 35: 333–341, 1992.
13. Leeuwenburgh BP, Steendijk P, Helbing WA, Baan J: Indexes of diastolic RV function: Load dependence and changes after chronic RV pressure overload in lambs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H1350–H1358, 2002.
14. Duncker DJ, Koller A, Merkus D, Cauty JM Jr: Regulation of coronary blood flow in health and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 57: 409–422, 2015.
15. Hoffman JI, Spaan JA: Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev* 70: 331–390, 1990.
16. Suga H, Sagawa K, Shoukas AA: Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 32: 314–322, 1973.
17. Gjesdal O, Gude E, Arora S, *et al*: Intra-aortic balloon counterpulsation as a bridge to heart transplantation does not impair long-term survival. *Eur J Heart Fail* 11: 709–714, 2009.
18. Cochran RP, Starkey TD, Panos AL, Kunzelman KS: Ambulatory intraaortic balloon pump use as bridge to heart transplant. *Ann Thorac Surg* 74: 746–51; discussion 751, 2002.
19. Russo MJ, Jeevanandam V, Stepney J, *et al*: Intra-aortic balloon pump inserted through the subclavian artery: A minimally invasive approach to mechanical support in the ambulatory end-stage heart failure patient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 144: 951–955, 2012.
20. Estep JD, Cordero-Reyes AM, Bhimaraj A, *et al*: Percutaneous placement of an intra-aortic balloon pump in the left axillary/subclavian position provides safe, ambulatory long-term support as bridge to heart transplantation. *JACC Heart Fail* 1: 382–388, 2013.
21. Tanaka A, Tuladhar SM, Onsager D, *et al*: The subclavian intraaortic balloon pump: A compelling bridge device for advanced heart failure. *Ann Thorac Surg* 100: 2151–2157; discussion 2157, 2015.
22. Ntalianis A, Kapelios CJ, Kanakakis J, *et al*: Prolonged intra-aortic balloon pump support in biventricular heart failure induces right ventricular reverse remodeling. *Int J Cardiol* 192: 3–8, 2015.
23. Kontogiannis CD, Malliaras K, Kapelios CJ, Mason JW, Nanas JN: Continuous internal counterpulsation as a bridge to recovery in acute and chronic heart failure. *World J Transplant* 6: 115–124, 2016.
24. Solanki P: Aortic counterpulsation: C-pulse and other devices for cardiac support. *J Cardiovasc Transl Res* 7: 292–300, 2014.
25. Nanas JN, Lolas CT, Charitos CE, *et al*: A valveless high stroke volume counterpulsation device restores hemodynamics in patients with congestive heart failure and intractable cardiogenic shock awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111: 55–61, 1996.
26. Jeevanandam V, Jayakar D, Anderson AS, *et al*: Circulatory assistance with a permanent implantable IABP: Initial human experience. *Circulation* 106(12 suppl 1): I183–I188, 2002.
27. Abraham WT, Aggarwal S, Prabhu SD, *et al*; C-Pulse Trial Study Group: Ambulatory extra-aortic counterpulsation in patients with moderate to severe chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2: 526–533, 2014.
28. Hayward CS, Peters WS, Merry AF, *et al*: Chronic extra-aortic balloon counterpulsation: First-in-human pilot study in end-stage heart failure. *J Heart Lung Transplant* 29: 1427–1432, 2010.
29. Cecere R, Dowling RD, Giannetti N: Initial clinical experience with the Symphony heart assist system. *Ann Thorac Surg* 99: 298–301, 2015.
30. Giridharan GA, Bartoli CR, Spence PA, Dowling RD, Koenig SC: Counterpulsation with symphony prevents retrograde carotid, aortic, and coronary flows observed with intra-aortic balloon pump support. *Artif Organs* 36: 600–606, 2012.
31. Phillips SJ, Kongtaworn C, Zeff RH, *et al*: A new left ventricular assist device: Clinical experience in two patients. *Med Instrum* 14: 288–293, 1980.



