

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Γ' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**



**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΤΟΥ ΙΑΤΡΟΥ
ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΔΙΑΚΟΥ**

ΜΕ ΘΕΜΑ

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΦΑΣΙΚΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ
ΜΕΤΑΦΟΡΤΙΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ
ΑΡΙΣΤΕΡΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ
ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ-ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

2015

Στους Γονείς μου

Ανέστη και Ευδοκία

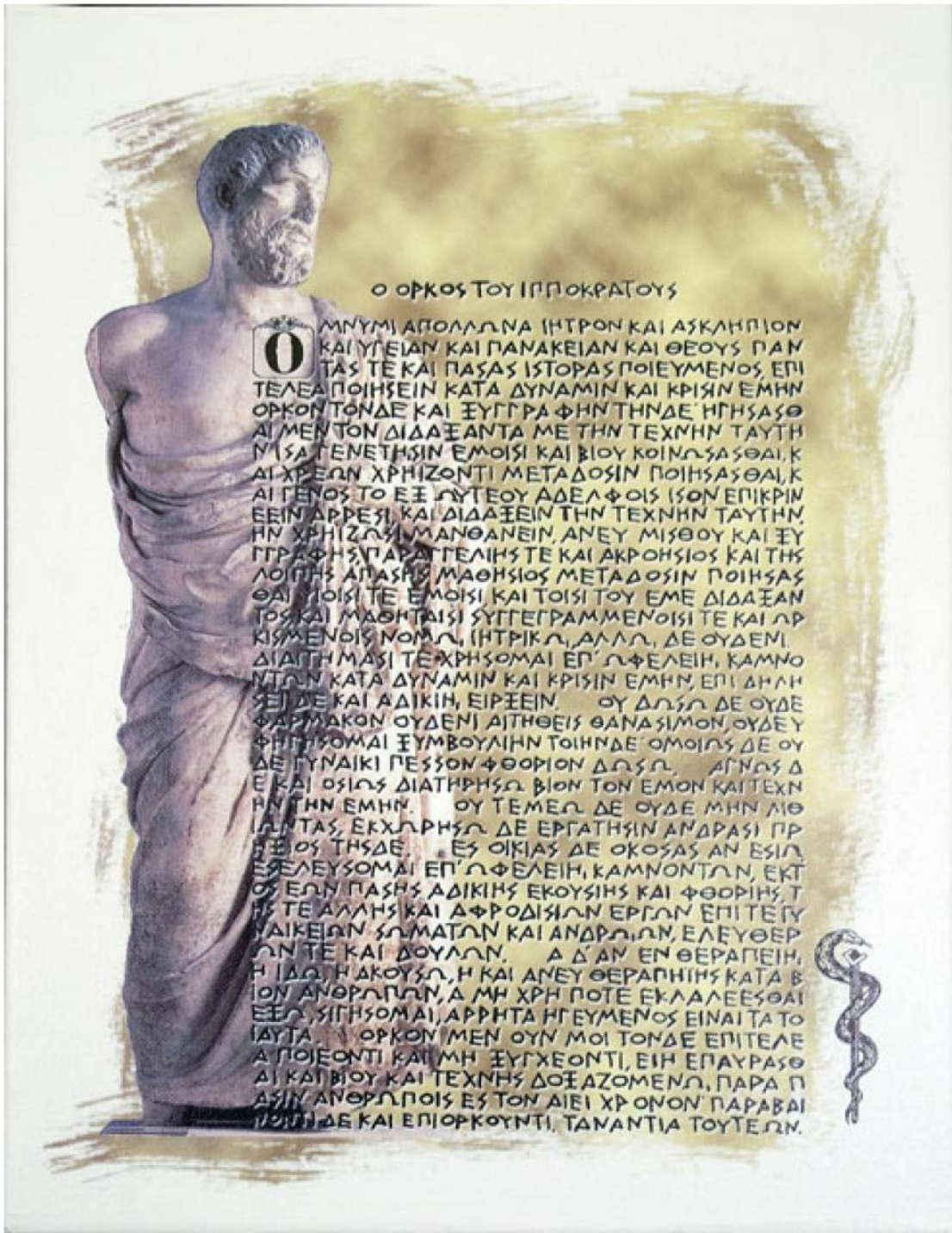
Στα αδέρφια μου

Κωνσταντίνο και Ανδρονίκη

Στην αγαπημένη μου Σπυριδούλα

**Στους σεβαστούς μου Καθηγητές
κ. Ιωάννη Νανά και κα. Μαρία Αναστασίου Νανά**

Στη μνήμη του Καθηγητή Ιωάννη Τερροβίτη



Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

Ο ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
ΝΙΣΑ ΤΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
ΗΝ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΜΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΑΡ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΜΙ.
ΔΙΑ ΤΗ ΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ, ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΤΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΣΜΟΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕ ΜΕΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΛΑΝΤΑΣ, ΕΚΧΛΗΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΞΕΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ,
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΣΩ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ,
Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙ ΤΕΛΕ
Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΥΝ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε υπό την αιγίδα της Γ΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τη βαθειά μου ευγνωμοσύνη προς τον Δάσκαλό μου Καθηγητή κ Ιωάννη Νανά ο οποίος από τα φοιτητικά μου χρόνια με μύησε στην Πειραματική και Κλινική Καρδιολογία. Από το 2006, όταν με συνάντησε ως φοιτητή, μέχρι σήμερα συνεχίζει με γνήσιο ενδιαφέρον να μεταλαμπαδεύει τη γνώση και τις ηθικές αξίες που είναι απαραίτητες για τη δημιουργική μου ενασχόληση τόσο με την πειραματική έρευνα όσο και με την κλινική ιατρική.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά την Καθηγήτρια Μαρία Αναστασίου-Νανά για την επίβλεψή της κατά την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής αλλά και για τη γενικότερη καθοδήγηση και συμβολή της στην εκπαίδευσή μου στην κλινική και πειραματική έρευνα.

Ομοίως θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον αείμνηστο Καθηγητή Ιωάννη Τερροβίτη όχι μόνο για την ουσιαστική συμβολή και καθοδήγηση κατά την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής αλλά και γιατί με το ήθος και τον τρόπο σκέψης του αποτέλεσε παράδειγμα ιατρού και ερευνητή που επηρέασε ανεξίτηλα την σταδιοδρομία μου.

Ευχαριστώ θερμά την Καθηγήτρια Δέσποινα Περρέα για τις υποδείξεις και παρατηρήσεις της ως μέλος της συμβουλευτικής επιτροπής.

Για την πολύτιμη βοήθεια κατά την εκτέλεση των πειραμάτων ευχαριστώ θερμά τους συναδέλφους μου κ.κ. Ηρακλή Ποζιό, Λάμπρο Κατσαρό, Στυλιανή Βάκρου, Στεφανία Σβεντζούρη, Μιχάλη Μπόνιο, Κωνσταντίνο Μαλλιάρια, Νικόλαο Μιχελινάκη, Βασίλειο Σουσώνη, Χρήστο Καπέλιο και Ελένη Τσέλιου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου της Utah, Σταύρο Δράκο, καθώς και στο συνάδελφό μου Κωνσταντίνο Μαλλιάρια για την κριτικές τους υποδείξεις κατά τη συγγραφή της διδακτορικής διατριβής καθώς και της δημοσίευσης των αποτελεσμάτων στο περιοδικό *Experimental Physiology*.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την φαρμακευτική εταιρεία ΕΛΠΙΕΝ για τη παραχώρηση του ερευνητικού εργαστηρίου και των πειραματόζων, καθώς και τον διευθυντή κ Απόστολο Παπαλόη για την βοήθεια στην οργάνωση και διεξαγωγή των πειραμάτων.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Γεννήθηκα στην Αθήνα το έτος 1983. Μετά την αποφοίτησή μου από το 1^ο Ενιαίο Λύκειο Χαλκίδας, εισήλθα με εισαγωγικές εξετάσεις στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών το 2001. Αποφοίτησα το 2007 με βαθμό «Λίαν Καλώς». Τα έτη 2007-2010 συνεργάστηκα τόσο σε πειραματικό όσο και σε κλινικό επίπεδο με την Γ' Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών για την εκπόνηση διδακτορικής διατριβής. Η διδακτορική διατριβή συγχρηματοδοτήθηκε από το υπουργείο παιδείας και από την ευρωπαϊκή ένωση στα πλαίσια του προγράμματος Ηράκλειτος ΙΙ. Το έτος 2010 έλαβα υποτροφία της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας για την πραγματοποίηση μεταπτυχιακών σπουδών στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Τα έτη 2010-2014 μετεκπαιδεύτηκα στο Πανεπιστήμιο της Utah των Ηνωμένων Πολιτειών στην Μοριακή Ιατρική και την Πειραματική Καρδιολογία. Καρπός της ερευνητικής μου δραστηριότητας ήταν η απονομή του βραβείου Research Fellowship Grant Award από το Διεθνή Οργανισμό Μεταμοσχεύσεων Καρδιάς Πνεύμονα (The International Society for Heart & Lung Transplantation, Prague, 2013). Από τον Ιούνιο του 2014 μέχρι σήμερα, πραγματοποιώ την εκπαίδευσή μου στην ειδικότητα της Παθολογίας στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της πολιτείας της Utah των Η.Π.Α. Παράλληλα από τον Σεπτέμβριο του 2007 μέχρι και σήμερα συνεχίζω να συνεργάζομαι σε ερευνητικό επίπεδο με την Γ' Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Δημοσιεύσεις σε ξενόγλωσσα περιοδικά

1. Diakos NA, Pozios I, Katsaros L, Vakrou S, Sventzouri S, Michelinakis N, Tseliou E, Bonios M, Malliaras K, Papalois A, Anastasiou-Nana M, Terrovitis JV. Afterload induced left ventricular diastolic dysfunction during myocardial ischaemia and reperfusion. *Exp Physiol* 2015;100(3):288-301.
2. 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(9):810-20.
3. Diakos NA, Selzman CH, Sachse FB, Kfoury AG, Stehlik J, Hammond EH, Wever-Pinzon O, Alharethi R, Reid BB, Miller DV, Salama M, Zaitsev AV, Shibayama J, Li H, Li DY, Drakos SG. Myocardial atrophy and chronic mechanical unloading of the failing human heart: implications for ventricular assist device-induced cardiac recovery. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(15):1602-12.
4. Abdullah OM, Drakos SG, Diakos NA, Wever-Pinzon O, Kfoury AG, Stehlik J, Selzman CH, Reid BB, Brunisholz K, Verma DR, Murick C, Sachse FB, Li DY, Hsu EW. Characterization of diffuse fibrosis in the failing human heart via diffusion tensor imaging and quantitative histological validation. *NMR Biomed* 2014;64(15):1602-12.
5. Park SY, Gifford JR, Andtbacka RH, Trinity JD, Hyngstrom JR, Garten RS, Diakos NA, Ives SJ, Dela F, Larsen S, Drakos S, Richardson RS. Cardiac, skeletal, and smooth muscle mitochondrial respiration: are all mitochondria created equal? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307(3):H346-52.

6. Dimopoulos S, Tzanis G, Manetos C, Tasoulis A, Mpouchla A, Tseliou E, Vasileiadis I, Diakos N, Terrovitis J, Nanas S. Peripheral muscle microcirculatory alterations in patients with pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Respir Care* 2013;58(12):2134-41.
7. Drakos SG, Wever-Pinzon O, Selzman CH, Gilbert EM, Alharethi R, Reid BB, Saidi A, Diakos NA, Stoker S, Davis ES, Movsesian M, Li DY, Stehlik J, Kfoury AG. Magnitude and time course of changes induced by continuous-flow left ventricular assist device unloading in chronic heart failure: insights into cardiac recovery. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(19):1985-94.
8. Pierrakos CN, Tsolakis EJ, Pozios IA, Diakos N, Charitos E, Malliaras K, Bonios MJ, Lazaris N, Papazoglou P, Venetsanakos J, Papalois A, Terrovitis JV, Nanas JN. Effects of L-NAME on coronary blood flow, infarct size and the extent of the no reflow phenomenon. *Int J Cardiol* 2013;167(6):3000-5.
9. Terrovitis J, Zotos P, Kaldara E, Diakos N, Tseliou E, Vakrou S, Kapelios C, Chalazonitis A, Nanas S, Toumanidis S, Kontoyiannis D, Karga E, Nanas J. Bone mass loss in chronic heart failure is associated with secondary hyperparathyroidism and has prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2012;14(3):326-32.
10. Wever-Pinzon O, Stehlik J, Kfoury A, Terrovitis J, Diakos N, Charitos C, Li D, Drakos S. Ventricular assist devices: pharmacological aspects of a mechanical therapy. *Pharmacol Ther* 2012;134(2):189-99.
11. Dimopoulos S, Diakos N, Tseliou E, Tasoulis A, Mpouchla A, Manetos C, Katsaros L, Drakos S, Terrovitis J, Nanas S. Chronotropic incompetence and abnormal heart rate recovery after left ventricular assist device implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34(12):1607-14.

12. Chan AC, Drakos SG, Ruiz OE, Smith AC, Gibson CC, Ling J, Passi SF, Stratman AN, Sacharidou A, Revelo MP, Grossmann AH, Diakos NA, Davis GE, Metzstein MM, Whitehead KJ, Li DY. Mutations in 2 distinct genetic pathways result in cerebral cavernous malformations in mice. *J Clin Invest* 2011;121(5):1871-81.
13. Drakos SG, Terrovitis JV, Nanas JN, Charitos EI, Ntalianis AS, Malliaras KG, Diakos N, Koudoumas D, Theodoropoulos S, Yacoub MH, Anastasiou-Nana MI. Reverse electrophysiologic remodeling after cardiac mechanical unloading for end-stage nonischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2011;91(3):764-9.
14. Bouchla A, Karatzanos E, Dimopoulos S, Tasoulis A, Agapitou V, Diakos N, Tseliou E, Terrovitis J, Nanas S. The addition of strength training on aerobic interval training program: effects on muscle strength and body composition in CHF patients. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011;31(1):47-51.
15. Drakos SG, Athanasoulis T, Malliaras K, Terrovitis JV, Diakos N, Koudoumas D, Ntalianis A, Theodoropoulos SP, Yacoub MH, Nanas JN. Myocardial sympathetic innervation and long-term left ventricular mechanical unloading. *J Am Coll Cardiol Imaging* 2010;3(1):64-70.

Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια

1. Galenko O, Samineni SP, Kfoury AG, Stehlik J, Selzman CH, Reid BB, Brunisholz KD, Alharethi R, Diakos N, Wever-Pinzon O, Budge D, Gilbert EM, Nativi J, Li DY, Carlquist J, Drakos SG. LVAD-induced improvement of myocardial function is associated with a unique pattern of circulating microRNAs. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(Supplement 4):S148.

2. Passi SF, Diakos NA, Kfoury AG, Selzman CH, Yen CG, Reid BB, Salama M, Wever-Pinzon O, Miller DV, Gilbert EM, Budge D, Nativi-Nicolau J, Everitt M, Hammond EH, Li DY, Stehlik J, Drakos SG. Regional structural uniformity of left ventricular remodeling in patients with advanced non ischemic cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(Supplement 4):S277.
3. Yen CG, Diakos NA, Stehlik J, Selzman CH, Kfoury AG, Reid BB, Melanie E, Wever-Pinzon O, Myrick C, Salama M, Hammond E, Symons JD, Li DY, Drakos SG. Continuous-Flow Ventricular Assist Devices Impact on Failing Heart's Vasculature. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(Supplement 4):S234.
4. Diakos NA, Selzman CH, Yen CG, Kfoury AG, Reid BB, Budge D, Nativi-Nicolau J, Johnson W, Chen V, Miller DV, Revelo MP, McKellar S, Li DY, Stehlik J, Drakos SG. Regression of Inflammation in the Failing Human Heart after Continuous Flow Left Ventricular Assist Device-Induced Mechanical Unloading. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(Supplement 4):S184.
5. Wever-Pinzon O, Stehlik J, Kfoury A, Passi S, Gilbert E, Alharethi R, Reid B, Budge D, Diakos N, Farnan R, Bader F, Li D, Selzman C, Drakos SG. Effects of continuous-flow left ventricular assist device unloading on the diastolic function of the failing human heart. *Circulation* 2012;126(Supplement 21):A19188 .
6. Wever-Pinzon O, Kfoury A, Selzman C, Alharethi R, Gilbert E, Reid B, Budge D, Bader F, Brunisholz K, Farnan R, Diakos N, Stehlik J, Drakos S. Functional and structural effects of continuous flow Left Ventricular Assist Device Unloading on the failing human heart: a prospective single-center study. *J Card Fail* 2012;18(Supplement 8):S40.

7. Drakos S, Abdullah O, Stehlik J, Diakos N, Brunisholz K, Reid B, Selzman C, Verma D, Wever-Pinzon O, Myrick C, Russel G, Alharethi R, Gilbert E, Budge D, Hsu E, Li D, Kfoury A. Diffusion tensor magnetic resonance imaging: a new tool to evaluate cardiac remodeling changes in the failing human heart. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(Supplement 4):S151-S152.
8. Drakos S, Diakos N, Kfoury A, Selzman C, Reid B, Miller D, Revelo P, Verma D, Wever-Pinzon O, Brunisholz K, Alharethi R, Myrick C, Salama M, Gilbert E, Hammond E, Stehlik J, Li D. Does prolonged continuous-flow LVAD unloading induce hypertrophy regression to the point of atrophy in the failing human heart? *J Heart Lung Transplant* 2012;31(Supplement 4):S75.
9. Nanas J, Pozios I, Terrovitis J, Ntalianis A, Diakos N, Malliaras K, Tseliou E, Katsaros L, Kapelios C, Papalois A. Ischemia induces diastolic mechanical dyssynchrony that is ameliorated by left ventricular unloading-Experimental study. *Eur J Heart Fail* 2012;11(Supplement 1):S180.
10. Terrovitis J, Kapelios C, Vakrou S, Diakos N, Katsaros L, Ntalianis A, Kaldara E, Kontoyiannis D, Charitos C, Nanas J. Comparison of the effectiveness and safety of Dabigatran Etxilate versus Acenocoumarol in patients with Left Ventricular Assist Device. *Circulation* 2011;124(Supplement 21):A14809.
11. Terrovitis J, Pozios I, Diakos N, Katsaros L, Malliaras K, Tseliou E, Michelinakis N, Vakrou S, Kapelios C, Papalois A, Ntalianis A, Nanas J. Left ventricular unloading improves dyssynchrony both during systole and diastole in an ischemia-reperfusion model. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(Supplement 13):E1054.

12. Diakos N, Pozios I, Katsaros L, Tseliou E, Bonios M, Tsamatsoulis M, Ntalianis A, Papalois A, Terrovitis J, Nanas J. Effect of afterload alterations on left ventricular diastolic function and mechanical dyssynchrony during ischemia and reperfusion; experimental study. *Eur J Heart Fail Supplements* 2011;10(S1):S220.
13. Malliaras K, Terrovitis J, Ntalianis A, Charitos E, Diakos N, Pozios I, Tseliou E, Katsaros L, Vakrou S, Nanas J. Effects of intraaortic balloon pump counterpulsation on left ventricular systolic and diastolic function in a porcine model of acute ischemic heart failure; differences between ischemia and reperfusion. *Eur Heart J* 2011;32(Abtract Supplement):780.
14. Koudoumas D, Glentis P, Tseliou E, Katsaros L, Pozios I, Diakos N, Vakrou S, Konstantakis E, Drakos S, Nanas J. Interventricular septum ischemia is critical for cardiogenic shock development during right ventricular infarction. *Eur Heart J* 2010;31(Abtract Supplement):46.
15. Diakos N, Pozios I, Bonios M, Katsaros L, Tseliou E, Repasos E, Sventzouri S, Michelinakis N, Terrovitis J, Nanas J. Afterload induced alteration in myocardial contraction and relaxation during ischemia and reperfusion: experimental study. *Eur Heart J* 2010;31(Abtract Supplement):722.
16. Tasoulis A, Dimopoulos S, Mpouchla A, Tzanis G, Kravari M, Diakos N, Katsaros L, Repasos E, Pantsios C, Nanas S. The breathing pattern and exercise capacity profile in Chronic Heart Failure patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur J Heart Fail Supplements* 2010;9(Supplement 1):s227.
17. Zotos P, Terrovitis J, Tseliou E, Diakos N, Pozios I, Tassoulis A, Vlachakis L, Chalazonitis A, Anastasiou-Nana M, Nanas J. Osteoporosis is highly prevalent

- in heart failure and is associated with its severity and prognosis. *Eur J Heart Fail Supplements* 2010;9(Supplement 1):S161.
18. Koudoumas D, Drakos S, Diakos N, Malliaras K, Tseliou E, Terrovitis J, Theodoropoulos S, Nanas S, Yacoub MH, Nanas J. Chronic mechanical circulatory support induces reverse remodeling early post implantation in end stage heart failure patients. *Eur J Heart Fail Supplements* 2010;9(Supplement 1):s245.
 19. Diakos N, Terrovitis J, Drakos S, Katsaros L, Koudoumas D, Pozios I, Tseliou E, Theodoropoulos S, Yacoub MH, Nanas J. Long term Intraaortic Balloon Pump support improves hemodynamics and reverses end organ dysfunction in patients with end stage heart failure who require cardiac surgery. *Eur J Heart Fail Supplements* 2010;9(Supplement 1):S278.
 20. Dimopoulos S, Tzanis G, Bouchla A, Tasoulis A, Manetos C, Samartzis L, Diakos N, Nanas S. Attenuated heart rate recovery is related to exercise intolerance early after left ventricular assist device implantation in CHF patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17(Supplement 2):S54.
 21. Malliaras K, Diakos N, Pozios I, Tseliou E, Koudoumas D, Katsaros L, Bonios M, Vakrou S, Konstantakis E, Terrovitis J, Nanas J. Intraaortic Balloon Pump Counterpulsation augments the benefit of reperfusion on left ventricular mechanoenergetics-Experimental study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(Supplement 10):A116.E1087.
 22. Dimopoulos S, Tzanis G, Tasoulis A, Mpouchla A, Manetos C, Diakos N, Tseliou E, Pozios I, Katsaros L, Nanas S. Reversal of respiratory muscles dysfunction and exercise capacity improvement after continuous-flow left

- ventricular assist device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(Supplement 10):A81.E766.
23. Panagiotopoulos G, Terrovitis J, Drakos S, Ntalianis A, Diakos N, Pozios I, Tseliou E, Nanas J. The effect of intravenous administration of positive inotropic agents on the diastolic function of the left ventricle. *Eur J Heart Fail Supplements* 1002;8(Supplement 2):ii749-50.
24. Tsagalou E, Alexopoulos G, Terrovitis J, Drakos S, Diakos N, Pozios H, Antypas K, Nanas J. Tolerance of levosimendan therapy in patients with acute myocardial infarction complicated with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail Supplements* 2009;8(Supplement 2):ii80.
25. Malliaras K, Terrovitis J, Pozios H, Marinakis S, Vavouris M, Diakos N, Tseliou E, Nanas J. The effect of Intraaortic Balloon Pump Counterpulsation on left ventricular mechanoenergetics, in acute heart failure. *Eur J Heart Fail Supplements* 2009;8(Supplement 2):ii60.
26. Diakos N, Drakos S, Athanasoulis TH, Pantsios C, Koudoumas D, Terrovitis J, Tseliou E, Nana MA. Chronic mechanical assistance improves sympathetic innervation of the failing heart. *Eur J Heart Fail Supplements* 2009;8(Supplement 2):ii44.
27. Repasos E, Terrovitis J, Grapsa E, Kaldara E, Katsaros F, Katsaros L, Diakos N, Tseliou E, Pozios I, Nanas J. Ultrafiltration reduces the hospitalization rate of inotrope-dependend end-stage heart failure patients. *Eur Heart J* 2009;30(Supplement 1):142.
28. Kopelia M, Tsolakis E, Tsagalou E, Vavouris E, Tseliou E, Diakos N, Xiromeritis K, Malliaras K, Pozios H, Nanas J. Minimal Electrophysiologic

effects of acute intrapericardial amiodarone infusion in pigs. Eur Heart J 2008;29(Supplement 1):635.

29. Pierakos C, Tsagalou E, Chalkias K, Karelas I, Charitos E, Bonios M, Diakos N, Tseliou E, Anastasiou-Nana M. Glucose-Insulin-Potassium solution decreases the no-reflow phenomenon in an experimental ischemia-reperfusion model. European Section Meeting of the International Society of Heart Research May 2008.

Ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια

1. Κουρτίδου Τ, Δημόπουλος Σ, Πάντσιος Χ, Γεροβασίλη Β, Μαλλιάρης Κ, Τασούλης Α, Τζανής Γ, Κράβαρη Μ, Διάκος Ν, Γεωργαντάς Α, Νανάς Σ. Αξιολόγηση με τη βοήθεια ιστικού οξυμέτρου της επίδρασης της δοβουταμίνης ή λεβοσιμεντάνης στην περιφερική μικροκυκλοφορία ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου.
9 Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Φεβρουάριος 2008
2. Διάκος Ν, Παναγιωτόπουλος Γ, Ποζιός Η, Κατσαρός Φ, Τσέλιου Ε, Τερροβίτης Ι, Δράκος Σ, Νταλιάνης Α, Μαλλιάρης Κ, Αντύπας Κ, Αναστασίου-Νανά Μ. Η επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης θετικών ινοτρόπων παραγόντων στη διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας.
1^ο Βραβείο Καλύτερης Αναρτημένης Εργασίας στο σεμινάριο Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας
3. Τσέλιου Ε, Ποζιός Η, Κοντοπίδη Β, Διάκος Ν, Τσαγάλου Ε, Αλεξόπουλος Γ, Τερροβίτης Ι, Δράκος Σ. Αιμοδυναμική επίδραση της έγχυσης Λεβοσιμεντάνης σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και

καρδιογενή καταπληξία: Σημαντική βελτίωση σε ασθενείς με υψηλές συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις

1^ο Βραβείο Καλύτερης Αναρτημένης Εργασίας στο σεμινάριο Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας

4. Ποζιός Η, Μαλλιάρης Κ, Διάκος Ν, Κουδουμάς Δ, Τσέλιου Ε, Κατσαρός Λ, Χαρίτος Ε, Τερροβίτης Ι, Μαρινάκης Σ, Βαβούρης Μ, Νανάς Ι. Η επίδραση της ενδοαορτικής αντλίας αντώθησης στη μηχανοενεργητική της αριστεράς κοιλίας, σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.

1^ο Βραβείο Καλύτερης Αναρτημένης Εργασίας στο σεμινάριο Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	5
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
I. Διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου: ορισμός-φυσιολογία.....	22
II. Διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας.....	24
A. Ορισμός.....	24
B. Παθογένεια.....	25
Γ. Εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας.....	28
III. Επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του φυσιολογικού μυοκαρδίου.....	36
A. Κανονικές μεταβολές του μεταφορτίου και διαστολική λειτουργία του φυσιολογικού μυοκαρδίου.....	37
B. Φασικές μεταβολές του μεταφορτίου και διαστολική λειτουργία του φυσιολογικού μυοκαρδίου.....	41
V. Επίδραση του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του πάσχοντος μυοκαρδίου.....	46
A. Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.....	46
B. Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.....	48
VI. Σχέση του μεταφορτίου με το συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας.....	53
A. Φυσιολογικό μυοκάρδιο.....	53
B. Πάσχον μυοκάρδιο.....	55

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. Σκοπός.....	58
II. Υλικά-Μέθοδος	
A. Συσκευές-Πειραματικές διατάξεις.....	59
B. Φαρμακευτική προθεραπεία-Πρωτόκολλο αναισθησίας.....	68
Γ. Χειρουργική Παρασκευή.....	69
Δ. Πειραματικό πρωτόκολλο.....	72
Ε. Φαρμακευτικές παρεμβάσεις.....	74
Ζ. Αιμοδυναμικές μετρήσεις.....	74
Η. Δείκτες συγχρονισμού των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας.....	79
Θ. Στατιστική Ανάλυση.....	82
III. Αποτελέσματα.....	83
A. Επίδραση της κανονικής αύξησης του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία και το συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας.....	87
B. Επίδραση της πρόωμης αύξησης (ΠΑ) του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία και το συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας.....	101
Γ. Επίδραση της καθυστερημένης αύξησης (ΚΑ) του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία και το συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας.....	114
IV. Συζήτηση.....	130
A. Επίδραση των μεταβολών του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του φυσιολογικού μυοκαρδίου.....	136

B. Επίδραση των μεταβολών του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας.....	140
Γ. Επίδραση των μεταβολών του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης.....	145
Δ. Επίδραση των μεταβολών του μεταφορτίου στο συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας.....	150
E. Κλινική Σημασία.....	152
Z. Συμπεράσματα.....	158
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	159
SUMMARY.....	162
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	165

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ: ΟΡΙΣΜΟΣ-ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Διαστολή ορίζεται ως η περίοδος του καρδιακού κύκλου κατά την οποία παρατηρείται χάλαση του καρδιακού μυός και πλήρωση των καρδιακών κοιλοτήτων με αίμα (1). Η διαστολική περίοδος της αριστεράς κοιλίας υποδιαιρείται σε τέσσερις επιμέρους φάσεις: τη φάση της ισοογκωτικής χάλασης, τη φάση της ταχείας πλήρωσης, τη φάση της διάστασης και τέλος τη φάση της κολπικής συστολής.

Ισοογκωτική χάλαση

Η φάση της ισοογκωτικής χάλασης αρχίζει με τη σύγκλιση της αορτικής βαλβίδας και ολοκληρώνεται με τη διάνοιξη της μιτροειδούς. Κατά τη συγκεκριμένη περίοδο παρατηρείται χάλαση του καρδιακού μυός με αποτέλεσμα την πτώση της πίεσης στο εσωτερικό της αριστεράς κοιλίας και τη δημιουργία κλίσης πίεσης μεταξύ αριστερού κόλπου και αριστεράς κοιλίας.

Σε κυτταρικό επίπεδο, παρατηρείται αποσύνδεση του ασβεστίου από την τροπονίνη και απομάκρυνση του ασβεστίου από το κυτταρόπλασμα. Η μεταφορά του ασβεστίου εκτός κυτταροπλάσματος επιτελείται με τέσσερις διαφορετικούς μηχανισμούς (2). Ο σημαντικότερος εξ αυτών είναι η είσοδος του ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο. Ο δίαυλος που επιτελεί αυτή τη λειτουργία είναι μία πρωτεΐνη 115 kDa που βρίσκεται στην επιφάνεια του σαρκοπλασματικού δικτύου και ονομάζεται SERCA (Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca^{+2} -ATPase). Η λειτουργία της SERCA ρυθμίζεται από μια άλλη πρωτεΐνη που ονομάζεται φωσφολαμβάνη. Όταν η φωσφολαμβάνη φωσφορυλιώνεται, αίρεται η ανασταλτική της δράση επί του

SERCA, με αποτέλεσμα το ασβέστιο να εισάγεται στο σαρκοπλασματικό δίκτυο με κατανάλωση ATP (3).

Ο δεύτερος μηχανισμός αποβολής του ασβεστίου από το κυτταρόπλασμα είναι μέσω την αντλίας $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{+2}$ που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη. Η αντλία αυτή, εισάγει 3 μόρια Na^+ από τον εξωκυττάριο χώρο στο κυτταρόπλασμα για κάθε ένα μόριο Ca^{+2} που εξάγει στον εξωκυττάριο χώρο. Η λειτουργία της αντλίας αυτής ρυθμίζεται από το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης και από την διαφορά στη συγκέντρωση των ιόντων Na^+ και Ca^{+2} εκατέρωθεν αυτής (2).

Τέλος, οι δύο άλλοι μηχανισμοί απομάκρυνσης Ca^{+2} είναι ήσσονος σημασίας και περιλαμβάνουν την αποβολή ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο μέσω της αντλίας Ca^{+2} -ATP που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη και την είσοδο ασβεστίου στα μιτοχόνδρια με μηχανισμό διευκολυνόμενης μεταφοράς. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι υπεύθυνοι για τη μεταφορά μόλις του 1% του ασβεστίου και ονομάζονται συστήματα βραδείας μεταφοράς (2).

Ταχεία πλήρωση

Η φάση της ταχείας πλήρωσης αρχίζει με τη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας και περιλαμβάνει την αρχική φάση πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας. Κατά την περίοδο αυτή, λόγω της μεγάλης διαφορικής πίεσης που έχει δημιουργηθεί μεταξύ της αριστεράς κοιλίας και του αριστερού κόλπου, η ροή του αίματος μεταξύ των δύο αυτών καρδιακών κοιλοτήτων είναι ταχεία (1).

Διάσταση

Η πλήρωση της αριστεράς κοιλίας με αίμα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της κλίσης πίεσης μεταξύ αυτής και του αριστερού κόλπου και κατ' επέκταση την

επιβράδυνση της αιματικής ροής στο μέσο περίπου της διαστολής. Η φάση αυτή ονομάζεται διάσταση (1).

Κολπική Συστολή

Τέλος, στην τελευταία φάση της διαστολικής περιόδου, παρατηρείται συστολή του αριστερού κόλπου με αποτέλεσμα την ταχεία εξώθηση αίματος εντός την αριστεράς κοιλίας. Η διαστολή ολοκληρώνεται με τη σύγκλιση της μιτροειδούς βαλβίδας (1).

II. ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

A. Ορισμός

Με τον όρο διαστολική δυσλειτουργία αναφερόμαστε σε μία κατάσταση κατά την οποία παρατηρούνται ανωμαλίες στις μηχανικές ιδιότητες της αριστεράς κοιλίας κατά τη διάρκεια της διαστολικής περιόδου. Το φυσιολογικό μυοκάρδιο, κατά τη διάρκεια της διαστολικής περιόδου, χάνει την ικανότητά του να παράγει δύναμη και να βραχύνεται και προχωράει σε μια κατάσταση χάλασης και διάτασης. Καθυστερημένη έναρξη, επιβράδυνση, παράταση ή ανεπαρκής ολοκλήρωση των ανωτέρω διεργασιών, περιγράφονται με τον όρο διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας (4).

Αξίζει να σημειωθεί ότι συχνά παρατηρείται σύγχυση μεταξύ των όρων διαστολική δυσλειτουργία και διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Με τον όρο διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια αναφερόμαστε στο κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, διατηρημένο

κλάσμα εξωθήσεως και διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας (5). Επομένως ο όρος διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρεται σε ένα κλινικό σύνδρομο, ενώ ο όρος διαστολική δυσλειτουργία περιγράφει ανώμαλες μηχανικές ιδιότητες της αριστεράς κοιλίας. Έτσι, διαστολική δυσλειτουργία μπορεί να υπάρχει όχι μόνο σε διαστολική αλλά και σε συστολική καρδιακή ανεπάρκεια.

B. Παθογένεια

Δύο είναι οι βασικές μηχανικές ιδιότητες του καρδιακού μυός που καθορίζουν την διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας. Η πρώτη αφορά στην ικανότητα του μυοκαρδίου να επιτελεί χάλαση (relaxation). Η δυνατότητά του δηλαδή να σταματάει την παραγωγή δύναμης και σταδιακά να διατείνεται. Η δεύτερη αφορά στη ικανότητά του να αυξάνει το βαθμό διάτασής του, όσο αυξάνεται η ασκούμενη σε αυτόν τάση. Με άλλα λόγια να έχει αυξημένη ελαστικότητα (elasticity) ή αλλιώς μειωμένη δυσκαμψία (stiffness). Διαταραχή ενός ή και των δύο ανωτέρω ιδιοτήτων οδηγεί σε διαστολική δυσλειτουργία. Στη συνέχεια αναλύουμε τους παράγοντες που μπορούν να επιδράσουν αρνητικά στις μηχανικές ιδιότητες του καρδιακού μυός.

Διαταραχή στη Χάλαση

Ισχαιμία: Ο ρυθμός ισοογκωτικής χάλασης εξαρτάται από το ρυθμό απομάκρυνσης του Ca^{+2} από το κυτταρόπλασμα. Όπως αναφέραμε νωρίτερα η απομάκρυνση του Ca^{+2} είτε προς το σαρκοπλασματικό δίκτυο είτε προς το κυτταρόπλασμα, γίνεται ενάντια στην κλίση συγκέντρωσης του ιόντος, με αποτέλεσμα η διαδικασία αυτή να απαιτεί την κατανάλωση ενέργειας με τη μορφή ATP. Σε καταστάσεις ισχαιμίας

παρατηρείται μειωμένη παραγωγή ATP γεγονός που επηρεάζει τη μεταφορά του ασβεστίου και κατ' επέκταση επιβραδύνει τη μυοκαρδιακή χάλαση (5, 6).

Διαταραχή στη ροή Ca^{+2} : Διαταραχή στη λειτουργία των διαύλων SERCA του σαρκοπλασματικού δικτύου ή της αντλίας Na^+/Ca^{+2} της κυτταρικής μεμβράνης έχει ως αποτέλεσμα την καθυστερημένη ή ανεπαρκή αποβολή ασβεστίου από το κυτταρόπλασμα με αποτέλεσμα την επιβράδυνση της χάλασης. Διαταραχή στη χάλαση μπορεί να προκληθεί και από διαταραχή στη φωσφορυλίωση της φωσφολαμβάνης, της ρυθμιστικής πρωτεΐνης του SERCA (5-7).

Αυξημένο φορτίο (μεταφορτίο ή προφορτίο): Η μηχανισμοί με τους οποίους το αυξημένο φορτίο επιδρά στην μυοκαρδιακή χάλαση αναλύονται λεπτομερώς σε επόμενο κεφάλαιο. Συνοπτικά, η μυοκαρδιακή χάλαση ακολουθεί μια διφασική απάντηση στο αυξημένο μεταφορτίο (8). Μικρή αύξηση του μεταφορτίου μπορεί να οδηγήσει σε επιτάχυνση της χάλασης και επομένως σε βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας. Αυτό συμβαίνει διότι αύξηση του φορτίου οδηγεί σε συσσώρευση αυξημένης ποσότητας Ca^{+2} στο κυτταρόπλασμα στο τέλος της συστολής με αποτέλεσμα και ο ρυθμός απομάκρυνσής του να είναι μεγαλύτερος. Επιπλέον λόγω αυξημένου φορτίου, το μήκος του καρδιακού μυός είναι μεγαλύτερο στο τέλος της συστολής γεγονός που οδηγεί σε ταχύτερο ρυθμό χάλασης. Όταν ωστόσο το φορτίο υπερβεί ένα συγκεκριμένο όριο, ο ρυθμός μυοκαρδιακής χάλασης επιβραδύνεται και η διαστολική λειτουργία επιδεινώνεται (9, 10).

Ασυγχρονία των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας: Η χρονική διαφορά στην επιμήκυνση μεταξύ των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας ορίζεται ως *διαστολική ασυγχρονία*. Η εμφάνιση διαστολικής ασυγχρονίας σε καταστάσεις όπως η

μυοκαρδιακή ισχαιμία, επιδρά αρνητικά στη χάλαση και την πρόιμη πλήρωση της αριστεράς κοιλίας (5, 11).

Αυξημένη Δυσκαμψία της Αριστεράς Κοιλίας

Δυσκαμψία της αριστεράς κοιλίας ορίζεται ως η μεταβολή της ενδοκοιλοτικής πίεσης που λαμβάνει χώρα για συγκεκριμένη μεταβολή του ενδοκοιλοτικού όγκου (dP/dV) (12). Αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστεράς κοιλίας χωρίς παράλληλη μεταβολή του τελοδιαστολικού όγκου, είναι αποτέλεσμα της αυξημένης δυσκαμψία της αριστεράς κοιλίας. Η δυσκαμψία της αριστεράς κοιλίας εξαρτάται από τα δομικά/γεωμετρικά της χαρακτηριστικά, από τη δυσκαμψία του καρδιακού μυός και από την εξωκυττάρια ουσία. Γίνεται επομένως αντιληπτό ότι δυσκαμψία της αριστεράς κοιλίας και δυσκαμψία του καρδιακού μυός αποτελούν δύο διαφορετικές αλλά αλληλένδετες έννοιες. Ενώ ο όρος δυσκαμψία της αριστεράς κοιλίας αναφέρεται σε ένα χαρακτηριστικό της καρδιακής κοιλότητας ως σύνολο, ο όρος δυσκαμψία του καρδιακού μυός αναφέρεται σε ένα ενδογενές χαρακτηριστικό του κύριου δομικού συστατικού της καρδιακής κοιλότητας, που είναι ο καρδιακός μυς (5, 12, 13). Ως διαστολική δυσκαμψία του καρδιακού μυός ορίζεται η μεταβολή στη διάταση (ϵ) του μυός που προκαλείται από συγκεκριμένη μεταβολή της ασκούμενης τάσης (σ) (13).

$$d\sigma / d\epsilon$$

Μυοκαρδιακή υπερτροφία, ίνωση, άτακτη κατανομή των μυοϊνιδίων και αναδιαμόρφωση του κυτταροσκελετού αποτελούν παράγοντες που αυξάνουν την μυοκαρδιακή δυσκαμψία (5, 14). Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι σύμφωνα με πειραματικές μελέτες, μεταβολές στις ελαστικές ιδιότητες της αριστεράς κοιλίας

έχουν συσχετιστεί με αλλαγές στην έκφραση και την κατανομή της τιτίνης, μιας πρωτεΐνης του κυτταροσκελετού (15).

Γ. Εκτίμηση της Διαστολικής Λειτουργίας

Η αξιολόγηση της διαστολικής λειτουργίας μπορεί να επιτευχθεί τόσο με χρήση επεμβατικών όσο και αναίμακτων μεθόδων. Οι επεμβατικές αποτελούν τις μεθόδους εκλογής για τη διάγνωση της διαστολικής δυσλειτουργίας λόγω της ακρίβειας και της αμεσότητας των μετρήσεων. Η δυσκολία στην εφαρμογή τους ωστόσο, έχει περιορίσει τη χρήση τους σε πειραματικό επίπεδο. Αντίθετα, η εύκολη και ταχεία εφαρμογή των αναίμακτων μεθόδων στην αξιολόγηση της διαστολικής λειτουργίας, έχει συμβάλει στην καθιέρωσή τους στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.

Επεμβατικές μέθοδοι εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας

Εκτίμηση της ισοογκωτικής χάλασης

Ο πιο σημαντικός δείκτης αξιολόγησης της ισοογκωτικής χάλασης της αριστεράς κοιλίας είναι η χρονική σταθερά ελάττωσης της ισοογκωτικής πίεσης, *ταυ* (συμβολίζεται ως τ). Ο δείκτης *ταυ* χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1976 από τον Weiss προκειμένου να περιγράψει την ισοογκωτική χάλαση της αριστεράς κοιλίας (16). Σύμφωνα με τον Weiss, πτώση πίεσης της αριστεράς κοιλίας ακολουθεί ένα μονοεκθετικό μοντέλο που μπορεί να περιγραφεί από την παρακάτω εξίσωση:

$$P=Ae^{-at}$$

Όπου P =πίεση, A =πίεση της αριστεράς κοιλίας κατά τη στιγμή του μέγιστου αρνητικού dP/dt , e =η βάση του λογαρίθμου, a =η κλίση της σχέσης πίεσης-χρόνου, t =χρόνος. Ο Weiss όρισε τον δείκτη τ ως το αρνητικό αντίστροφο της κλίσης πίεσης-χρόνου:

$$\tau = -1/a$$

Το μειονέκτημα του ανωτέρω μοντέλου είναι ότι θεωρεί την πίεση στην αριστερά κοιλία στο τέλος της ισοογκωτικής χάλασης ίση με το μηδέν. Στην πραγματικότητα όμως η πίεση μπορεί να λάβει και αρνητικές τιμές. Έτσι, ένα νέο μοντέλο προτάθηκε για την περιγραφή της πτώσης της ενδοκοιλοτικής πίεσης:

$$P = Ae^{-at} + P_b$$

Όπου P_b =μη μηδενική ασυμπτωτική πίεση (17).

Τέλος, το 1995 ο Matsubara πρότεινε ότι η πτώσης πίεσης στην αριστερά κοιλία δεν ακολουθεί μονοεκθετικό μοντέλο αλλά λογαριθμικό και επομένως ο δείκτης τ πρέπει να υπολογίζεται από την παρακάτω εξίσωση:

$$P = A/(1 + e^{t/\tau}) + P_b$$

Όπου P =πίεση, A =πίεση της αριστεράς κοιλίας κατά τη στιγμή του μέγιστου αρνητικού dP/dt , e =η βάση του λογαρίθμου, t =χρόνος, τ = η χρονική σταθερά ελάττωσης της ισοογκωτικής πίεσης (17).

Ανεξαρτήτως της εξίσωσης που θα χρησιμοποιηθεί, για τον υπολογισμό του δείκτη τ απαιτείται καθετηριασμός της αριστεράς κοιλίας με καθετήρα μέτρησης πίεσης. Σε μια φυσιολογική καρδιά ο τ κυμαίνεται μεταξύ 40 και 60 msec.

Εκτίμηση της διαστολικής πλήρωσης

Εκτίμηση της διαστολικής πλήρωσης μπορεί να επιτευχθεί με χρήση αγγειογραφίας είτε με χρήση καθετήρα αγωγιμότητας (conductance catheter) οποίος επιτρέπει την καταγραφή της πίεσης της αριστεράς κοιλίας με ταυτόχρονο υπολογισμό του όγκου. Διάφοροι δείκτες έχουν προταθεί για την αξιολόγηση της διαστολικής πλήρωσης μεταξύ των οποίων ο στιγμιαίος ρυθμός πλήρωσης, το χρονικό διάστημα από το τέλος της συστολής μέχρι τη χρονική στιγμή που επιτυγχάνεται ο μέγιστος ρυθμός πλήρωσης καθώς και η επιτάχυνση και επιβράδυνση της πρώιμης διαστολικής πλήρωσης. Ωστόσο, ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης είναι ο λόγος του μέγιστου ρυθμού διαστολικής πλήρωσης κατά το πρώτο μισό της διαστολής δια το μέγιστο ρυθμό διαστολικής πλήρωσης κατά το δεύτερο μισό της διαστολής (18).

Εκτίμηση των παθητικών ελαστικών ιδιοτήτων

Η εκτίμηση των παθητικών ελαστικών ιδιοτήτων περιλαμβάνει τον υπολογισμό της *δυσκαμψίας της αριστεράς κοιλίας (left ventricular stiffness)* και της *δυσκαμψίας του καρδιακού μυός (myocardial stiffness)*.

Η δυσκαμψία της αριστεράς κοιλίας υπολογίζεται από τη γραφική παράσταση της τελοδιαστολικής πίεσης σε σχέση με τον τελοδιαστολικό όγκο της αριστεράς κοιλίας. Μεταβολή του τελοδιαστολικού όγκου της αριστεράς κοιλίας (πχ με προοδευτικό αποκλεισμό της κάτω κοίλης φλέβας) οδηγεί σε μεταβολή της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστεράς κοιλίας και η γραφικής παράστασης της σχέσης των δύο αυτών μεγεθών είναι μια καμπύλη γραμμή. Η κλίση της καμπύλης αυτής ονομάζεται σταθερά *δυσκαμψίας* και αποτελεί το δείκτη *δυσκαμψίας* της

αριστεράς κοιλίας. Για τον υπολογισμό της σταθεράς δυσκαμψίας χρησιμοποιείται η παρακάτω εξίσωση:

$$P=ae^{\beta V}+C$$

Όπου P=πίεση, α=σημείο τομής του άξονα χ, e=η βάση του λογαρίθμου, β=η σταθερά δυσκαμψίας, V=ο όγκος, C=η ασυμπτωτική πίεση. Οι φυσιολογικές τιμές της σταθεράς δυσκαμψίας κυμαίνονται μεταξύ 0,01 και 0,09 ml⁻¹ (19).

Η δυσκαμψία του καρδιακού μυός υπολογίζεται από την κλίση της καμπύλη τάσης-διάτασης (stress-strain) στο μέσο επίπεδο του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας (σταθερά δυσκαμψίας του μυοκαρδιακού τοιχώματος).

Ως τάση ορίζεται η ασκούμενη δύναμη ανά μονάδα επιφάνειας μυοκαρδιακού ιστού. Ως διάταση ορίζεται σχετική μεταβολή του μήκους του καρδιακού μυός. Δύο ορισμοί της διάτασης χρησιμοποιούνται στη φυσιολογία. Ο κατά Lagrangian ορίζει ότι η διάταση περιγράφεται από την παρακάτω εξίσωση:

$$\varepsilon_L=(L-L_0)/L_0$$

Ο φυσική διάταση αντίθετα ορίζεται από την ακόλουθη εξίσωση:

$$\varepsilon_N=\ln(L/L_0)$$

όπου L=το μήκος μετά από άσκηση τάσης και L₀=το μήκος όταν η ασκούμενη τάση ισούται με μηδέν. Το μοντέλο κατά Lagrangian χρησιμοποιείται κυρίως σε αντικείμενα που έχουν χαρακτηριστικά μετάλλου και υπόκεινται σε μικρή παραμόρφωση κατά την εφαρμογή τάσης. Αντίθετα το φυσικό μοντέλο χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις μεγάλων παραμορφώσεων όπως στην περίπτωση του καρδιακού μυός και άλλων ιστών.

Η εξίσωση που περιγράφει καλύτερα τη σχέση τάσης-διάτασης και από την οποία υπολογίζεται η σταθερά δυσκαμψίας του καρδιακού μυός είναι η ακόλουθη:

$$\sigma = a e^{\beta \epsilon} + C$$

Όπου σ = τοιχωματική τάση, a = σημείο τομής του άξονα χ , e =η βάση του λογαρίθμου, β =η σταθερά δυσκαμψίας του μυοκαρδιακού τοιχώματος, ϵ =η διάταση, C =η ασυμπτωτική πίεση. Περιορισμός της παραπάνω μεθόδου υπολογισμού της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας είναι ότι απαιτεί τον καθορισμό ενός υποθετικού γεωμετρικού μοντέλου (σφαιρικό ή ελλειψοειδές) της αριστεράς κοιλίας βάση του οποίου θα υπολογιστεί η τοιχωματική τάση. Σύμφωνα ωστόσο με τη μελέτη του Mirsky (13), η σχέση τάσης-διάτασης δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα από το γεωμετρικό μοντέλο που θα επιλεγεί για τον υπολογισμό της τάσης.

Μη Επεμβατικές μέθοδοι εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας

Doppler Υπερηχογραφία

Η Υπερηχογραφία Doppler αποτελεί μια μη επεμβατική και αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας, γεγονός που την έχει καθιερώσει ως μέθοδο εκλογής στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Τρεις είναι οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της διαστολικής λειτουργίας: η μορφολογία-ταχύτητα της διαμυτροειδικής ροής αίματος, η μορφολογία της αιματικής ροής στις πνευμονικές φλέβες, η ταχύτητα κίνησης του μυοκαρδιακού ιστού κατά τη διαστολή (4).

Η ταχύτητα της διαμυτροειδικής ροής χαρακτηρίζεται από δύο επάρματα. Το πρώτο έπαρμα (E) αντιστοιχεί στη ροή αίματος από τον αριστερό κόλπο προς την

αριστερά κοιλία κατά τη διάρκεια της πρώιμης φάσης πλήρωσης. Το δεύτερο έπαρμα (A) δημιουργείται στο τέλος της διαστολής και αντιστοιχεί στην ροή αίματος προς την αριστερά κοιλία εξαιτίας της κολπικής συστολής. Ο χρόνος ισοογκωτικής χάλασης (IVRT) αντιστοιχεί στο χρονικό διάστημα από το κλείσιμο της αορτικής βαλβίδας μέχρι το άνοιγμα της μιτροειδούς. Είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης για τη διάγνωση διαταραχής στη μυοκαρδιακή χάλαση καθώς είναι ο πρώτος δείκτης που επηρεάζεται (4).

Η *ταχύτητα ροής αίματος στις πνευμονικές φλέβες* αποτελεί μια συμπληρωματική διαγνωστική δοκιμασία για την αξιολόγηση της διαστολικής λειτουργίας. Αποτελείται από δύο θετικά επάρματα και ένα αρνητικό. Το πρώτο θετικό έπαρμα (PVs) δημιουργείται από τη ροή αίματος στις πνευμονικές φλέβες κατά τη διάρκεια της συστολής. Το δεύτερο θετικό έπαρμα (PVd) δημιουργείται από τη ροή αίματος στις πνευμονικές φλέβες κατά τη φάση της διαστολής. Τέλος, το αρνητικό έπαρμα (PVa) αντιστοιχεί στη ροή στις πνευμονικής φλέβες κατά τη φάση της κολπικής συστολής (4).

Η *ταχύτητα κίνησης του μυοκαρδιακού ιστού* αποτελεί την πιο αξιόπιστη μέθοδο από τις τρεις για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας καθώς είναι ανεξάρτητη από το προφορτίο της αριστεράς κοιλίας. Χαρακτηρίζεται από τρία επάρματα: το πρώτο (Sm) αντιστοιχεί στην ταχύτητα κίνησης του μυοκαρδίου κατά τη φάση της συστολής, το δεύτερο (Em) αντιστοιχεί στην ταχύτητα κίνησης του μυοκαρδίου κατά τη φάση της πρώιμης πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας και το τρίτο (Am) στην ταχύτητα κίνησης του μυοκαρδίου κατά τη φάση της κολπικής συστολής (4).

Στο *φυσιολογικό μυοκάρδιο*, το μεγαλύτερο μέρος της πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας συμβαίνει νωρίς κατά τη φάση της διαστολής με αποτέλεσμα το

κύμα E της διαμυροειδικής ροής να είναι μεγαλύτερο από το κύμα A και το κύμα Em να είναι μεγαλύτερο από το κύμα Am. Τέλος το κύμα PVs είναι μεγαλύτερο από το κύμα PVd και ο IVRT κυμαίνεται μεταξύ 60 και 90 msec (4).

Το πρώτο στάδιο διαταραχής της διαστολικής λειτουργίας ονομάζεται *παρατεταμένη χάλαση*. Στο στάδιο αυτό, η διαταραχή στην πρόιμη φάση πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας αντιρροπείται με αύξηση της κοιλιακής συστολής. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το κύμα E να είναι μικρότερο από το κύμα A ($E/A < 1$) και το κύμα Em να είναι μικρότερο από το κύμα Am. Τέλος, ο IVRT είναι παρατεταμένος (4).

Η προοδευτική επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας και της αριστεράς κοιλίας, οδηγεί σε αύξηση της πίεσης στον αριστερό κόλπο, γεγονός που οδηγεί στην αύξηση της πρόιμη πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας παρά τη μείωση της ενδοτικότητάς της. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παράδοξη αύξηση του κύματος E έναντι του κύματος A ($E/A > 1$), με αποτέλεσμα η μορφολογία των ταχυτήτων της διαμυροειδικής ροής να μοιάζει με φυσιολογική. Η μορφολογία αυτή ονομάζεται *ψευδοφυσιολογική*. Σε αντίθεση ωστόσο με τη φυσιολογική διαστολική λειτουργία, παρατηρείται παράταση του χρόνου επιβράδυνσης του κύματος E, αντιστροφή της μορφολογίας των κυμάτων στις πνευμονικές φλέβες ($PVs < PVd$) και εξίσωση των κυμάτων Em και Am (4).

Στο τελευταίο στάδιο διαστολικής δυσλειτουργίας, παρατηρείται σοβαρή μείωση της ενδοτικότητας της αριστεράς κοιλίας, με αποτέλεσμα η πίεση στο αριστερό κόλπο να είναι ιδιαίτερα αυξημένη και η ταχύτητα πρόιμης πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας να είναι πολύ μεγαλύτερη από την ταχύτητα πλήρωσης κατά τη φάση της κοιλιακής συστολής ($E/A \gg 1$). Παράλληλα, η PVd είναι μεγαλύτερη από την PVs, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται μείωση του ύψους και εξίσωση των κυμάτων

E_m και A_m. Το στάδιο αυτό της διαστολικής δυσλειτουργίας ονομάζεται *περιοριστική φυσιολογία* (4).

Μαγνητική Τομογραφία

Παρά το γεγονός ότι η Doppler υπερηχογραφία αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας στην κλινική πράξη, η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR) κερδίζει συνεχώς έδαφος στον τομέα αυτό και μπορεί πλέον να χρησιμοποιηθεί τουλάχιστον συμπληρωματικά της υπερηχογραφίας. Το πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι παρέχει πληροφορίες τόσο για τη δομή όσο και για τη λειτουργία του μυοκαρδίου, κάτι στο οποίο υστερούν μέθοδοι όπως το σπινθηρογράφημα αντίθεσης (20).

Διάφοροι δείκτες έχουν προταθεί για την αξιολόγηση της διαστολικής λειτουργίας με χρήση CMR. Μία κατηγορία δεικτών υπολογίζεται με βάση την μέτρηση του όγκου της αριστεράς κοιλίας και περιλαμβάνει το μέγιστο ρυθμό πρώιμης και όψιμης πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας καθώς και το χρονικό διάστημα μέχρι την μέγιστη πρώιμη πλήρωση (21). Άλλη κατηγορία δεικτών περιλαμβάνει τη μέτρηση των ταχυτήτων διαμυτροειδικής ροής όπως ακριβώς και στην περίπτωση της Doppler υπερηχογραφίας. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει μέτριο συσχετισμό μεταξύ των ταχυτήτων διαμυτροειδικής ροής που υπολογίστηκαν με Doppler υπερηχογραφία και αυτών που υπολογίστηκαν με CMR (22, 23)

Η grid tagging CMR είναι μια νέα τεχνική που επιτρέπει τη μελέτη της «αποσυστροφής» (untwisting) της αριστεράς κοιλίας κατά τη διάρκεια της διαστολής. Η μέτρηση του untwisting μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης ρυθμού και ολοκλήρωσης της μυοκαρδιακής χάλασης (18, 20). Τέλος η velocity-encoded CMR

έχει χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της τμηματικής διαστολικής λειτουργίας κατά παρόμοιο τρόπο με το ιστικό Doppler (24, 25).

Ραδιοϊσοτοπική Αγγειογραφία

Η χρήση της ραδιοϊσοτοπικής αγγειογραφίας για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας παραμένει περιορισμένη. Με χρήση αυτής της τεχνικής μπορεί να μελετηθεί η διάρκεια της ισοογκωτικής χάλασης, η συμβολή της ταχείας αρχικής φάσης πλήρωσης στο σύνολο της πλήρωσης καθώς και η τοπική ανομοιογένεια στη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας (26).

ΙΙΙ. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ ΜΕΤΑΦΟΡΤΙΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή θα μελετηθεί και θα περιγραφεί η επίδραση δύο διαφορετικών μορφών αυξημένου μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας. Η πρώτη μορφή αφορά στην *κανονική μεταβολή* του μεταφορτίου. Ως κανονική μεταβολή, ορίζεται η αύξηση του μεταφορτίου καθόλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Αντίθετα ως *μη κανονική* ή αλλιώς ως *φασική μεταβολή* ορίζεται η αύξηση του μεταφορτίου κατά τη διάρκεια συγκεκριμένης φάσης του καρδιακού κύκλου.

A. Κανονικές μεταβολές του μεταφορτίου και διαστολική λειτουργία του φυσιολογικού μυοκαρδίου

Η πρώτη ένδειξη ότι το αυξημένο μεταφορτίο μπορεί να επηρεάσει τη διαστολική λειτουργία του φυσιολογικού μυοκαρδίου, προέκυψε από μία μελέτη του Noble σε κύνες το 1968 (27). Στη μελέτη αυτή, στιγμιαίος αποκλεισμός της αορτής στο τελευταίο 1/3 της εξώθησης, είχε ως αποτέλεσμα την απότομη πτώση πίεσης στο εσωτερικό της αριστεράς κοιλίας. Ο Noble, θεωρώντας ότι η αορτή λειτουργεί ως μία πηγή παροχής πίεσης προς την κοιλία, ερμήνευσε το εύρημα της πτώσης της ενδοκοιλοτικής πίεσης, ως αποτέλεσμα του διαχωρισμού της αριστεράς κοιλίας από την αορτή. Μελέτες που θα ακολουθήσουν θα δείξουν ότι αντίθετα με την αρχική ερμηνεία του φαινομένου, η πτώση της ενδοκοιλοτικής πίεσης οφείλεται στην επαγόμενη από τον αορτικό αποκλεισμό αύξηση του μεταφορτίου, η οποία οδηγεί σε πρόωμη έναρξη της χάλασης των μυοκαρδιακών ινών.

Οι πρώτες μελέτες της επίδρασης του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου πραγματοποιήθηκαν, *ex vivo*, σε παρασκευάσματα θηλοειδούς μυός. Οι Parmley και Sonnenblick μελετώντας θηλοειδή μυ γαλής, παρατήρησαν ότι προοδευτική αύξηση του μεταφορτίου είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του μέγιστου ρυθμού πτώσης της ισομετρικής τάσης του μυός ($-dT/dt_{max}$) (28). Το μειονέκτημα αυτής της μελέτης ήταν ότι ο μέγιστος ρυθμός πτώσης της ισομετρικής τάσης δεν μετρήθηκε κατά τη χρονική στιγμή που η μυοκαρδιακή ίνα βρισκόταν στο τελοσυστολικό της μήκος αλλά τη χρονική στιγμή κατά την οποία η μυοκαρδιακή ίνα είχε διαταθεί στο αρχικό της μήκος. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη φυσιολογική καρδιά *in situ*, στην οποία ο μέγιστος ρυθμός πτώσης της ενδοκοιλοτικής πίεσης παρατηρείται στο τέλος της συστολής. Σε μια προσπάθεια να αναπαραστήσουν *ex*

νίνο τις φυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου, οι Tamiya και συν χρησιμοποίησαν μια διάταξη που επιτρέπει την καταγραφή του $-dT/dt_{max}$ τη χρονική στιγμή που ο θηλοειδής μυς βρίσκεται στο τελοσυστολικό του μήκος (29). Προοδευτική αύξηση του μεταφορτίου οδήγησε σε ανάλογη αύξηση του $-dT/dt_{max}$ υποδηλώνοντας μια γραμμική σχέση μεταξύ της αύξησης του μεταφορτίου και του ρυθμού μυοκαρδιακής χάλασης. Επιπλέον, μείωση της συσταλτικότητας του θηλοειδούς μυός είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη ανταπόκριση στις μεταβολές του μεταφορτίου όπως αυτή καταγράφηκε με μικρότερη αύξηση του $-dT/dt_{max}$ (29).

Η πιο ολοκληρωμένη μελέτη της επίδρασης του μεταφορτίου στην *ex vivo* διαστολική λειτουργία του θηλοειδούς μυός πραγματοποιήθηκε από τους Brutsaert και συν οι οποίοι μελέτησαν το φαινόμενο στο θηλοειδή μυ του βατράχου καθώς και διαφόρων θηλαστικών (γαλής, επίμυος, κόνικλος, χοίρου) (30). Ο πειραματικός σχεδιασμός περιελάμβανε δύο σειρές πειραμάτων. Στην πρώτη σειρά πειραμάτων μελετήθηκε η επίδραση προοδευτικά αυξανόμενου μεταφορτίου στο ρυθμό της ισομετρικής χάλασης του θηλοειδούς μυός των πειραματόζωων. Ο μυς των θηλαστικών αποδείχτηκε πιο ευάλωτος στις μεταβολές του μεταφορτίου, παρουσιάζοντας προοδευτική αύξηση του ρυθμού χάλασης για αυξανόμενες τιμές του μεταφορτίου. Αντίθετα ο μυς του βατράχου παρέμεινε σχετικά ανεπηρέαστος από τις μεταβολές του μεταφορτίου. Η διαφορά μεταξύ του μυός του βατράχου και αυτού των θηλαστικών έγκειται στο γεγονός ότι ο μυς του βατράχου έχει λιγότερο αναπτυγμένο σαρκοπλασματικό δίκτυο. Κατ' επέκταση η διακίνηση του ασβεστίου κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου πραγματοποιείται κυρίως διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Οι παραπάνω παρατηρήσεις οδήγησαν τους Brutsaert και συν να προτείνουν ένα μοντέλο ελέγχου της διαστολικής λειτουργίας του φυσιολογικού μυός. Σύμφωνα με το συγκεκριμένο μοντέλο, δύο παράγοντες καθορίζουν τη

διαστολική λειτουργία: το ασκούμενο φορτίο και ο ρυθμός απεμπλοκής των ινιδίων ακτίνης-μυοσίνης ο οποίος εξαρτάται κυρίως από το ρυθμό απομάκρυνσης του Ca^{+2} από το κυτταρόπλασμα (31). Οι δύο αυτοί παράγοντες μάλιστα διαπλέκονται έτσι ώστε για να μεταβάλει το αυξημένο μεταφορτίο τη διαστολική λειτουργία θα πρέπει το σύστημα απομάκρυνσης του Ca^{+2} να είναι λειτουργικό. Το ατελώς ανεπτυγμένο σύστημα κυτταρικής απομάκρυνσης ασβεστίου του βατράχου είναι άλλωστε και ο λόγος που το αυξημένο μεταφορτίο δεν επηρέασε τη διαστολική λειτουργία. Στη δεύτερη σειρά πειραμάτων, ασκήθηκε συγκεκριμένου μεγέθους μεταφορτίο σε διαφορετικές χρονικές φάσεις της ιστονικής συστολής και μελετήθηκε η επίδραση των φασικών αυτών μεταβολών στη διάρκεια της ισομετρικής χάλασης. Τα δεδομένα της δεύτερης σειράς πειραμάτων θα αναλυθούν στο επόμενο κεφάλαιο της παρούσας διατριβής (φασικές μεταβολές του μεταφορτίου).

Επιπλέον της χρήσης του θηλοειδούς μυός ως πειραματικό μοντέλο μελέτης της σχέσης μεταφορτίου-διαστολικής λειτουργίας, η επίδραση του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του φυσιολογικού μυοκαρδίου έχει μελετηθεί *ex vivo* και σε ανέπαφα παρασκευάσματα καρδιάς με χρήση της τεχνικής Langendorff. Οι Weiss και συν, χρησιμοποιώντας απομονωμένες καρδιές κυνών, έδειξαν ότι το αυξημένο μεταφορτίο αυξάνει το μέγιστο ρυθμό πτώσης της ενδοκοιλιακής πίεσης ($-dP/dt_{max}$) χωρίς ωστόσο να επηρεάζει τη διάρκεια της ισοογκωτικής χάλασης. Η πρωτοδιαστολή δηλαδή επιτελείται με ταχύτερο ρυθμό, χωρίς ωστόσο να παρατηρείται παράταση της ισοογκωτικής χάλασης (16).

Η χρήση τόσο του θηλοειδούς μυός όσο και της ανέπαφης απομονωμένης καρδιάς ως μοντέλων μελέτης της διαστολικής λειτουργίας παρείχε μόνο έμμεσα συμπεράσματα σχετικά με το ρόλο του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του φυσιολογικού καρδιακού μυός *in situ*. *In vivo* μελέτες που ακολούθησαν, οδήγησαν

σε περαιτέρω διερεύνηση του φαινομένου. Συγκεκριμένα, οι Gaasch και συν, μελέτησαν την επίδραση τόσο της παρατεταμένης αύξησης του μεταφορτίου όσο της αύξησης του μεταφορτίου κατά τη διάρκεια ενός μόνο καρδιακού κύκλου (32). Μικρές αυξήσεις του μεταφορτίου δεν επηρέασαν τη διάρκεια της ισοογκωτικής χάλασης, εύρημα συμβατό με τις προηγούμενες *ex vivo* μελέτες (16). Μεγαλύτερες ωστόσο αυξήσεις οδήγησαν σε επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας η οποία εκδηλώθηκε με παράταση της ισοογκωτικής χάλασης (αύξηση δείκτη tau). Μείωση του μεταφορτίου, αντίθετα, οδήγησε σε βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας (μείωση της σταθεράς ισοογκωτικής χάλασης, tau). Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα σε *in vivo* μελέτη σε κύνες κατά την οποία εξετάστηκε η επίδραση προοδευτικά αυξανόμενου μεταφορτίου στη μεταβολή της σταθεράς ισοογκωτικής χάλασης tau. Μικρές αυξήσεις του μεταφορτίου οδήγησαν σε μείωση του tau. Αντίθετα μεγαλύτερες αυξήσεις οδήγησαν σε παράταση του tau (33). Επομένως, ισοογκωτική χάλαση του φυσιολογικού μυοκαρδίου ακολουθεί μια διφασική απάντηση στις αυξήσεις του μεταφορτίου. Μικρές αυξήσεις του μεταφορτίου βραχύνουν τη διάρκεια της ισοογκωτικής χάλασης, ενώ μεγάλες αυξήσεις παρατείνουν τη διάρκεια της ισοογκωτικής χάλασης, επιδεινώνοντας τη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας (8, 9, 33).

Τέλος, η διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας δεν καθορίζεται μόνο από τη διάρκεια της ισοογκωτικής χάλασης αλλά και από τη δυσκαμψία του καρδιακού μυός, όπως αυτή ορίζεται από την προς τα άνω μετατόπιση της καμπύλης τελοδιαστολικής πίεσης-όγκου της αριστεράς κοιλίας (αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστεράς κοιλίας για σταθερό τελοδιαστολικό όγκο). Η σχέση μεταφορτίου-μυοκαρδιακής δυσκαμψίας μελετήθηκε σε κόνικλες στους οποίους πραγματοποιήθηκε ποικίλου μεγέθους αποκλεισμός της ανιούσας αορτής για ένα

μόνο καρδιακό κύκλο. Αυξήσεις μεταφορτίου μεγέθους 10mmHg δεν μετέβαλαν την καμπύλη τελοδιαστολικής πίεσης-όγκου. Αντίθετα, αυξήσεις του μεταφορτίου μεγέθους 30-60mmHg προκάλεσαν προς τα άνω μετατόπιση της καμπύλης (8).

B. Φασικές μεταβολές του μεταφορτίου και διαστολική λειτουργία του φυσιολογικού μυοκαρδίου

Ως φασική μεταβολή (φασική αύξηση ή φασική μείωση) του μεταφορτίου ορίζεται κάθε μεταβολή του μεταφορτίου (αύξηση ή μείωση) η οποία λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια συγκεκριμένης φάσης του καρδιακού κύκλου. Αντικείμενο της παρούσας μελέτης είναι οι φασικές αυξήσεις του μεταφορτίου κατά τη διάρκεια της συστολικής φάσης του καρδιακού κύκλου και πως αυτές επηρεάζουν τη διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου.

Αποτελεί δεδομένο ότι η κυματομορφή της ενδοκοιλιακής πίεσης της αριστεράς κοιλίας αποτελεί ένα δείκτη κανονικής μορφολογίας μεταβολής του μεταφορτίου κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Η κυματομορφή αυτή είναι ημιτονοειδής και αποτελείται από τις παρακάτω φάσεις: προοδευτική αύξηση της πίεσης κατά τη διάρκεια της ισοογκωτικής συστολής (ανιόν σκέλος), μέγιστη τιμή πίεσης κατά τη χρονική στιγμή διάνοιξης της αορτικής βαλβίδας, plateau πίεσης στην αρχή της εξώθησης, προοδευτική μείωση της πίεσης στο μέσο και στο τέλος της εξώθησης (αρχή κατιόντος σκέλους) και τέλος πτώσης της πίεσης κατά τη διάρκεια της διαστολής. Σε περιπτώσεις φασικής αύξησης του μεταφορτίου, εφαρμόζεται αυξημένου μεγέθους μεταφορτίο αποκλειστικά σε κάποια μεμονωμένη φάση της συστολής, με αποτέλεσμα τη μεταβολής της μορφολογίας της καμπύλης πίεσης της αριστεράς έτσι ώστε η μέγιστη πίεση να αντιστοιχεί στη συγκεκριμένη χρονική

στιγμή της αύξησης του μεταφορτίου και όχι στο τέλος της ισοογκωτικής συστολής όπως θα συνέβαινε υπό κανονικές συνθήκες. Παραδείγματα κυματομορφών πίεσης της αριστεράς κοιλίας κατά τη διάρκεια φασικών αυξήσεων του μεταφορτίου παρουσιάζονται σε διάφορες επιστημονικές μελέτες όπως αυτή των Gillebert και συν (34).

Στην κλινική πράξη, φασικές μεταβολές του μεταφορτίου οφείλονται σε διαταραχή στην αλληλεπίδραση μεταξύ αριστεράς κοιλίας και αορτής κατά τη φάση της συστολής. Συγκεκριμένα, μείωση της ευενδοτότητας της αορτής έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ανώμαλων ανακλάσεων του εξωθούμενου αίματος από την αριστερά κοιλία (35, 36). Τα ανακλώμενα κύματα οδηγούν σε αυξήσεις του μεταφορτίου σε μεμονωμένες φάσεις του καρδιακού κύκλου. Παραδείγματα ανώμαλων κυμάτων ανάκλασης που οδηγούν σε φασικές μεταβολές του μεταφορτίου έχουν παρατηρηθεί σε φυσιολογικές καταστάσεις όπως γήρας και άσκηση (37), σε παθολογικές καταστάσεις όπως υπέρταση, περιφερική αγγειακή νόσο, υπερτροφία αριστεράς κοιλίας (38) καθώς και μετά από φαρμακευτικές παρεμβάσεις με χρήση αντιυπερτασικών ή αντιστηθαγγικών φαρμάκων (39). Τέλος, στην εποχή της μηχανικής υποβοήθησης της κυκλοφορίας, κακός χρονισμός των συσκευών υποβοήθησης, μπορεί επίσης να προκαλέσει φασικές μεταβολές του μεταφορτίου (40).

Η πρώτη μελέτη που διερεύνησε τη σχέση των φασικών μεταβολών του μεταφορτίου με τη διαστολική λειτουργία του καρδιακού μυός έγινε από τους Brutsaert και συν σε *παρασκευάσματα θηλοειδούς μυός* (30). Αύξηση του μεταφορτίου στην αρχή της μυϊκής συστολής δεν επηρέασαν το ρυθμό επιμήκυνσης του θηλοειδούς μυός κατά τη φάση της διαστολής. Αντίθετα, αύξηση του μεταφορτίου στο τελευταίο 1/3 της συστολής είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της

χρονικής διάρκειας τη συστολής και την επιβράδυνση του ρυθμού επιμήκυνσης του μυός κατά τη διαστολή (30). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής ήταν μία πρώτη ένδειξη ότι η διαστολική λειτουργία του καρδιακού μυός, όπως αυτή εκφράζεται με το ρυθμό επιμήκυνσης, εξαρτάται από τη φάση της συστολής κατά την οποία ασκείται το αυξημένο μεταφορτίο.

Η επίδραση των φασικών μεταβολών του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας επιβεβαιώθηκε *ex vivo* σε παρασκευάσματα καρδιάς κυνός (41). Οι Hori και συν, αφού απομόνωσαν τις καρδιές των κυνών και εξασφάλισαν την *ex vivo* λειτουργία τους, στη συνέχεια μετέβαλαν την πίεση της αριστεράς κοιλίας σε διαφορετικές φάσεις του καρδιακού κύκλου με έκπτυξη ασκού που είχε τοποθετηθεί ενδοκοιλοτικά. Οι εκπτώξεις του ασκού είχαν ως αποτέλεσμα παράλληλα με τη μεταβολή του μεταφορτίου, τη μεταβολή της χρονικής στιγμής έναρξης της εξώθησης. Οι Hori και συν, συσχέτισαν τη χρονική στιγμή έναρξης της εξώθησης με το ρυθμό πτώσης της ενδοκοιλοτικής πίεσης κατά τη φάση της διαστολής και διαπίστωσαν ότι στις περιπτώσεις πρώιμης έναρξης της εξώθησης η μέγιστη ενδοκοιλοτική πίεση επιτυγχάνονταν όψιμα κατά τη φάση της συστολής και ο ρυθμός πτώσης της πίεσης κατά τη διαστολή επιβραδύνονταν (επιδείνωση διαστολικής λειτουργίας). Αντίθετα, στις περιπτώσεις που η εξώθηση άρχιζε καθυστερημένα, η μέγιστη ενδοκοιλοτική πίεση επιτυγχάνονταν πρώιμα κατά τη φάση της συστολής και ο ρυθμός πτώσης της πίεσης κατά τη φάση της διαστολής επιταχύνονταν (βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας) (41).

Η εξάρτηση της διαστολικής λειτουργίας του φυσιολογικού μυοκαρδίου από τις φασικές μεταβολές του μεταφορτίου *in vivo* επιβεβαιώθηκε από τους Gillebert και συν κατόπιν πειραμάτων σε κύνες (34). Οι φασικές μεταβολές του μεταφορτίου επιτεύχθηκαν με χρήση εκπτυσσόμενου ασκού που είχε τοποθετηθεί στην ανιούσα

αορτή του οποίου η έκπτυξη συγχρονίζονταν με τις φάσεις του καρδιακού κύκλου με τη βοήθεια του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Ως δείκτης διαστολικής λειτουργίας χρησιμοποιήθηκε το δείκτης tau. Στο πρώτο πρωτόκολλο της πειραματικής μελέτης συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της αύξησης του μεταφορτίου στην αρχή του συστολής με αυτά της αύξησης του μεταφορτίου στο τέλος της εξώθησης. Πρώιμη αύξηση του μεταφορτίου είχε ως αποτέλεσμα αύξηση του ρυθμού διαστολής (μείωση του tau) ενώ καθυστερημένη αύξηση του μεταφορτίου είχε ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση του ρυθμού διαστολής (αύξηση του tau). Στο δεύτερο πειραματικό πρωτόκολλο η έκπτυξη του ασκού πραγματοποιούνταν αρχικά στη φάση της ισοογκωτικής συστολής και στη συνέχεια μετατοπίζονταν χρονικά κατά 10 χιλιοστά του δευτερολέπτου προς το τέλος της συστολής. Η προοδευτική χρονική μετατόπιση της αύξησης του μεταφορτίου είχε ως αποτέλεσμα προοδευτική επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας όπως αυτή εκφράζονταν με την παράταση του δείκτη tau. Τα αποτελέσματα αυτά που έρχονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των προηγούμενων *ex vivo* μελετών, επιβεβαιώθηκαν και από μελέτη των Yano και συν, οι οποίοι προκάλεσαν φασικές μεταβολές του μεταφορτίου σε κύνες χρησιμοποιώντας δύο εκπυσσομένους ασκούς. Ο ένας ασκός ήταν τοποθετημένος στην ανιούσα αορτή και προκαλούσε πρώιμη αύξηση του μεταφορτίου ενώ ο δεύτερος ασκός ήταν τοποθετημένος στην κατιούσα αορτή και προκαλούσε καθυστερημένη αύξηση του μεταφορτίου (42).

Τέλος, οι Leite-Moreira και Gillebert μελέτησαν την *in vivo* επίδραση των φασικών μεταβολών του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας χρησιμοποιώντας ως δείκτη διαστολική λειτουργίας την μεταβολή της ενδοκοιλοτικής πίεσης σε συνάρτηση με το χρόνο ($-dP/dt$) (33). Η πειραματική μελέτη αφορούσε στην αύξηση του μεταφορτίου σε τρεις διαφορετικές χρονικές

στιγμές της εξώθησης (αρχή - μέσο- τέλος) με χρήση εκπτυσσόμενου ασκού που είχε τοποθετηθεί στην ανιούσα αορτή κυνών. Σε φυσιολογικές συνθήκες μεταφορτίου, ο ρυθμός πτώσης της ενδοκοιλοτικής πίεσης αποτελούνταν από μια αρχική επιταχυνόμενη φάση, μια ενδιάμεση επιβραδυνόμενη φάση και μια τελική επιβραδυνόμενη φάση. Η αρχική φάση επιταχύνονταν περαιτέρω μετά από αυξήσεις του μεταφορτίου στο μέσο και το τέλος της εξώθησης. Η ενδιάμεση φάση επιβραδύνονταν περαιτέρω μετά από αυξήσεις του μεταφορτίου στην αρχή και στο μέσο της εξώθησης ενώ η τελική φάση δεν επηρεάζονταν από μεταβολές του μεταφορτίου (33).

Αξίζει να σημειωθεί ότι αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό των ανωτέρω *ex vivo* και *in vivo* πειραματικών μοντέλων, η μελέτη της σχέσης μεταφορτίου-διαστολικής λειτουργίας σε ένα μεμονωμένο καρδιακό κύκλο. Ο πρώτος λόγος που μελετήθηκε ένας καρδιακός κύκλος είναι η αποφυγή αντιρροπιστικής ενεργοποίησης του νευροορμονικού άξονα ο οποίος θα μπορούσε να μεταβάλει την ανταπόκριση του μυοκαρδίου στις μεταβολές του μεταφορτίου. Ο δεύτερος λόγος είναι η αποφυγή μεταβολών στη στεφανιαία ροή και στη μεταβολική κατάσταση του καρδιακού μυός. Στην καθ' ημέρα κλινική πράξη ωστόσο, δεν είναι δυνατόν να υπάρξουν στιγμιαίες αλλαγές του μεταφορτίου. Αντίθετα, οι μεταβολές του μεταφορτίου διαρκούν για ποικίλλα χρονικά διαστήματα και οδηγούν σε μεταβολές τόσο του νευροορμονικού άξονα όσο και της στεφανιαίας ροής. Επομένως, τα αποτελέσματα των ανωτέρω πειραματικών μελετών, παρά τη σημαντική συμβολή που έχουν στη μελέτη της φυσιολογίας του καρδιαγγειακού συστήματος, δεν μπορούν να γενικευτούν για καταστάσεις αυξημένου μεταφορτίου στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.

V. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΦΟΡΤΙΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΠΑΣΧΟΝΤΟΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

A. Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια

Παρά τις εκτενείς αναφορές σχετικά με τη επίδραση του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του φυσιολογικού μυοκαρδίου, η σχέση του μεταφορτίου με τη διαστολική λειτουργία του πάσχοντος μυοκαρδίου δεν έχει σε εκτενώς μελετηθεί.

Ειδικότερα, σε πειραματικές και κλινικές μελέτες χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, έχει δοθεί έμφαση στην επίδραση του μειωμένου μεταφορτίου ή προφορτίου στη διαστολική λειτουργία του πάσχοντος μυοκαρδίου ενώ ελάχιστες αναφορές υπάρχουν στη σχέση διαστολικής λειτουργίας με αυξημένο μεταφορτίου. Συγκεκριμένα, ο Prabhu μελέτησε την επίδραση του μειωμένου προφορτίου στο ρυθμό της ισοογκωτικής χάλασης (τ) της ανεπαρκούς καρδιάς κυνός, με χρήση μοντέλου προκληθείσας ταχυμυοκαρδιοπάθειας (43). Η προοδευτική μείωση του προφορτίου με αποκλεισμό της άνω και κάτω κοίλης φλέβας είχε ως αποτέλεσμα τη μη γραμμική, διφασική μεταβολή του ρυθμού ισοογκωτικής χάλασης: αρχικά υπήρξε επιτάχυνση του ρυθμού χάλασης που ακολουθήθηκε από επιβράδυνση. Μάλιστα η καμπύλη *tau-τελοσυστολικής δύναμης* ήταν πιο κυρτή στην περίπτωση της ανεπαρκούς σε σχέση με τη φυσιολογική καρδιά, γεγονός που υποδηλώνει μεγαλύτερη εξάρτηση της διαστολικής λειτουργίας του χρονίως πάσχοντος μυοκαρδίου από τις μεταβολές του προφορτίου (43).

Ανάλογα με τα ανωτέρω δεδομένα είναι και τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης των Eichhorn και συν (44). Η συγκεκριμένη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε

ασθενείς με διαφορετικής βαρύτητας και διαφορετικής αιτιολογίας συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, κατά τη διάρκεια καρδιακού καθετηριασμού. Το φορτίο της αριστεράς κοιλίας μεταβάλλονταν με χορήγηση νιτροπρωσικού το οποίο μειώνει τόσο το προφορτίο όσο και το μεταφορτίο. Για μικρότερες τιμές του μεταφορτίου (όπως αυτό εκφράζονταν από την τιμή της τελοσυστολικής πίεσης-Pes), ο ρυθμός ισοογκωτικής χάλασης ήταν ταχύτερος (μικρότερος δείκτης tau). Αξίζει να σημειωθεί ότι η κλίση της καμπύλης tau-Pes ήταν μεγαλύτερη όσο μικρότερο ήταν το κλάσμα εξωθήσεως των ασθενών. Αυτό σημαίνει ότι όσο μικρότερη είναι η συσταλτικότητα της αριστεράς κοιλίας, τόσο πιο εξαρτώμενη από το μεταφορτίο είναι η διαστολική λειτουργία αυτής. Στη συνέχεια οι Eichhorn και συν υπολόγισαν τον δείκτη R που ορίζεται ως ο λόγος του tau δια την τελοσυστολική πίεση (Pes) ($R = \tau / \text{Pes}$) και τον συσχέτισαν με την κλίση της καμπύλης τελοσυστολικής πίεσης όγκου (Ees) που αποτελεί δείκτη συσταλτικότητας της αριστεράς κοιλίας. Η καμπύλη της σχέσης R-Ees ήταν υπερβολική, γεγονός που σημαίνει ότι όταν η συσταλτικότητα της αριστεράς κοιλίας είναι φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική, η διαστολική λειτουργία δεν επηρεάζεται από το μεταφορτίο. Αντίθετα, όταν η συσταλτικότητα είναι μειωμένη, μικρές μεταβολές του μεταφορτίου μπορούν να οδηγήσουν σε μεγάλη επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας (44).

Κλινική μελέτη των De Hert και συν, που πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης σε ασθενείς που παρουσίαζαν χρόνια μείωση της συσταλτικότητας της αριστεράς κοιλίας (κλάσμα εξωθήσεως $\leq 40\%$), έδειξε ότι αύξηση του προφορτίου οδήγησε σε επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας (45). Μάλιστα όσο πιο μειωμένη ήταν η συστολική λειτουργία τόσο πιο μεγάλη επιδείνωση παρουσίαζε η διαστολική λειτουργία εξαιτίας της αύξησης του προφορτίου. Αντίθετα, αύξηση του μεταφορτίου καθόλη τη διάρκεια

του καρδιακού κύκλου με χρήση φαινυλεφρίνης, δεν μετέβαλε τη διαστολική λειτουργία.

Τέλος, οι Schreuder και συν, μελέτησαν την επίδραση των φασικών αυξήσεων του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του χρονίως ανεπαρκούντος μυοκαρδίου (40). Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και οι αιμοδυναμικές μετρήσεις λήφθηκαν κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικής επέμβασης που απαιτούσε την προφυλακτική χρήση ενδοαορτικής αντλίας αντιωθήσεως (EAA). Με κατάλληλο χρονισμό της έκπτυξης του ασκού της EAA, το μεταφορτίο μεταβάλλονταν είτε στο τέλος της εξώθησης είτε στη φάση της ισοογκωτικής συστολής. Αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της εξώθησης είχε ως αποτέλεσμα την παράταση του δείκτη tau ενώ αύξηση του μεταφορτίου κατά τη διάρκεια της ισοογκωτικής συστολής δεν επηρέασε τον tau. Τα ευρήματα αυτά που έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματα των De Hert και συν, συνηγορούν υπέρ της εξάρτησης της διαστολικής λειτουργίας του χρονίως πάσχοντος μυοκαρδίου από τις φασικές μεταβολές του μεταφορτίου (40, 45).

B. Οξεία Καρδιακή Ανεπάρκεια

Το μοντέλο που έχει χρησιμοποιηθεί για την μελέτη της διαστολικής λειτουργίας του οξέως ανεπαρκούντος μυοκαρδίου είναι κατά κύριο λόγο αυτό της οξείας ισχαιμίας. Η οξεία ισχαιμία προκαλεί επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου η οποία συμβαίνει πριν ακόμα επηρεαστεί η συστολική λειτουργία. Πράγματι, όταν οι Stewart και συν προκάλεσαν βραχείας διάρκειας αποκλεισμό (20-30") του προσθίου κατιόντος κλάδου της αριστεράς στεφανιαίας αρτηρίας σε 20 ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγγειοπλαστική, παρατήρησαν παράταση της

διάρκειας ισοογκωτικής χάλασης στα πρώτα 7-9 δευτερόλεπτα ισχαιμίας. Αντίθετα ο δείκτης συστολικής λειτουργία, dP/dt_{max} , επιδεινώθηκε μετά την πάροδο 20 δευτερολέπτων ισχαιμίας (46). Σε άλλη μελέτη των Kass και συν, βραχείας διάρκειας αποκλεισμός του προσθίου κατιόντος (60-90") σε 10 ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγγειοπλαστική, προκάλεσε μείωση του ρυθμού ισοογκωτικής χάλασης, καθώς και μετατόπιση της καμπύλης τελοδιαστολικής πίεσης-όγκου προς τα άνω και αριστερά, εύρημα που υποδηλώνει αύξηση της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας (47).

Ενώ το μεταφορτίο και η ισχαιμία ως ανεξάρτητοι παράγοντες επηρεάζουν τη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας, τα δεδομένα σχετικά με τη συνδυασμένη επίδραση των δύο αυτών παραγόντων στη διαστολική λειτουργία είναι ελάχιστα και αντικρουόμενα. Συγκεκριμένα, οι Chuck και συν, απομόνωσαν θηλοειδείς μύες γαλής και αρουραίου και μελέτησαν την επίδραση του προοδευτικά αυξανόμενου μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του φυσιολογικού και του ισχαιμιούντος θηλοειδούς μυός (48). Στο φυσιολογικό μυ, αύξηση του μεταφορτίου μετέβαλε τη χρονική στιγμή έναρξης της χάλασης καθώς και το ρυθμό ισομετρικής χάλασης. Αντίθετα, κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, η διαστολική λειτουργία του μυός ήταν λιγότερο ευαίσθητη στις μεταβολές του μεταφορτίου. Οι συγγραφείς απέδωσαν το φαινόμενο αυτό σε διαταραχές στην επαναπρόσληψη του ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας.

Σε συμφωνία με τα ευρήματα της παραπάνω *ex vivo* μελέτης είναι και τα αποτελέσματα της *in vivo* μελέτης των Leone και συν (49). Χρησιμοποιώντας ως πειραματόζωο κύνες, προκάλεσαν βραχείας διάρκειας ισχαιμία με αποκλεισμό του προσθίου κατιόντος κλάδου της αριστεράς στεφανιαίας αρτηρίας. Μετά την επίτευξη ισχαιμίας, μέτρησαν την τελοδιαστολική πίεση της αριστεράς κοιλίας και την

μετασυστολική βράχυνση σε συνθήκες φυσιολογικού μεταφορτίου καθώς και μετά από αύξηση του μεταφορτίου. Αύξηση του μεταφορτίου επιτεύχθηκε με αποκλεισμό της κατιούσας αορτής, *διάρκειας ενός καρδιακού κύκλου*. Η μυοκαρδιακή ισχαιμία προκάλεσε αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστεράς κοιλίας καθώς και επίταση της μετασυστολικής βράχυνσης, δείκτες που υποδηλώνουν πιθανή επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας. Ωστόσο, η αύξηση του μεταφορτίου δεν οδήγησε σε περαιτέρω επιδείνωση των ανωτέρω δεικτών στο ισχαιμικό μυοκάρδιο (49).

Σε αντίθεση με τα ευρήματα των δύο ανωτέρω μελετών είναι τα ευρήματα της *in vivo* πειραματικής μελέτης του Applegate (50). Όπως και στη μελέτη των Leone και συν, χρησιμοποιήθηκαν κύνες ως πειραματόζωα και η διάρκεια της ισχαιμίας ήταν βραχεία (1-2 λεπτά). Τα πειραματόζωα ωστόσο, δεν υποβλήθηκαν σε υπερφόρτιση πίεσης με αποκλεισμό της αορτής, αλλά σε υπερφόρτιση όγκου με ενδοφλέβια έγχυση δεξτράνης. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε καθετήρας αγωγιμότητας που επέτρεπε την ταυτόχρονη μέτρηση πίεσης και όγκου της αριστεράς κοιλίας, γεγονός που κατέστησε εφικτή την καταγραφή και μελέτη της καμπύλης τελοδιαστολικής πίεσης-όγκου που αποτελεί πιο αξιόπιστο δείκτη διαστολικής λειτουργίας σε σύγκριση με την απλή καταγραφή της τελοδιαστολικής πίεσης. Η βραχείας διάρκειας ισχαιμία δεν επηρέασε τη μυοκαρδιακή δυσκαμψία. Ο συνδυασμός αντίθετα ισχαιμίας με υπερφόρτιση όγκου μετατόπισε την καμπύλη τελοδιαστολικής πίεσης-όγκου προς τα άνω και αριστερά υποδηλώνοντας αύξηση της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας. Η αφαίρεση του περικαρδίου ή η μείωση του προφορτίου με αποκλεισμό της κάτω κοίλης φλέβας επανέφεραν την καμπύλη τελοδιαστολικής πίεσης-όγκου (50).

Η πρόωμη επαναιμάτωση του μυοκαρδίου επαναφέρει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική δυσλειτουργία που είχε προκληθεί εξαιτίας της ισχαιμίας (47, 51) και βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (52). Ειδικότερα, σε πειραματική μελέτη των Kurnik και συν, οξεία ισχαιμία προκάλεσε αύξηση της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας, η οποία αποκαταστάθηκε με πρόωμη επαναιμάτωση (επαναιμάτωση 1 ώρα μετά την έναρξη της ισχαιμίας). Αντίθετα, καθυστερημένη επαναιμάτωση (επαναιμάτωση 3 ώρες μετά την έναρξη της ισχαιμίας) προκάλεσε μόνιμη αύξηση της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας με αποτέλεσμα τη μόνιμη εγκατάσταση διαστολικής δυσλειτουργίας (51). Ανάλογα είναι και τα ευρήματα των Kass και συν, οι οποίοι κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης κατέγραψαν επαναφορά σε φυσιολογικές τιμές του ρυθμού ισοογκωτικής χάλασης και της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας (47).

Ενώ το μεταφορτίο και η επαναιμάτωση ως ανεξάρτητοι παράγοντες μπορούν να μεταβάλλουν τη διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου, η συνεργική τους δράση δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Στη μελέτη των Leone και συν, κατά τη φάση της οξείας επαναιμάτωσης μετά από βραχείας διάρκειας ισχαιμία, η τελοδιαστολική πίεση και η μετασυστολική βράχυνση επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα υποδηλώνοντας πιθανή αποκατάσταση της διαστολικής λειτουργίας. Η μετασυστολική βράχυνση ωστόσο, παρέμεινε ευάλωτη στην αύξηση του μεταφορτίου κατά τη διάρκεια της μεθισχαιμικής υπεραιμίας (49). Αντίθετα, αυξήσεις του μεταφορτίου δεν επηρέασαν την τελοδιαστολική πίεση. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δεν οδηγούν σε κάποιο ξεκάθαρο συμπέρασμα αναφορικά με την σχέση μεταφορτίου-διαστολικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης.

Τέλος, οι Leite-Moreira και συν, μελέτησαν τη σχέση μεταφορτίου-διαστολικής λειτουργίας χρησιμοποιώντας ένα πειραματικό μοντέλο απόπληκτου

μυοκαρδίου (53). Αύξηση του μεταφορτίου επιτεύχθηκε με τη βοήθεια εκπτυσσόμενου ασκού που είχε τοποθετηθεί στην ανιούσα αορτή του πειραματοζώου. Ο ασκός εκπτύσσονταν τόσο καθόλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου όσο και σε μεμονωμένες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της εξώθησης, οδηγώντας τόσο σε ολικές όσο και σε φασικές μεταβολές του μεταφορτίου. Απόπληκτο μυοκάρδιο προκλήθηκε μετά από βραχείας διάρκειας ισχαιμία (10 λεπτά). Ολική αύξηση του μεταφορτίου επιβράδυνε το ρυθμό ισοογκωτικής χάλασης του φυσιολογικού και του απόπληκτου μυοκαρδίου, με το απόπληκτο μυοκάρδιο να παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαλωτότητα στην μεταβολή του μεταφορτίου. Ανάλογη ήταν και ανταπόκριση του μυοκαρδίου στις φασικές μεταβολές του μεταφορτίου. Εξαίρεση αποτέλεσε η αύξηση του μεταφορτίου στο τέλος της εξώθησης, η οποία δεν μετέβαλε το ρυθμό ισοογκωτικής χάλασης ούτε στο φυσιολογικό ούτε και στο απόπληκτο μυοκάρδιο (53).

Στα μειονεκτήματα των ανωτέρω μελετών συγκαταλέγεται η βραχεία διάρκεια της ισχαιμίας η οποία δεν μπορεί να αντικατοπτρίσει τις μεταβολές στη φυσιολογία του καρδιακού μυός που επισυμβαίνουν κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης ισχαιμίας που παρατηρούμε στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Επιπλέον, οι μεταβολές του μεταφορτίου, στις περισσότερες μελέτες, έλαβαν χώρα κατά τη διάρκεια ενός μεμονωμένου καρδιακού κύκλου. Το μοντέλο αυτό της μονήρους συστολής διαφέρει από το μοντέλο που συναντάμε στην κλινική πράξη και αφορά σε αύξηση του μεταφορτίου για μεγάλα χρονικά διαστήματα και κατ' επέκταση για πολλαπλές συστολές. Τέλος, η σχέση μεταφορτίου-διαστολικής λειτουργίας έχει μελετηθεί σε πειραματικά μοντέλα μεμονωμένης ισχαιμίας ή μεμονωμένης επαναιμάτωσης γεγονός που δεν επιτρέπει τη σύγκριση των δύο συνθηκών και την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την συγκριτική ευαλωτότητά τους στις μεταβολές του μεταφορτίου.

VI. ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΦΟΡΤΙΟΥ ΜΕ ΤΟ ΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟ ΤΩΝ ΤΟΙΧΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

A. Φυσιολογικό Μυοκάρδιο

Το αυξημένο μεταφορτίο και η ασύγχρονη κινητικότητα των τοιχωμάτων τις αριστεράς κοιλίας μπορούν ως ανεξάρτητοι παράγοντες να μεταβάλουν τη διαστολική λειτουργία του φυσιολογικού μυοκαρδίου (54, 55). Συγκεκριμένα, οι Gillebert και Lew μελέτησαν χωριστά την επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου και της ασύγχρονης κινητικότητας των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας πραγματοποιώντας πειράματα σε κύνες υπό γενική αναισθησία. Η αύξηση του μεταφορτίου επιτεύχθηκε με ενδοφλέβια χορήγηση δεξτράνης. Η ασύγχρονη κινητικότητα των τοιχωμάτων επιτεύχθηκε με έγχυση ισοπροτερενόλης στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστεράς στεφανιαίας αρτηρίας. Η υπερφόρτιση όγκου μείωσε το ρυθμό πτώσης της ενδοκοιλοτικής πίεσης χωρίς να επηρεάζει το συγχρονισμό των τοιχωμάτων. Αντίστοιχα η επαγωγή ασυγχρονίας μείωσε το ρυθμό πτώσης της ενδοκοιλοτικής πίεσης χωρίς να μεταβάλει το ασκούμενο στην αριστερά κοιλία φορτίο (54).

Σε άλλη πειραματική μελέτη, ο Lew εξέτασε το ρόλο της ασυγχρονίας στην επαγόμενη από το αυξημένο μεταφορτίο διαστολική δυσλειτουργία. Η αύξηση του μεταφορτίου ήταν διάρκειας ενός μόνο καρδιακού κύκλου και επιτεύχθηκε με έκπτυξη ασκού εντός της ανιούσας αορτής. Αύξηση του μεταφορτίου στην αρχή της συστολής δεν επηρέασε τη διαστολική λειτουργία ενώ αύξηση του μεταφορτίου στο μέσο της εξώθησης προκάλεσε διαστολική δυσλειτουργία που εκδηλώθηκε με

αύξηση του tau. Στη συνέχεια προκλήθηκε ασυγχρονία με κοιλιακή βηματοδότηση και μελετήθηκε ξανά η επίδραση του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία. Ομοίως με την περίπτωση της συγχρονισμένης κινητικότητας, η διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της ασύγχρονης κινητικότητας των τοιχωμάτων είναι ευαίσθητη στην αύξηση του μεταφορτίου που συμβαίνει κατά το μέσο της εξώθησης. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο συνδυασμός επαγόμενης ασυγχρονίας και αυξημένου μεταφορτίου προκαλεί μεγαλύτερη επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας συγκριτικά με τη μεμονωμένη αύξηση του μεταφορτίου (55).

Από τις προηγούμενες μελέτες, είναι εμφανές ότι το μεταφορτίο και η ασυγχρονία των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας μπορούν, είτε ως ανεξάρτητοι παράγοντες είτε συνεργικά, να επηρεάσουν τη διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου. Η επίδραση ωστόσο του μεταφορτίου στο συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας ως πιθανός υποκείμενος μηχανισμός της επαγόμενης από το μεταφορτίο διαστολικής δυσλειτουργίας αποτελεί αμφιλεγόμενο θέμα. Σε πειραματική μελέτη των Gillebert και Lew, φασική αύξηση του μεταφορτίου οδήγησε σε διαστολική δυσλειτουργία του φυσιολογικού μυοκαρδίου χωρίς ωστόσο την επαγωγή ασύγχρονης κινητικότητας μεταξύ προσθίου και οπισθίου τοιχώματος (34). Ανάλογα ήταν και τα ευρήματα των Leite-Moreira και Gillebert, οι οποίοι δεν παρατήρησαν μεταβολές στο συγχρονισμό μεταξύ κορυφαίων και βασικών τμημάτων της αριστεράς κοιλίας κατά τη διάρκεια φασικών μεταβολών του μεταφορτίου (33). Αντίθετα ήταν ωστόσο τα αποτελέσματα της μελέτης των Miura και συν, σύμφωνα με την οποία αύξηση του μεταφορτίου προκάλεσε επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας καθώς και ασύγχρονη κινητικότητα τόσο κατά τη φάση της συστολής (συστολική ασυγχρονία) όσο και κατά τη διαστολή (διαστολική ασυγχρονία) (56). Αξίζει να αναφερθεί ότι υπάρχουν διαφορές στον πειραματικό σχεδιασμό των

ανωτέρω αντικρουόμενων μελετών. Οι Gillebert και Leite Moreira χρησιμοποίησαν υπερηχογραφικούς επικαρδιακούς μικροκρυστάλλους για τη μελέτη της κινητικότητας των τοιχωμάτων ενώ οι Miura και συν χρησιμοποίησαν κοιλιογραφία με έγχυση σκιαγραφικού (33, 56). Τέλος, στις μελέτες των Gillebert και Leite Moreira οι μεταβολές του μεταφορτίου ήταν φασικές και διάρκειας ενός μόνο καρδιακού κύκλου ενώ οι Miura και συν προκάλεσαν ολική αύξηση του μεταφορτίου με έγχυση αγγειοτενσίνης II, διάρκειας πολλαπλών καρδιακών κύκλων (33, 56).

B. Πάσχον Μυοκάρδιο

Η οξεία και η χρόνια ισχαιμία του μυοκαρδίου οδηγούν σε ανώμαλη και ασύγχρονη κινητικότητα των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας. Συγκεκριμένα οι Gibson και συν, με χρήση κοιλιογραφίας, μελέτησαν την κινητικότητα των τοιχωμάτων τις αριστεράς κοιλίας σε ασθενείς κατά τη διάρκεια οξείας θρόμβωσης μίας στεφανιαίας αρτηρίας (57). Οι ασθενείς παρουσίασαν παράδοξη κινητικότητα των τοιχωμάτων νωρίς μετά την εγκατάσταση της ισχαιμίας, με χαρακτηριστικότερη την εισολκή τμήματος του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας κατά τη διάρκεια της ισοογκωτικής χάλασης.

Οι Lee και συν αξιολόγησαν τη σχέση της μηχανικής δυσσυγχρονίας με τη διαστολική λειτουργία των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως (58). Η κλινική αυτή μελέτη περιελάμβανε 102 ασθενείς στους οποίους η καρδιακή ανεπάρκεια εγκαταστάθηκε μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και το κλάσμα εξωθήσεώς του ήταν $\geq 50\%$. Η μελέτη της διαστολικής λειτουργίας καθώς και της κινητικότητας των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας έγινε με χρήση ιστικού Doppler. Οι ασθενείς παρουσίαζαν διαστολικό δυσσυγχρονισμό των

τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας η οποία σχετίζονταν με την παρουσία διαστολικής δυσλειτουργίας. Αντίθετα, δεν παρουσίαζαν διαταραχές του συστολικού συγχρονισμού.

Πειραματικά και κλινικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ του ανεξάρτητου ρόλου της ισχαιμίας και του αυξημένου μεταφορτίου στην επαγωγή ασυγχρονίας, χωρίς ωστόσο να έχει μελετηθεί η συνεργική τους δράση και ο ρόλος αυτής στην εγκατάσταση διαστολικής δυσλειτουργίας. Επιπλέον δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με το ρόλο της ασυγχρονίας στη διαστολική δυσλειτουργία του επαναιματούμενου μυοκαρδίου.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας πειραματικής μελέτης είναι να μελετηθεί η επίδραση των μεταβολών του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας κατά την ισχαιμία και την επαναιμάτωση. Σύμφωνα με προηγούμενες πειραματικές μελέτες, συγκεκριμένες παρεμβάσεις αύξησης του μεταφορτίου είναι δυνατόν να προκαλέσουν επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας του φυσιολογικού μυοκαρδίου. Επιπλέον είναι γνωστό ότι η διαστολική λειτουργία είναι η πρώτη που επηρεάζεται κατά την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Παρά το γεγονός ότι η ανεξάρτητη επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου και της ισχαιμίας στη διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου έχει μελετηθεί, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη συνεργική τους δράση. Επιπλέον, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την ανταπόκριση του μυοκαρδίου στο αυξημένο μεταφορτίο κατά τη φάση της επαναιμάτωσης. Τέλος, αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών σχετικά με το ρόλο του συγχρονισμού των τοιχωμάτων στην επαγόμενη από το μεταφορτίο επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας της φυσιολογικής αριστεράς κοιλίας, ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με το ρόλο του συγχρονισμού στην πάσχουσα αριστερά κοιλία.

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε ένα πειραματικό μοντέλο οξείας ισχαιμίας-επαναιμάτωσης με σκοπό: 1. Να μελετήσουμε την επίδραση τόσο κανονικών όσο και των φασικών μεταβολών του μεταφορτίου στην διαστολική λειτουργία του ισχαιμούντος και επαναιματούμενου μυοκαρδίου, 2. Να εξετάσουμε κατά πόσον είναι ομοιογενής η ανταπόκριση του μυοκαρδίου στις μεταβολές του μεταφορτίου καθόλη τη διάρκεια των δύο ωρών της επαναιμάτωσης, και 3. Να μελετήσουμε το ρόλο του συγχρονισμού των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας στις

τυχόν επαγόμενες από το μεταφορτίο μεταβολές της διαστολικής λειτουργίας κατά την ισχαιμία και την επαναιμάτωση.

II. ΥΛΙΚΑ-ΜΕΘΟΔΟΣ

A. Συσκευές-Πειραματικές Διατάξεις

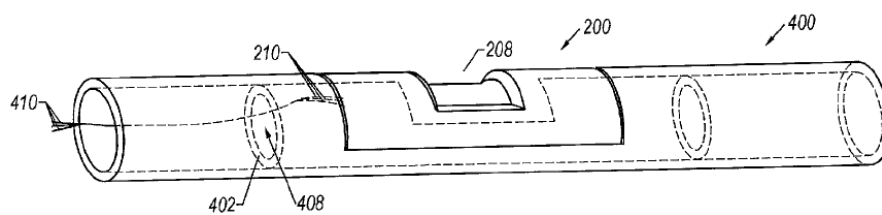
Καθετήρας καταγραφής πίεσης της αριστεράς κοιλίας (Millar)

Η μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης της αριστεράς κοιλίας έγινε με χρήση καθετήρα πίεσης τύπου Millar (Millar Inc, Houston, Texas) (εικόνα 1) (59-61). Πρόκειται για καθετήρα μήκους 120 εκατοστών και διαμέτρου 5F ο οποίος τοποθετήθηκε στην αριστερά κοιλία διαμέσου της κορυφής. Ο καθετήρας είναι κατασκευασμένος από πολυουρεθάνιο και το κυρτό του άκρο καθιστά εύκολη την είσοδο στην αριστερά κοιλία είτε δια μέσου της αορτής είτε διαμέσου της κορυφής. Η αρχή λειτουργίας του καθετήρα βασίζεται στο φαινόμενο της πιεζοαντίστασης. Σύμφωνα με το φαινόμενο αυτό η ασκούμενη πίεση σε ένα μέταλλο ή ημιαγωγό, μπορεί να μεταβάλει την αντίσταση του μετάλλου ή του ημιαγωγού στη διέλευση του ηλεκτρικού ρεύματος. Οι καθετήρες Millar φέρουν στο ένα τους άκρο μία μεμβράνη σιλικόνης η οποία συνδέεται με ένα σύρμα. Το σύρμα διανύει ολόκληρο το μήκος του καθετήρα και καταλήγει στη συσκευή καταγραφής της πίεσης. Μεταβολή της ασκούμενης πίεσης στη μεμβράνη σιλικόνης έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή της ηλεκτρικής αγωγιμότητας στο σύρμα και τη μετάδοση ενός ειδικού σήματος αντίστοιχου με το μέγεθος της ασκούμενης πίεσης. Οι καθετήρες Millar αποτελούν τη μέθοδο εκλογής μέτρησης πίεσης γιατί χαρακτηρίζονται από μεγάλη ακρίβεια και αξιοπιστία συγκριτικά με τους συμβατικούς καθετήρες πλήρωσης με υγρό (59-61).

A



B



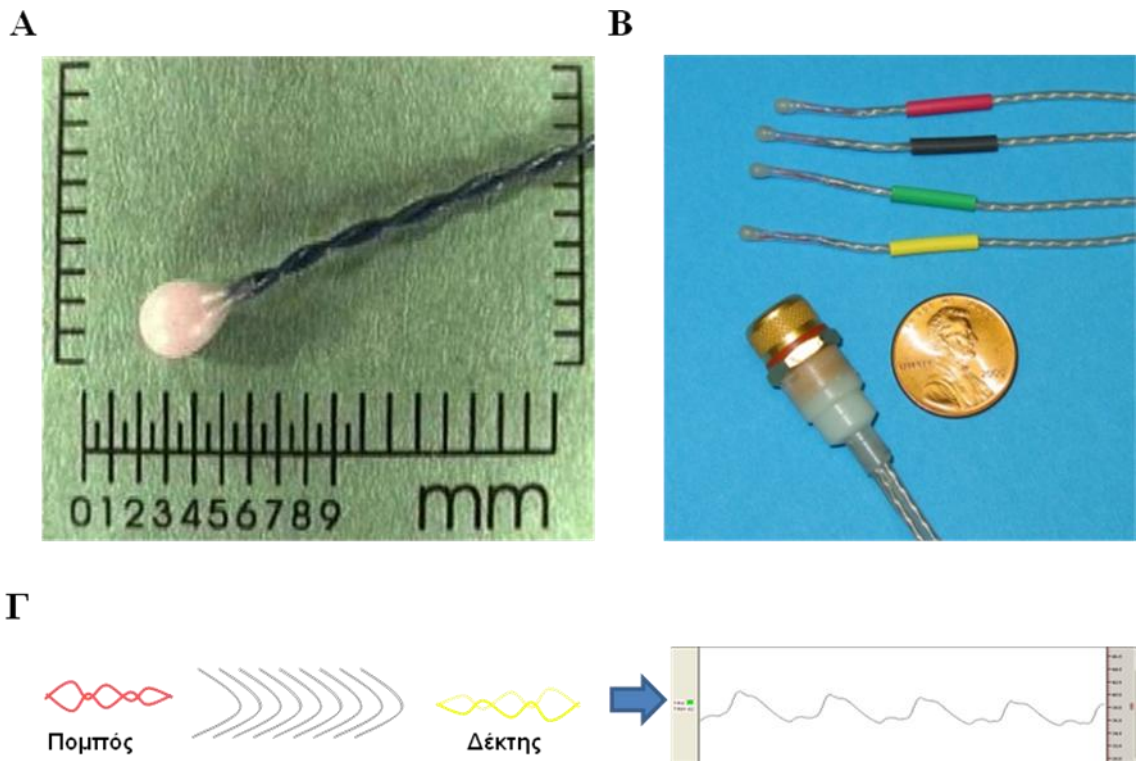
Εικόνα 1. (A) Καθετήρας μέτρησης πίεσης τύπου Millar, (B) Εγκάρσια διατομή καθετήρα Millar στην οποία απεικονίζονται απλοποιημένα τα τμήματα που αποτελούν τον καθετήρα.

Σύστημα υπερηχογραφικών μικροκρυστάλλων

Η καταγραφή του όγκου της αριστεράς κοιλίας καθώς και η μελέτη της κινητικότητας των τοιχωμάτων της, έγινε με χρήση συστήματος υπερηχογραφικών μικροκρυστάλλων (Sonometrics Corporation, Ontario, Canada) (εικόνα 2A, 2B) (62, 63). Οι συγκεκριμένοι μικροκρύσταλλοι είναι κατασκευασμένοι από πιεζοηλεκτρικό κεραμικό υλικό και έχουν τη δυνατότητα να εκπέμπουν αλλά και να λαμβάνουν ηχητικά κύματα (εικόνα 2Γ). Η συχνότητα των κυμάτων αυτών βρίσκεται στο φάσμα των υπερήχων (>1 Mhz). Για τον υπολογισμό της απόστασης μεταξύ των κρυστάλλων υπολογίστηκε ο χρόνος που απαιτήθηκε προκειμένου το ηχητικό κύμα να μεταφερθεί από τον κρύσταλλο πομπό στον κρύσταλλο δέκτη. Στη συνέχεια, λαμβάνοντας υπόψη ότι η ταχύτητα μετάδοσης του ήχου σε βιολογικά υλικά είναι περίπου 1540 μέτρα ανά δευτερόλεπτο, υπολογίσαμε την απόσταση που χωρίζει τον κρύσταλλο πομπό από τον κρύσταλλο δέκτη. Η αποστάσεις μεταξύ των κρυστάλλων χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να υπολογίσουμε τον όγκο της αριστεράς κοιλίας καθώς και το συγχρονισμό των τοιχωμάτων αυτής, σύμφωνα με μεθόδους που θα αναλύσουμε σε επόμενο κεφάλαιο. Το σήμα των κρυστάλλων, μεταδίδονταν σε μια εξωτερική μονάδα καταγραφής σήματος (Ultrasound Transceiver Unit) με τη βοήθεια συνδετικού καλωδίου (εικόνα 2B), ενώ στη συνέχεια το σήμα απεικονίζονταν και αποθηκεύονταν σε ηλεκτρονικό υπολογιστή.

Αξίζει να σημειωθεί ότι για τον υπολογισμό του όγκου της αριστεράς κοιλίας θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί καθετήρας αγωγιμότητας. Επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε τους υπερηχογραφικούς μικροκρυστάλλους αντί του καθετήρα αγωγιμότητας, διότι οι κρύσταλλοι παρέχουν την επιπλέον δυνατότητα μελέτης της

τμηματικής κινητικότητας και του συγχρονισμού των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας (64).



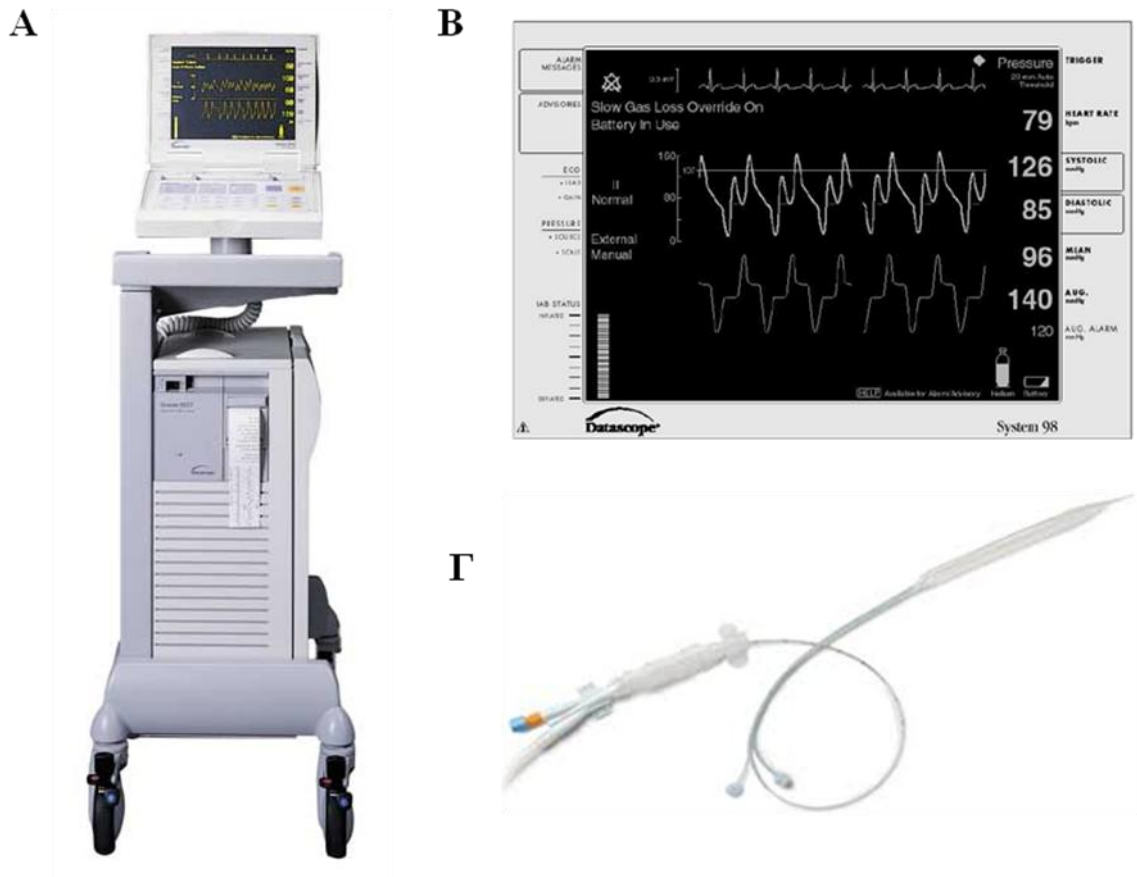
Εικόνα 2. (A) Κεφαλή υπερηχογραφικού μικροκρυστάλλου, (B) Χαρακτηριστική εικόνα που καταδεικνύει το μικρό μέγεθος των υπερηχογραφικών μικροκρυστάλλων και του συνδετικού καλωδίου που μεταδίδει το σήμα από την κεφαλή του κρυστάλλου στη συσκευή-δέκτη, (Γ) Αρχή λειτουργίας των κρυστάλλων που βασίζεται στην αρχή λειτουργίας των υπερήχων ως μέσου υπολογισμού της απόστασης δύο σημείων. Κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου η απόσταση των κρυστάλλων μεταβάλλεται με αποτέλεσμα την παραγωγή μίας ημιτονοειδούς καμπύλης.

Ενδοαορτική Αντλία Αντιώθησης- Εκπτυσόμενος Ενδοαορτικός Ασκός

Οι μεταβολές του μεταφορτίου επιτεύχθηκαν με τη βοήθεια εκπτυσόμενου ασκού (Datascop) ενδοαορτικής αντλίας αντιωθήσεως (εικόνα 3Γ), που προωθήθηκε διαμέσου της δεξιάς καρωτίδας αρτηρίας στην κατιούσα αορτή του πειραματόζωου, αμέσως μετά το αορτικό τόξο (65, 66). Ο ασκός κατά την πλήρη έκπτυξή του είχε όγκο 25 κυβικά εκατοστά. Μετά την τοποθέτησή του στην κατιούσα αορτή, ο ασκός συνδέονταν με συσκευή ενδοαορτικής αντλίας αντιωθήσεως τύπου Datascop 98 (εικόνα 3Α).

Η έκπτυξη του ασκού πραγματοποιούνταν με χρήση αερίου ηλίου (He) στα πειράματα της φασικής μεταβολής του μεταφορτίου και με χρήση αέρα στα πειράματα της ολικής μεταβολής του μεταφορτίου. Το ήλιο είναι αποθηκευμένο σε ειδική φιάλη σε υγρή μορφή και υπό πίεση. Από τη φιάλη παρέχεται μικρή ποσότητα ηλίου η οποία μετατρέπεται σε αέριο και χορηγείται στον ασκό. Κατά την κένωση του αεροθαλάμου, το ήλιο αναρροφάται με τη βοήθεια της αντλίας για να προωθηθεί στον επόμενο κύκλο.

Η συσκευή είναι επίσης εξοπλισμένη με έγχρωμη οθόνη (εικόνα 3Β) στην οποία καταγράφονται συνεχώς διάφοροι παράμετροι όπως: το ηλεκτροκαρδιογράφημα, η καμπύλη της αρτηριακής πίεσης, η καμπύλη της πίεσης πλήρωσης του αεροθαλάμου, η καρδιακή συχνότητα και η ποσότητα του αερίου που παρέχεται για την πλήρωση του αεροθαλάμου. Στα πειράματα της φασικής μεταβολής του μεταφορτίου, ο συγχρονισμός της έκπτυξης του ασκού με τις φάσεις του καρδιακού κύκλου επιτεύχθηκε με τη βοήθεια του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Στα πειράματα της ολικής μεταβολής του μεταφορτίου, η έκπτυξη του ασκού πραγματοποιούνταν χειροκίνητα με τη βοήθεια σύριγγας 10 κυβικών εκατοστών.



Εικονα 3. (Α) Κονσόλα ενδοαορτικής αντλίας αντιώθησης τύπου Datascope 98, (Β) Οθόνη παραμέτρων ενδοαορτικής αντλίας αντιώθησης, (Γ) Ενδοαορτικός ασκός όγκου 25 κυβικών εκατοστών.

Συσκευή Καταγραφής Στεφανιαίας Ροής: Υπερηχητικό Ροόμετρο «Transit-Time»

Για μέτρηση της στεφανιαίας ροής και της καρδιακής παροχής χρησιμοποιήθηκε το υπερηχητικό ροόμετρο τεχνολογίας "Transit Time" (Transonic, ADInstruments, Oxford, Great Britain) (εικόνα 4A). Είναι ένα εύχρηστο ψηφιακής τεχνολογίας υπερηχητικό ροόμετρο το οποίο διαθέτει ειδικούς δακτυλίους διαφόρων μεγεθών για περιβρογχισμό αγγείων διαφόρων διαμέτρων (εικόνα 4B). Η κεφαλή του ροομέτρου συνδέονταν με την κονσόλα καταγραφής (εικόνα 4A) και στη συνέχεια η κονσόλα καταγραφής συνδέονταν με την κονσόλα λήψης σήματος του Sonometrics και το σήμα προβάλλονταν, καταγράφονταν και αποθηκεύονταν σε ηλεκτρονικό υπολογιστή ταυτόχρονα με το σήμα που λαμβάνονταν από τους υπερηχογραφικούς μικροκρυστάλλους και το σήμα του καθετήρα Millar.

Τα ροόμετρα "Transit Time" είναι σύγχρονα τελευταίου τύπου υπερηχητικά ροόμετρα τα οποία έχουν διαφορετική αρχή λειτουργίας από τα Doppler υπερηχητικά ροόμετρα. Η αρχή λειτουργίας των ροομέτρων "Transit Time" βασίζεται στην μέτρηση του χρονικού διαστήματος (t_1) που χρειάζεται για να καλύψει η υπερηχητική δέσμη την απόσταση που καθορίζεται στο σχήμα και του χρονικού διαστήματος (t_2) που χρειάζεται για να καλύψει η υπερηχητική δέσμη την ίδια απόσταση ανάδρομα. Η διαφορά που προκύπτει είναι ευθέως ανάλογη της ροής του αίματος (Q) που διέρχεται το αγγείο που περικλείεται από τις ειδικές πλάκες ανάκλασης των υπερηχητικών κυμάτων (δηλαδή από τον ειδικό δακτύλιο που περιβρογχίζει το αγγείο).

Το "Transit Time" υπερηχητικό ροόμετρο 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. Επιπλέον παρέχει τη δυνατότητα ταυτοχρόνου καταγραφής δύο

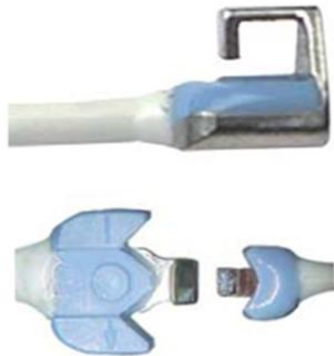
κυματομορφών πίεσης (π.χ. αορτικής και αριστερής κοιλίας) και ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Μερικά από τα πλεονεκτήματα των υπερηχητικών ροομέτρων "Transit Time" έναντι των Doppler και των ηλεκτρομαγνητικών ροομέτρων είναι η εύκολη, άμεση, σταθερή και επαναλήψιμη μέτρηση της ροής. Οι ειδικοί δακτύλιοι είναι 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 των άλλων ειδών ροόμετρα.

Η αξιοπιστία των "Transit Time" υπερηχητικών ροομέτρων έχει επιβεβαιωθεί με συγκριτικές μελέτες που έδειξαν ελαφρώς μεγαλύτερη ακρίβεια και επαναληψιμότητα έναντι των Doppler υπερηχητικών ροομέτρων (67). Επίσης η συσχέτιση που παρουσίασαν οι ροές που μετρήθηκαν με το "Transit Time" ροόμετρο με τις ροές από ογκομετρικές μετρήσεις ήταν πολύ μεγάλη (68, 69). Μεγάλη αποτελεσματικότητα είχαν τα "Transit Time" υπερηχητικά ροόμετρα και στη μέτρηση ροής αίματος τόσο σε μοσχεύματα στεφανιαίων όσο και μηριαίων αρτηριών (69, 70).

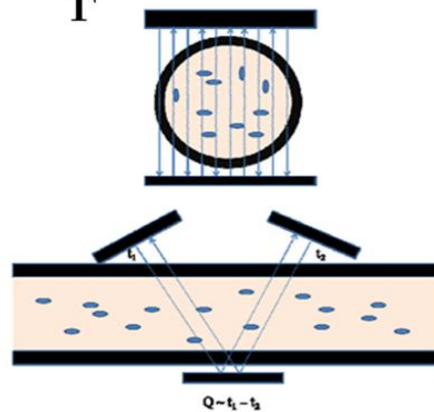
A



B



Γ



Εικόνα 4. (A) Κονσόλα καταγραφών υπερηχητικού ροομέτρου τύπου transonic, (B) Κεφαλές υπερηχητικού ροομέτρου, (Γ) Υπολογισμός της στεφανιαίας ροής με βάση της αρχή του χρόνου διάβασης (transit time).

B. Φαρμακευτική προθεραπεία - Πρωτόκολλο Αναισθησίας

Στην παρούσα πειραματική μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ως πειραματόζωα χοίροι βάρους 30-35 κιλών. Τα πειραματόζωα έλαβαν από του στόματος προθεραπεία με αμιωδαρόνη και ιβαμπραδίνη για 7 ημέρες πριν την πραγματοποίηση του πειράματος. Η χορήγηση της αμιωδαρόνης είχε ως στόχο την πρόληψη των αρρυθμιών κατά τη διάρκεια της οξείας επαναιμάτωσης. Η χορήγηση της ιβαμπραδίνης είχε ως στόχο τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας σε σχετικά σταθερά επίπεδα κατά τη διάρκεια των πειραματικών φάσεων. Ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας είναι ιδιαίτερα σημαντικός καθώς μεγάλες μεταβολές θα μπορούσαν να επηρεάσουν τους δείκτες εκτίμησης της διαστολικής λειτουργίας ενώ θα καθιστούσαν δύσκολο το συγχρονισμό της ενδοαορτικής αντλίας στα πειράματα της φασικής μεταβολής του μεταφορτίου. Αντίθετα με προηγούμενα πειραματικά πρωτόκολλα, αποφύγαμε τη χρήση β-αναστολέα για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας καθώς δε θέλαμε να επηρεάσουμε τη συστολική λειτουργία του μυοκαρδίου.

Η προνάρκωση του πειραματοζώου γινόταν με ενδομυϊκή χορήγηση κεταμίνης 15 mg/Kgr σωματικού βάρους και μιδαζολάμης 0,5 mg/Kgr σωματικού βάρους. Ακολουθούσε τοποθέτηση ηλεκτροδίων στα άκρα του ζώου για τη συνεχή παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα στη ραχιαία επιφάνια του αυτιού και διασωλήνωση με τραχειοσωλήνα. Στη συνέχεια χορηγείτο ενδοφλέβια θειοπεντάλη 4 mg/Kg σωματικού βάρους σε διάστημα 5 λεπτών και 1 mg φεντανύλης και το ζώο συνδέονταν με αναπνευστήρα όγκου. Κατά τη διάρκεια των 5-6 ωρών που διαρκούσε το πείραμα, προκειμένου να διατηρηθεί η

αναισθησία, το πειραματόζωο λάμβανε ενδοφλέβια στάγδην θειοπεντάλη 1 mg/min, 0,25-1 mg/min σιζατρακούριο και 8 mg φεντανύλη.

Γ. Χειρουργική Παρασκευή

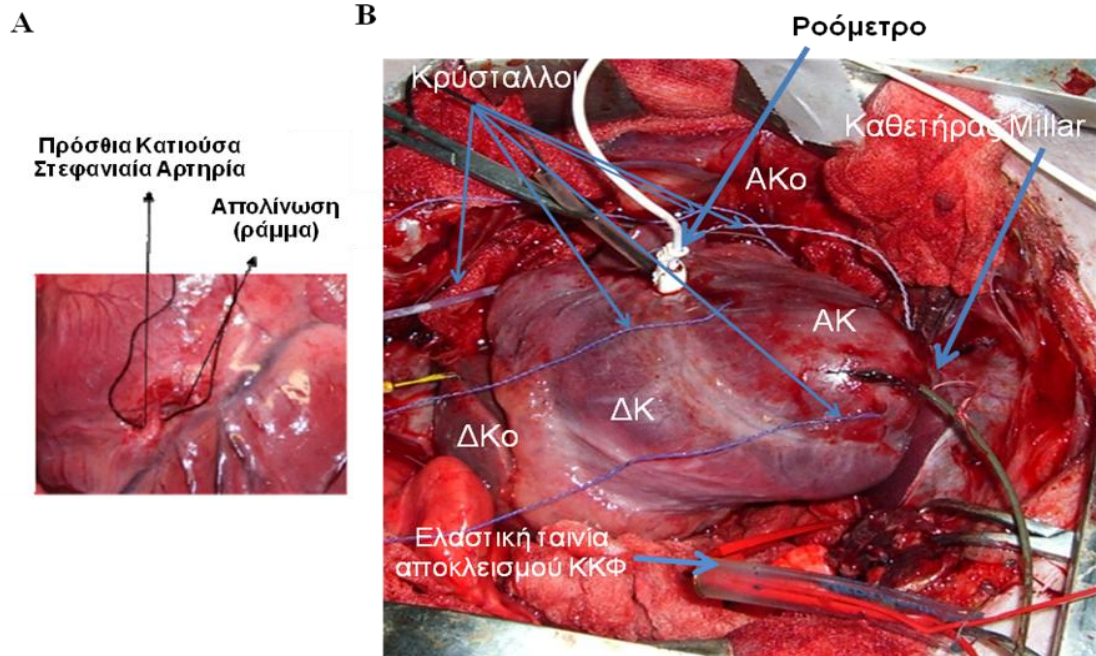
Μετά από καθαρισμό του δέρματος του τραχήλου έγινε παρασκευή και καθετηριασμός των αγγείων της δεξιάς και αριστερής τραχηλικής χώρας. Συγκεκριμένα στη δεξιά έξω σφαγίτιδα τοποθετήθηκε καθετήρας πολλαπλών χρήσεων 6F (multipurpose 6F) για χορήγηση υγρών και φαρμάκων κατά τη διάρκεια του πειράματος. Διαμέσου της αριστερής έσω σφαγίτιδας προωθήθηκε στον δεξιό κόλπο καθετήρας πολλαπλών χρήσεων 6F για καταγραφή της κεντρικής φλεβικής πίεσης. Στη συνέχεια διαμέσου της αριστερής καρωτίδας τοποθετήθηκε ένας τρίτος καθετήρας πολλαπλών χρήσεων 6F για καταγραφή της αρτηριακής πίεσης. Τέλος διαμέσου της δεξιάς καρωτίδας προωθήθηκε στην κατιούσα αορτή εκπτυσσόμενος ασκός (25cc) ενδοαορτικής αντλίας αντώθησης.

Η προσπέλαση της καρδιάς έγινε με μέση στερνοτομή. Κατόπιν, πραγματοποιήθηκε διάνοιξη του περικαρδίου και σταθεροποίηση της καρδιάς σε περικαρδιακό λίκνο. Στη συνέχεια, έγινε παρασκευή της πρόσθιας κατιούσας στεφανιαίας αρτηρίας (ΠΚΣΑ) μετά τον πρώτο διαγώνιο κλάδο της. Στο σημείο της παρασκευής τοποθετήθηκε δακτύλιος ροομέτρου διαμέτρου 2mm για καταγραφή της ροής στο αγγείο καθώς και ράμμα silk 0 για τον αποκλεισμό κατά τη φάση της ισχαιμίας (εικόνα 5A). Καθετήρας Millar εισήχθη στην αριστερά κοιλία διαμέσου της κορυφής για τη συνεχή καταγραφή της ενδοκοιλιακής πίεσης. Ο καθετήρας σταθεροποιήθηκε με χρήση ράμματος silk 2-0 (εικόνα 5B).

Στη συνέχεια, σύστημα υπερηχογραφικών μικροκρυστάλλων εμφυτεύθηκε στα τοιχώματα της αριστεράς κοιλίας για τη μέτρηση της κινητικότητας των

τοιχωμάτων, των διαστάσεων της αριστεράς κοιλίας καθώς και για τον συνεχή (real-time) υπολογισμό του όγκου της με τη χρήση ελλειψοειδούς προτύπου 3 αξόνων. Η τοποθέτηση των κρυστάλλων έγινε υποεπικαρδιακά μετά από τομές που πραγματοποιήθηκαν με χρήση λεπίδας νούμερο 11. Συνολικά χρησιμοποιήθηκαν έξι κρύσταλλοι (εικόνα 5B). Τέσσερις κρύσταλλοι τοποθετήθηκαν περιμετρικά στον εγκάρσιο άξονα της αριστεράς κοιλίας σε επίπεδο σύστοιχο με το μέσο επίπεδο αυτής. Ένας κρύσταλλος τοποθετήθηκε στην κορυφή και ένας στη βάση της αριστεράς κοιλίας. Τέλος, ελαστική ταινία τοποθετήθηκε γύρω από την κάτω κοίλη φλέβα για τον προσωρινό και προοδευτικό αποκλεισμό της σύμφωνα με το πειραματικό πρωτόκολλο (εικόνα 5B).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης το πειραματόζωο βρισκόταν σε ύπτια θέση, η θερμοκρασία του παρακολουθούνταν με θερμομέτρηση δια του ορθού και καταβάλλονταν προσπάθεια διατήρησής της στα επίπεδα της αρχικής μέτρησης ($\pm 0,5$ °C) με χρήση θερμαινόμενης κουβέρτας.



Εικόνα 5. (Α) Χειρουργική παρασκευή Πρόσθιας Κατιούσας Στεφανιαίας αρτηρίας: διακρίνεται περίξ του αγγείου η απολίνωση, (Β) Πειραματική διάταξη μετά το πέρας των χειρουργικών παρασκευών. ΑΚ: Αριστερά Κοιλία, ΑΚο: Αριστερός Κόλπος, ΔΚ: Δεξιά Κοιλία, ΔΚο: Δεξιός Κόλπος, ΚΚΦ: Κάτω Κοίλη Φλέβα.

Δ. Πειραματικό Πρωτόκολλο (εικόνα 6)

Σε όλα τα πειραματόζωα, μετά την ολοκλήρωση των πειραματικών παρασκευών γίνονταν αναπλήρωση των απολεσθέντων υγρών και ακολουθούσε χρονικό διάστημα 15 λεπτών άνευ παρεμβάσεων μέχρι την αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ζώου. Στη συνέχεια λαμβάνονταν οι μετρήσεις ελέγχου (baseline). Αυτές περιλάμβαναν τον παρακάτω κύκλο καταγραφών:

Αρχικά λαμβάνονταν καταγραφές (αιμοδυναμικές παράμετροι, δείκτες συστολικής και διαστολικής λειτουργίας) χωρίς να γίνεται καμία παρέμβαση. Εν συνεχεία προκαλούνταν προοδευτικός αποκλεισμός της κάτω κοίλης φλέβας προκειμένου να καταγραφούν οι καμπύλες τελοσυστολικής πίεσης-όγκου και τελοδιαστολικής πίεσης-όγκου. Στη συνέχεια θέταμε σε λειτουργία την ενδοαορτική αντλία η οποία ήταν έτσι ρυθμισμένη ώστε ο ασκός της να παραμένει διατεταμένος κατά τη διάρκεια της ισοογκωτικής συστολής και λαμβάναμε καταγραφή όλων των παραμέτρων που έχουν περιγραφεί ανωτέρω.

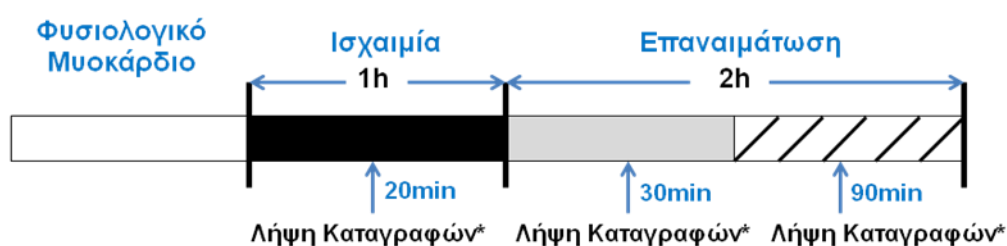
Η ανωτέρω διαδικασία επαναλαμβάνονταν μετά την παρέλευση 2 λεπτών χωρίς καμία παρέμβαση αλλά με την ενδοαορτική αντλία ρυθμισμένη ώστε ο ασκός να εκπτύσσεται πρώιμα (πριν τη σύγκλειση της αορτικής βαλβίδας).

Τέλος, μετά το πέρας 2 λεπτών χωρίς παρέμβαση επαναλαμβάνονταν η ανωτέρω διαδικασία με τον ασκό της αντλίας σε έκπτυξη σε όλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου.

Μετά την ολοκλήρωση του παραπάνω κύκλου καταγραφών ελέγχου (baseline) ακολουθούσε ισχαιμία με απολίνωση του προσθίου κατιόντος διάρκειας 1 ώρας και επαναιμάτωση διάρκειας 2 ωρών. Το ανωτέρω πρωτόκολλο

επαναλαμβάνονταν στα 20 λεπτά της ισχαιμίας, καθώς και στα 30 και 90 λεπτά της επαναιμάτωσης.

Το πειραματικό πρωτόκολλο ολοκληρώνονταν μετά από 2 ώρες επαναιμάτωσης με την ευθανασία του πειραματοζώου, με πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής με χρήση συνεχούς ρεύματος.



*Μετρήσεις Ελέγχου → ΠΑ-0 → ΠΑ-2min → ΠΑ-2min+αποκλεισμός ΚΚΦ → 2min rest →
→ ΚΑ-0 → ΚΑ-2min → ΚΑ-2min+αποκλεισμός ΚΚΦ → 2min rest →
→ ΑΜ-0 → ΑΜ-2min → ΑΜ-2min+αποκλεισμός ΚΚΦ

Εικόνα 6. Περιγραφή Πειραματικού Πρωτοκόλλου.

ΑΜ: Αυξημένο μεταφορτίου καθόλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου, ΚΑ: Καθυστερημένη Αύξηση του Μεταφορτίου (αύξηση κατά τη φάση της εξώθησης), ΠΑ: Πρώιμη Αύξηση του Μεταφορτίου (αύξηση κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολής), ΚΚΦ: Κάτω Κοίλη Φλέβα

E. Φαρμακευτικές Παρεμβάσεις

Τα φάρμακα που χορηγούνταν σε όλη τη διάρκεια του πειράματος, εκτός των προαναφερθέντων για την πρόκληση και διατήρηση της αναισθησίας του πειραματοζώου έχουν ως εξής:

1. Ηπαρίνη 1cc ενδοφλεβίως 10 λεπτά πριν την απολίνωση της πρόσθιας κατιούσας στεφανιαίας αρτηρίας.
2. Λιδοκαΐνη ενδοφλεβίως σε περίπτωση εμφάνισης αρρυθμιών.
3. Χορήγηση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων (NaCl 0,9%) για αναπλήρωση των απολεσθέντων υγρών.

Z. Αιμοδυναμικές Μετρήσεις

Οι αιμοδυναμικές παράμετροι που μετρήθηκαν ή υπολογίστηκαν είναι οι ακόλουθοι:

1. Συστολική Αρτηριακή Πίεση
2. Διαστολική Αρτηριακή Πίεση
3. Μέση Αρτηριακή Πίεση
4. Μέση Πίεση Δεξιού Κόλπου
5. Καρδιακή Συχνότητα

Πέραν από τις προαναφερθείσες αιμοδυναμικές παραμέτρους, ειδικοί δείκτες εκτίμησης της συστολικής και της διαστολικής λειτουργίας καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια του πειραματικού πρωτοκόλλου:

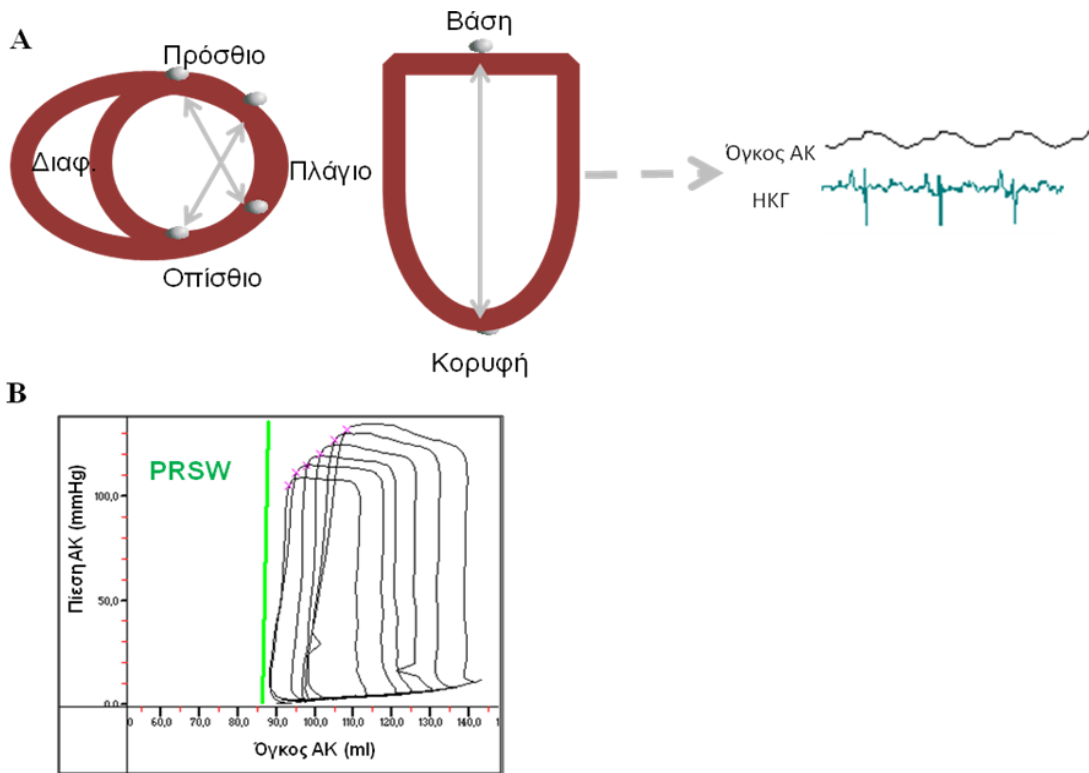
Δείκτες Συστολικής Λειτουργίας της Αριστεράς Κοιλίας

Ως δείκτης εκτίμησης της συστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης Preload Recrutable Stroke Work (PRSW).

Για τον υπολογισμό του PRSW είναι απαραίτητη η μέτρηση της ενδοκοιλοτικής πίεσης της αριστεράς κοιλίας και ο ταυτόχρονος υπολογισμός του όγκου της αριστεράς κοιλίας. Η πίεση της αριστεράς κοιλίας μετρήθηκε με χρήση του καθετήρα Millar. Ο όγκος της αριστεράς κοιλίας υπολογίστηκε με χρήση ελλειψοειδούς μοντέλου τριών αξόνων. Οι τρεις άξονες αντιπροσωπεύουν τρεις διαστάσεις της αριστεράς κοιλίας και περιλαμβάνουν δύο εγκάρσιους και έναν επιμήκη. Το μήκος του ενός εγκάρσιου άξονα υπολογίστηκε από την απόσταση μεταξύ του πρόσθιου διαφραγματικού κρυστάλλου από τον οπίσθιο πλάγιο κρύσταλλο (εικόνα 7A). Το μήκος του δεύτερου εγκάρσιου άξονα υπολογίστηκε από την απόσταση μεταξύ του πρόσθιου πλάγιου κρυστάλλου από τον οπίσθιο διαφραγματικό (εικόνα 7A). Τέλος το μήκος του επιμήκους άξονα υπολογίστηκε από το απόσταση του κορυφαίου από την βασικό κρύσταλλο.

Ο δείκτης PRSW ορίζεται ως η κλίση της καμπύλης έργο παλμού-τελοδιαστολικός όγκος (71). Προκειμένου να αναπαραστήσουμε την καμπύλη τελοσυστολικής πίεσης-όγκου, πρέπει να πάρουμε πολλαπλές καρδιακές συστολές με προοδευτικά μειούμενο προφορτίο. Το προοδευτικά μειούμενο προφορτίο επιτυγχάνεται με προοδευτικό αποκλεισμό της ΚΚΦ. Στη συνέχεια αναπαριστούμε την καμπύλη πίεσης-όγκου της αριστεράς κοιλίας για κάθε τιμή του προφορτίου. Στη συνέχεια αναπαριστούμε το έργο παλμού σε συνάρτηση με τον τελοδιαστολικό όγκο και η κλίση της καμπύλης αυτής αποτελεί τον PRSW (εικόνα 7B).

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο PRSW είναι ανεξάρτητος από τις συνθήκες φόρτισης της αριστεράς κοιλίας και γι' αυτό υπερτερεί όσον αφορά στην εκτίμηση της συσταλτικότητας της αριστεράς κοιλίας από τη μέγιστη τιμή της παραγώγου της ενδοκοιλιακής πίεσης ως προς το χρόνο ($dP/dT \max$) (71).



Εικόνα 7. (Α) Διάταξη υπερηχογραφικών μικροκρυστάλλων στον εγκάρσιο και τον επιμήκη άξονα της αριστεράς κοιλίας. Τα βέλη δείχνουν τα ζεύγη των κρυστάλλων η απόσταση των οποίων χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να υπολογιστεί ο όγκος στην αριστεράς κοιλίας, **(Β)** Καμπύλη πίεσης όγκου της αριστεράς κοιλίας κατά τη διάρκεια αποκλεισμού της κάτω κοίλης φλέβας. Η πράσινη γραμμή αποτελεί τη γραφική παράσταση του έργου παλμού της αριστεράς κοιλίας για διάφορες τιμές όγκου. Η κλίση αυτής της γραφικής παράστασης αποτελεί το δείκτη PRSW.

ΑΚ: Αριστερά Κοιλία, Διαφ: Διαφραγματικό Τοίχωμα, ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Δείκτες Διαστολικής Λειτουργίας της Αριστεράς Κοιλίας

Οι δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας ήταν η σταθερά χρόνου της ισοογκωτικής χάλασης (τ) και η σταθερά δυσκαμψίας της αριστεράς κοιλίας.

Χρησιμοποιήσαμε τρία διαφορετικά μαθηματικά μοντέλα προκειμένου να υπολογίσουμε τη σταθερά χρόνου της ισοογκωτικής χάλασης (μονοεκθετικό μοντέλο με μηδενική ασυμπτωτική, μονοεκθετικό μοντέλο με μη μηδενική ασυμπτωτική και λογαριθμικό μοντέλο). Το μονοεκθετικό μοντέλο με μηδενική ασυμπτωτική υπολογίστηκε με βάση την ακόλουθη εξίσωση:

$$P(t) = P_0 * \exp(-t / \tau_0) + P_{asympt}$$

Όπου $P(t)$ είναι η πίεση της αριστεράς κοιλίας, P_{asympt} είναι η μηδενική ασυμπτωτική, P_0 είναι μία σταθερά, t είναι ο χρόνος και τ_0 είναι η σταθερά χρόνου της ισοογκωτικής χάλασης (72).

Το μονοεκθετικό μοντέλο με μη μηδενική ασυμπτωτική υπολογίστηκε με βάση την ακόλουθη εξίσωση:

$$P(t) = P_0 * \exp(-t / \tau_n) + P_{asympt}$$

Όπου P_{asympt} είναι η μη μηδενική ασυμπτωτική (17).

Το λογαριθμικό μοντέλο υπολογίστηκε με βάση την ακόλουθη εξίσωση:

$$P(t) = (P_A / (1 + e^{t / \tau_L})) + P_B$$

Όπου $P(t)$ είναι η πίεση της αριστεράς κοιλίας, P_B είναι μια μη μηδενική, t είναι ο χρόνος και τ_L είναι η λογαριθμική σταθερά χρόνου της ισοογκωτικής χάλασης (17).

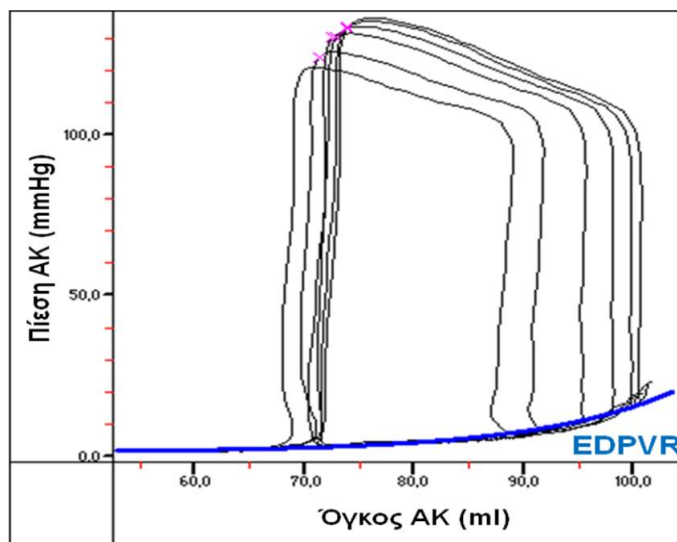
Η σταθερά δυσκαμψίας της αριστεράς κοιλίας ορίζεται ως η κλίση της καμπύλης τελοδιαστολικής πίεσης-όγκου της αριστεράς κοιλίας. Όπως έχουμε αναλύσει και στο γενικό μέρος, η καμπύλη τελοδιαστολικής πίεσης-όγκου προκύπτει

από την καμπύλη πίεσης-όγκου της αριστεράς κοιλίας για διάφορες τιμές προφορτίου (εικόνα 8). Η μεταβολή του προφορτίου επιτεύχθηκε με τον προοδευτικό αποκλεισμό της κάτω κοίλης φλέβας. Η καμπύλη τελοδιαστολικής πίεσης-όγκου, που αποτελεί την εκθετική σχέση μεταξύ της τελοδιαστολικής πίεσης και του όγκου της αριστεράς κοιλίας στο τέλος της διαστολής υπολογίστηκε με βάση την ακόλουθη εξίσωση:

$$LVP(ED) = D * \exp[Kp * LV(ED)]$$

Όπου D είναι μια σταθερά και Kp είναι σταθερά δυσκαμψίας της αριστεράς κοιλίας (19).

Τόσο η σταθερά δυσκαμψίας της αριστεράς κοιλία όσο και η σταθερά χρόνου της ισοογκωτικής χάλασης είναι δείκτες ανεξάρτητοι από τις συνθήκες φόρτισης της αριστεράς κοιλίας και γι' αυτό υπερτερούν ως προς την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας σε σχέση με την ελάχιστη τιμή της παραγώγου της ενδοκοιλοτικής πίεσης σε συνάρτηση με το χρόνο (dP/dtmin).



Εικόνα 8. Καμπύλη πίεσης όγκου της αριστεράς κοιλίας κατά τη διάρκεια αποκλεισμού της κάτω κοίλης φλέβας. Η μπλε γραμμή αποτελεί τη γραφική παράσταση της τελοδιαστολικής πίεσης σε συνάρτηση με τον τελοδιαστολικό όγκο (EDPVR). ΑΚ: Αριστερά Κοιλία.

H. Δείκτες Συγχρονισμού των Τοιχωμάτων τη Αριστεράς Κοιλίας

Προκειμένου να μελετήσουμε το συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας, χρησιμοποιήσαμε τους κρυστάλλους που είχαμε τοποθετήσει περιμετρικά στον εγκάρσιο άξονα αυτής (34). Ενώ στον υπολογισμό του όγκου, ο πρόσθιος διαφραγματικός κρύσταλλος ήταν ζευγάρι με τον οπίσθιο πλάγιο και ο πρόσθιος πλάγιος με τον οπίσθιο διαφραγματικό, στη μελέτη του συγχρονισμού, οι δύο πρόσθιοι κρύσταλλοι αποτελούν το ένα ζευγάρι ενώ οι δύο οπίσθιοι το δεύτερο (εικόνα 9A). Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί ότι χρησιμοποιήσαμε δύο όρους για να περιγράψουμε το μηχανικό δυσσυγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας: ο όρος συστολικός δυσσυγχρονισμός (ΣΔ) αναφέρεται στο δυσσυγχρονισμό που παρουσιάζεται κατά τη διάρκεια της συστολής, ενώ ο διαστολικός δυσσυγχρονισμός (ΔΔ) αναφέρεται στο δυσσυγχρονισμό κατά τη φάση της διαστολής. Ως συστολικός δυσσυγχρονισμός ορίζεται η διαφορά του χρόνου που απαιτείται προκειμένου το πρόσθιο και το οπίσθιο τοίχωμα να λάβουν τη μέγιστη βράχυνση (Εικόνα 9B).

$$\Sigma\Delta = t_{\text{πρόσθιο τοίχωμα μεγ βραχ}} - t_{\text{οπίσθιο τοίχωμα μεγ βραχ}}$$

Διαστολικός δυσσυγχρονισμός ορίζεται η διαφορά του χρόνου που απαιτείται προκειμένου το πρόσθιο και το οπίσθιο τοίχωμα να λάβουν τη μέγιστη διάταση (εικόνα 9B).

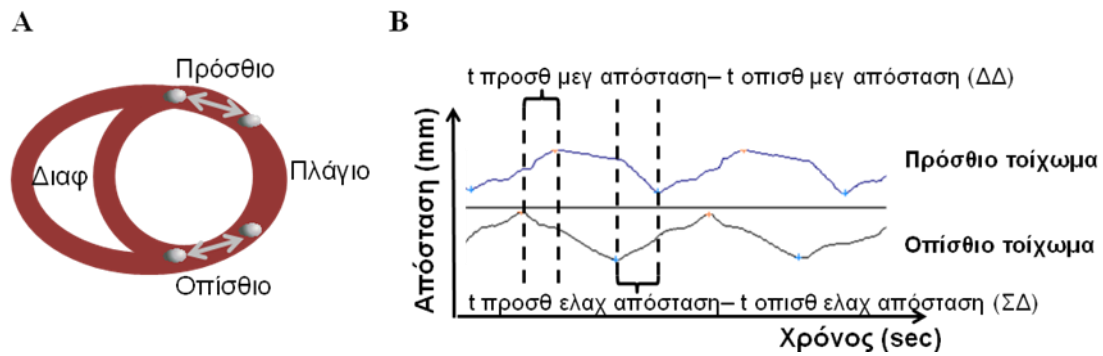
$$\Delta\Delta = t_{\text{πρόσθιο τοιχ μεγ διάταση}} - t_{\text{οπίσθιο τοιχ μεγ διάταση}}$$

Ο Μέσος Συστολικός Δυσσυγχρονισμός (ΜΣΔ) και ο Μέσος Διαστολικός Δυσσυγχρονισμός (ΜΔΔ) υπολογίστηκαν από το μέσο όρο του δυσσυγχρονισμού 2-5 καρδιακών κύκλων. Μεταβολή του ΣΔ ($\Delta \Sigma\Delta$) ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ του ΣΔ μετά από παρέμβαση (πχ αύξηση του μεταφορτίου) μείον το ΣΔ κατά τις μετρήσεις ελέγχου.

$$\Delta \Sigma\Delta = \text{ΜΣΔ}_{\text{παρέμβαση}} - \text{ΜΣΔ}_{\text{μέτρηση ελέγχου}}$$

Ομοίως ορίζεται και η μεταβολή του ΔΔ.

$$\Delta \Delta\Delta = \text{ΜΔΔ}_{\text{παρέμβαση}} - \text{ΜΔΔ}_{\text{μέτρηση ελέγχου}}$$



Εικόνα 9. (Α) Ζεύγη κρυστάλλων του προσθίου και του οπισθίου τοιχώματος με βάση τα οποία μετρήθηκε η χρονική μεταβολή του μήκους δύο σημείων του προσθίου και το οπισθίου τοιχώματος αντίστοιχα, προκειμένου να υπολογιστούν οι δείκτες συστολικού και διαστολικού δυσσυγχρονισμού, **(Β)** Ημιτονοειδής καμπύλη μεταβολής του μήκους σε συνάρτηση με το χρόνο μεταξύ δύο σημείων του προσθίου (μπλε γραμμή) και του οπισθίου τοιχώματος (μαύρη γραμμή). Υπολογισμός συστολικού και διαστολικού δυσσυγχρονισμού.

Διαφ: Διαφραγματικό τοίχωμα, ΔΔ: Διαστολικός Δυσσυγχρονισμός, ΣΔ: Συστολικός Δυσσυγχρονισμός, t προσθ μεγ απόσταση- t οπισθ μεγ απόσταση: Διαφορά χρόνου που δύο σημεία του προσθίου και του οπισθίου τοιχώματος είχαν τη μέγιστη μεταξύ τους απόσταση, t προσθ ελαχ απόσταση- t οπισθ ελαχ απόσταση: Διαφορά χρόνου που δύο σημεία του προσθίου και του οπισθίου τοιχώματος είχαν την ελάχιστη μεταξύ τους απόσταση.

Θ. Στατιστική Ανάλυση

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm σταθερό σφάλμα της μέσης τιμής. Dixon's Q test με 99% confidential interval χρησιμοποιήθηκε για την εξαίρεση ακραίων τιμών.

Προκειμένου να συγκρίνουμε αιμοδυναμικές παραμέτρους και δείκτες κινητικότητας της αριστεράς κοιλίας τόσο εντός τη ίδιας πειραματικής φάσης όσο και μεταξύ των διαφορετικών πειραματικών φάσεων, για τα έξι ζώα που επέζησαν μέχρι το τέλος του πειράματος, χρησιμοποιήσαμε two way ANOVA με Tukey's post hoc ανάλυση. Στην περίπτωση του EDPVR και του PRSW που είχαμε δύο τιμές ανά πειραματική φάση χρησιμοποιήσαμε Bonferonni post hoc για τη σύγκριση των τιμών εντός της ίδιας πειραματικής φάσης.

Προκειμένου να συγκρίνουμε αιμοδυναμικές παραμέτρους και δείκτες κινητικότητας της αριστεράς κοιλίας εντός της ίδια πειραματικής φάσης για τα δώδεκα ζώα που απεβίωσαν σε διαφορετικές πειραματικές φάσεις, χρησιμοποιήσαμε one way ANOVA με Tukey's post hoc ανάλυση. Η σύγκριση των μετρήσεων ελέγχου (ME) μεταξύ των διαφορετικών πειραματικών φάσεων έγινε με one way ANOVA με Dunett's post hoc ανάλυση. Στην περίπτωση μη κανονικής κατανομής των συγκρινόμενων παραμέτρων η σύγκριση έγινε με one way ANOVA με Dunn's post hoc ανάλυση.

Στις περιπτώσεις που οι συγκρινόμενες ομάδες ήταν δύο, η στατιστική ανάλυση έγινε με t-test κατά ζεύγη. Η σχέση του συγχρονισμού των τοιχωμάτων με τις επαγόμενες από το μεταφορτίο μεταβολές της διαστολικής λειτουργίας μελετήθηκαν με τη μέθοδο της γραμμικής εξάρτησης (linear regression). Για την τεκμηρίωση της στατιστικής σημαντικότητας επελέγη το επίπεδο $P < 0,05$.

III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η παρούσα πειραματική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 13 χοίρους βάρους 30-35 κιλών. Ένα πειραματόζωο εξαιρέθηκε από την ανάλυση εξαιτίας παρατεταμένης ισοογκωτικής χάλασης της φυσιολογικής αριστεράς κοιλίας κατά την έναρξη του πειράματος. Dixon's Q test χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να πιστοποιηθεί η ακραία διαστολική δυσλειτουργία του συγκεκριμένου πειραματοζώου. Από τα υπόλοιπα 12 πειραματόζωα που χρησιμοποιήθηκαν συνολικά, 6 επιβίωσαν μέχρι το τέλος των 2 ωρών επαναιμάτωσης. Τα υπόλοιπα 6 κατέληξαν κατά τη διάρκεια της πρώτης ώρας της επαναιμάτωσης. Για την ομάδα των πειραματόζωων που κατέληξε πριν την ολοκλήρωση της επαναιμάτωσης, χρησιμοποιήθηκαν τόσο οι αιμοδυναμικές καταγραφές όσο και οι καταγραφές κινητικότητας του φυσιολογικού μυοκαρδίου, στα 20 λεπτά της ισχαιμίας και στα 30 λεπτά επαναιμάτωσης. Στις περιπτώσεις που η ποιότητα της καταγραφής δεν ήταν καλή (παράσιτα, αρρυθμίες κτλ) η καταγραφή εξαιρούνταν από την ανάλυση. Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα της πειραματικής μελέτης σε τρεις υποενότητες. Στην πρώτη υποενότητα θα παρουσιαστεί η επίδραση της αύξησης του μεταφορτίου καθόλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου (*κανονική μεταβολή του μεταφορτίου*) στη διαστολική λειτουργία και στο συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας ενώ στη δεύτερη και τρίτη υποενότητα θα παρουσιαστεί η επίδραση της φασικής αύξησης του μεταφορτίου (*μη κανονικές μεταβολές*).

Σύγκριση αιμοδυναμικών καταγραφών ελέγχου μεταξύ επιζώντων και μη επιζώντων πειραματόζωων

Πριν προχωρήσουμε στην μελέτη της επίδρασης των μεταβολών του μεταφορτίου (κανονικών και φασικών) στη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας, συγκρίναμε βασικές αιμοδυναμικές παραμέτρους μεταξύ των πειραματόζωων που επιβίωσαν καθόλη τη διάρκεια της επαναιμάτωσης και των πειραματόζωων που απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της πρώτης ώρας επαναιμάτωσης. Παρά το γεγονός ότι η σύγκριση μεταξύ αυτών των δύο ομάδων δεν αποτελεί στόχο της παρούσας μελέτης, θεωρούμε ότι η σύγκριση αυτή είναι σημαντική λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι δεδομένα και των δύο ομάδων συνυπολογίζονται όταν γίνονται συγκρίσεις εντός της εκάστοτε πειραματικής φάσης.

Η σύγκριση των αιμοδυναμικών μετρήσεων ελέγχου μεταξύ επιζώντων και μη επιζώντων πειραματόζωων παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Εκτός από το $-Dp/Dt_{max}$, όλες οι άλλες βασικές αιμοδυναμικές παράμετροι του φυσιολογικού μυοκαρδίου δε διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων γεγονός που υποδηλώνει ότι οι δύο ομάδες είναι συγκρίσιμες μεταξύ τους και ότι κανένα από τα βασικά αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά δε μπορεί να προβλέψει την επιβίωση του πειραματοζώου. Κατ' επέκταση, ο συνυπολογισμός των δεδομένων των δύο ομάδων κατά την πραγματοποίηση συγκρίσεων εντός των πειραματικών φάσεων δεν οδηγεί σε συστηματικό σφάλμα. Παρά το γεγονός ότι δεν προκύπτει συστηματικό σφάλμα κατά την ανάλυση των πειραματόζωων ως ενιαίου συνόλου (επιζώντα και μη επιζώντα), στη συνέχεια, σε κάθε κεφάλαιο της παρούσας διατριβής τα δεδομένα αναλύονται και παρουσιάζονται με δύο τρόπους με στόχο τη μέγιστη δυνατή πληρότητα και ακρίβεια στην ανάλυση: 1. Μελέτη της επίδρασης μεταβολών του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία με ανάλυση μόνο των επιζώντων

πειραματόζωων με χρήση two-way ANOVA για συγκρίσεις τόσο εντός της εκάστοτε πειραματικής φάσης όσο και μεταξύ πειραματικών φάσεων, 2. Μελέτη της επίδρασης του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία με ανάλυση του συνόλου των πειραματόζωων (επιζώντων και μη επιζώντων) με χρήση one-way ANOVA με διόρθωση κατά Tukey ή Bonferroni για συγκρίσεις εντός της εκάστοτε πειραματικής φάσης και με διόρθωση κατά Dunnett για συγκρίσεις των μετρήσεων ελέγχου μεταξύ των πειραματικών φάσεων.

Πίνακας 1. Σύγκριση των αιμοδυναμικών μετρήσεων ελέγχου μεταξύ των πειραματόζων που επιβίωσαν καθόλη τη διάρκεια της επαναιμάτωσης (επιζώντα) και των πειραματόζων που επέζησαν μέχρι την πρώτη ώρα της επαναιμάτωσης (μη επιζώντα).

	Επιζώντα πειραματόζωα (n=6)	Μη επιζώντα πειραματόζωα (n=6)	p-value
Αρτηριακή Πίεση, mmHg			
Συστολική	132 ± 8	116 ± 6	0,13
Τελοδιαστολική	96 ± 9	86 ± 7	0,39
Καρδιακή συχνότητα, σφύξεις/λεπτό	90 ± 5	96 ± 6	0,48
Μέγιστη πίεση αρ κοιλίας, mmHg	126 ± 7	108 ± 7	0,09
Ελάχιστη πίεση αρ κοιλίας, mmHg	2,7 ± 1,6	1,7 ± 1,8	0,68
Κεντρική φλεβική πίεση, mmHg	3,1 ± 0,5	2,7 ± 0,8	0,67
+DP/Dtmax, mmHg/sec	1612 ± 192	1596 ± 110	0,95
-DP/Dtmax, mmHg/sec	-2208 ± 182	-1678 ± 95	0,03*
Σταθερά χρόνου ισοογκωτικής χάλασης με μηδενική ασυμπτωτική (tau ₀), msec	35 ± 2	44 ± 7	0,22
Σταθερά χρόνου ισοογκωτικής χάλασης με μη μηδενική ασυμπτωτική (tau _n), msec	37 ± 2	44 ± 6	0,26
Σταθερά χρόνου ισοογκωτικής χάλασης, λογαριθμικό μοντέλο (tau _l), msec	22 ± 1,6	26 ± 4	0,43
Σταθερά μυοκαρδιακής δυσκαμψίας αρ κοιλίας (Kp)	0,03 ± 0,002	0,09 ± 0,06	0,27
Preload Recrutable Stroke Work, mmHg	86 ± 11	91 ± 15	0,79

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερό σφάλμα της μέσης τιμής. Σύγκριση έγινε με t test για ανεξάρτητα δείγματα. *Στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε για P<0,05.

A. Επίδραση της κανονικής αύξησης του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία και το συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας

Επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου στις αιμοδυναμικές παραμέτρους

Η επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου στις αιμοδυναμικές παραμέτρους για τα 6 επιζώντα πειραματόζωα παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Οι αντίστοιχες παράμετροι για το σύνολο των 12 πειραματόζωων παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Η έκπτυξη του ασκού της ενδοαορτικής αντλίας προκάλεσε οξεία αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της μέγιστης πίεσης της αριστεράς κοιλίας τόσο στην αρχική φάση του πειράματος κατά την οποία η αιματική ροή στον πρόσθιο κατιόντα ήταν φυσιολογική (φυσιολογικό μυοκάρδιο) όσο και κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης. Η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της μέγιστης πίεσης της αριστεράς κοιλίας που παρατηρήθηκε οξέως μετά την έκπτυξη του ασκού, διατηρήθηκε και στα πρώτα δύο λεπτά της έκπτυξης (πίνακας 2). Από τα παραπάνω δεδομένα γίνεται αντιληπτό ότι ο εκπτυσσόμενος ενδοαορτικός ασκός αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδο αύξησης του μεταφορτίου. Ανάλογη αλλά μικρότερου βαθμού ήταν η αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης σε καθεμία από τις τέσσερις πειραματικές φάσεις (φυσιολογικό μυοκάρδιο, ισχαιμία, επαναιμάτωση 30', επαναιμάτωση 90') (πίνακας 2). Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί ότι η ισχαιμία προκάλεσε μείωση τόσο του $+DP/Dt_{max}$ όσο και του $-DP/Dt_{max}$ γεγονός που υποδηλώνει επιδείνωση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής λειτουργίας. Κατά την επαναιμάτωση η συστολική και η διαστολική λειτουργία βελτιώθηκαν μερικώς όπως υποδηλώνει η αύξηση του $+DP/Dt_{max}$ και του $-DP/Dt_{max}$ αλλά παρέμεινε μειωμένη σε σχέση με το φυσιολογικό μυοκάρδιο. Τέλος, η καρδιακή

συχνότητα παρέμεινε στις περισσότερες των περιπτώσεων αμετάβλητη, τόσο οξέως όσο και 2 λεπτά μετά την αύξηση του μεταφορτίου, γεγονός που υποδηλώνει την αποτελεσματικότητα της προθεραπείας με ιβαμπραδίνη (πίνακας 2). Ανάλογα αποτελέσματα προκύπτουν και κατά τη στατιστική ανάλυση του συνόλου των 12 πειραματόζωων (πίνακας 3).

Πίνακας 2. Αιμοδυναμικές μετρήσεις αμέσως μετά την αύξηση του μεταφορτίου (AM-0) και 2 λεπτά αργότερα ενώ το μεταφορτίο παρέμενε αυξημένο (AM-2λεπτά) (δεδομένα από την ανάλυση των επιζησάντων πειραματοζώων-ν=6)

	Φυσιολογικό Μυοκάρδιο			Ισχαιμία 20 λεπτά			Επαναϊμάτωση						
	Μετρήσεις ελέγχου	AM, λεπτά		Μετρήσεις ελέγχου	AM, λεπτά		30 λεπτά			90 λεπτά			
		0	2		0	2	Μετρήσεις ελέγχου	0	2	Μετρήσεις ελέγχου	0	2	
Αρτηριακή πίεση, mmHg													
Συστολική	132 ± 8	151 ± 6*	152 ± 7*	115 ± 14 [#]	133 ± 13*	136 ± 11*	102 ± 12 [#]	124 ± 11*	122 ± 14*	101 ± 12 [#]	123 ± 12*	120 ± 13*	
Τελοδιαστολική	96 ± 9	105 ± 8*	106 ± 8*	85 ± 13 [#]	96 ± 13*	98 ± 12*	72 ± 12 [#]	92 ± 12*	88 ± 14*	70 ± 12 [#]	89 ± 11*	89 ± 11*	
Μέγιστη πίεση αρ. κοιλίας, mmHg	126 ± 7	144 ± 5*	145 ± 7*	110 ± 12 [#]	127 ± 12*	129 ± 10*	98 ± 10 [#]	118 ± 10*	117 ± 13*	97 ± 10 [#]	117 ± 10*	115 ± 12*	
Ελάχιστη πίεση αρ. κοιλίας, mmHg	2,7 ± 1,6	3,6 ± 1,7*	3,2 ± 1,4	4,6 ± 1,6 [#]	6 ± 1,6*	5,8 ± 1,9*	6 ± 1,4 [#]	8,2 ± 1,3*	7,3 ± 1,7*	5,1 ± 1,4 [#]	6,6 ± 1,6*	6,2 ± 1,7*	
Καρδιακή συχνότητα, bpm	86 ± 4	84 ± 5	84 ± 5	90 ± 5	86 ± 5	87 ± 4	105 ± 7 [#]	105 ± 7	98 ± 6 ^{*,**}	109 ± 5 [#]	110 ± 5	107 ± 6	
Κεντρική φλεβική πίεση, mmHg	3,1 ± 0,5			4 ± 0,8			5,2 ± 0,9 [#]			4,8 ± 1,1 [#]			
+DP/Dtmax, mmHg/sec	1612 ± 192	1485 ± 159*	1603 ± 176 ^{**}	1199 ± 144 [#]	1178 ± 124	1263 ± 109	989 ± 76 [#]	1018 ± 52	1026 ± 119	1115 ± 89 [#]	1120 ± 92	1080 ± 90	
-DP/Dtmax, mmHg/sec	-2208 ± 182	-2320 ± 148*	-2431 ± 144 ^{*,**}	-1770 ± 244 [#]	-1908 ± 205*	-1936 ± 184*	-1408 ± 201 [#]	-1595 ± 169*	-1613 ± 193*	-1495 ± 232 [#]	-1736 ± 169*	-1656 ± 197*	
Preload Recrutable Stroke Work, mmHg	86 ± 11		79 ± 12	71 ± 9		80 ± 7	50 ± 14		59 ± 8	61 ± 3		91 ± 16	

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερό σφάλμα της μέσης τιμής. Στατιστική ανάλυση έγινε με 2-way repeated measures ANOVA με Tukey's διόρθωση. Διόρθωση κατά Bonferroni χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των τιμών του PRSW εντός της ίδιας πειραματικής φάσης. *P<0,05 κατά τη σύγκριση με την αντίστοιχη μέτρηση ελέγχου, **P<0,05 κατά τη σύγκριση με AM-0, [#]P<0,05 κατά τη σύγκριση με το φυσιολογικό μυοκάρδιο

Πίνακας 3. Αιμοδυναμικές μετρήσεις αμέσως μετά την αύξηση του μεταφορτίου (AM-0) και 2 λεπτά αργότερα ενώ το μεταφορτίο παρέμενε αυξημένο (AM-2λεπτά) (δεδομένα από την ανάλυση τόσο των επιζησάντων όσο και το μη επιζησάντων πειραματοζώων- $n=12$)

	Φυσιολογικό Μυοκάρδιο			Ισχαιμία 20 λεπτά			Επαναιμάτωση					
							30 λεπτά			90 λεπτά		
	Μετρήσεις ελέγχου	AM, λεπτά		Μετρήσεις ελέγχου	AM, λεπτά		Μετρήσεις ελέγχου	AM, λεπτά		Μετρήσεις ελέγχου	AM, λεπτά	
	0	2		0	2		0	2		0	2	
Αρτηριακή πίεση, mmHg												
Συστολική	124 ± 5	144 ± 5*	144 ± 4*	105 ± 9	123 ± 8*	127 ± 7*	87 ± 10 [#]	106 ± 11*	104 ± 12*	101 ± 12 [#]	123 ± 12*	120 ± 13*
Τελοδιαστολική	91 ± 6	103 ± 5*	104 ± 5*	79 ± 8	91 ± 8*	95 ± 7*	59 ± 9 [#]	77 ± 10*	75 ± 10*	70 ± 12 [#]	89 ± 11*	89 ± 11*
Μέγιστη πίεση αρ. κοιλίας, mmHg	117 ± 5	136 ± 5*	137 ± 5*	98 ± 8	114 ± 8*	118 ± 7*	81 ± 10 [#]	98 ± 11*	102 ± 12*	97 ± 10 [#]	117 ± 10*	115 ± 12*
Ελάχιστη πίεση αρ. κοιλίας, mmHg	2,2 ± 1,1	3,3 ± 1,3*	2,9 ± 1,3	4,2 ± 2 [#]	5,7 ± 2,1*	5,6 ± 2,1*	4,2 ± 1,2 [#]	5,8 ± 1,3*	5,5 ± 1,5*	5,1 ± 1,4 [#]	6,6 ± 1,6	6,2 ± 1,7
Καρδιακή συχνότητα, bpm	91 ± 4	89 ± 4	88 ± 4*	99 ± 4	97 ± 4	95 ± 4	109 ± 5 [#]	109 ± 5	107 ± 6	109 ± 5 [#]	110 ± 5	107 ± 6*
Κεντρική φλεβική πίεση, mmHg	2,9 ± 0,5			4,2 ± 0,8			5,2 ± 0,7 [#]			4,8 ± 1,1 [#]		
+DP/Dtmax, mmHg/sec	1604 ± 106	1481 ± 91*	1600 ± 95**	1121 ± 102 [#]	1097 ± 89	1180 ± 80*,**	842 ± 90 [#]	875 ± 86	913 ± 97	1115 ± 89 [#]	1120 ± 92	1080 ± 90
-DP/Dtmax, mmHg/sec	-1943 ± 126	-2124 ± 99*	-2214 ± 99*	-1563 ± 167 [#]	-1726 ± 145*	-1790 ± 120*	-1131 ± 179 [#]	-1343 ± 169*	-1342 ± 170*	-1495 ± 232 [#]	-1736 ± 169*	-1656 ± 197
Preload Recrutable Stroke Work, mmHg	87,8 ± 8		75,4 ± 9	58,1 ± 8		74,7 ± 5	50,4 ± 8 [#]		59,4 ± 8	61 ± 3		91,4 ± 16

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερό σφάλμα της μέσης τιμής. Στατιστική ανάλυση έγινε με 1-way repeated measures ANOVA με Tukey's διόρθωση (ή Dunnett's διόρθωση όταν η σύγκριση γίνονταν μεταξύ των μετρήσεων ελέγχου των εκάστοτε πειραματικών φάσεων και της καταγραφής ελέγχου του φυσιολογικού μυοκαρδίου). Η σύγκριση μεταξύ PRSW AM-2λεπτά και PRSW μέτρηση ελέγχου έγινε με t-test κατά ζεύγη. * $P < 0,05$ κατά τη σύγκριση με την αντίστοιχη μέτρηση ελέγχου, ** $P < 0,05$ κατά τη σύγκριση με AM-0, [#] $P < 0,05$ κατά τη σύγκριση με το φυσιολογικό μυοκάρδιο.

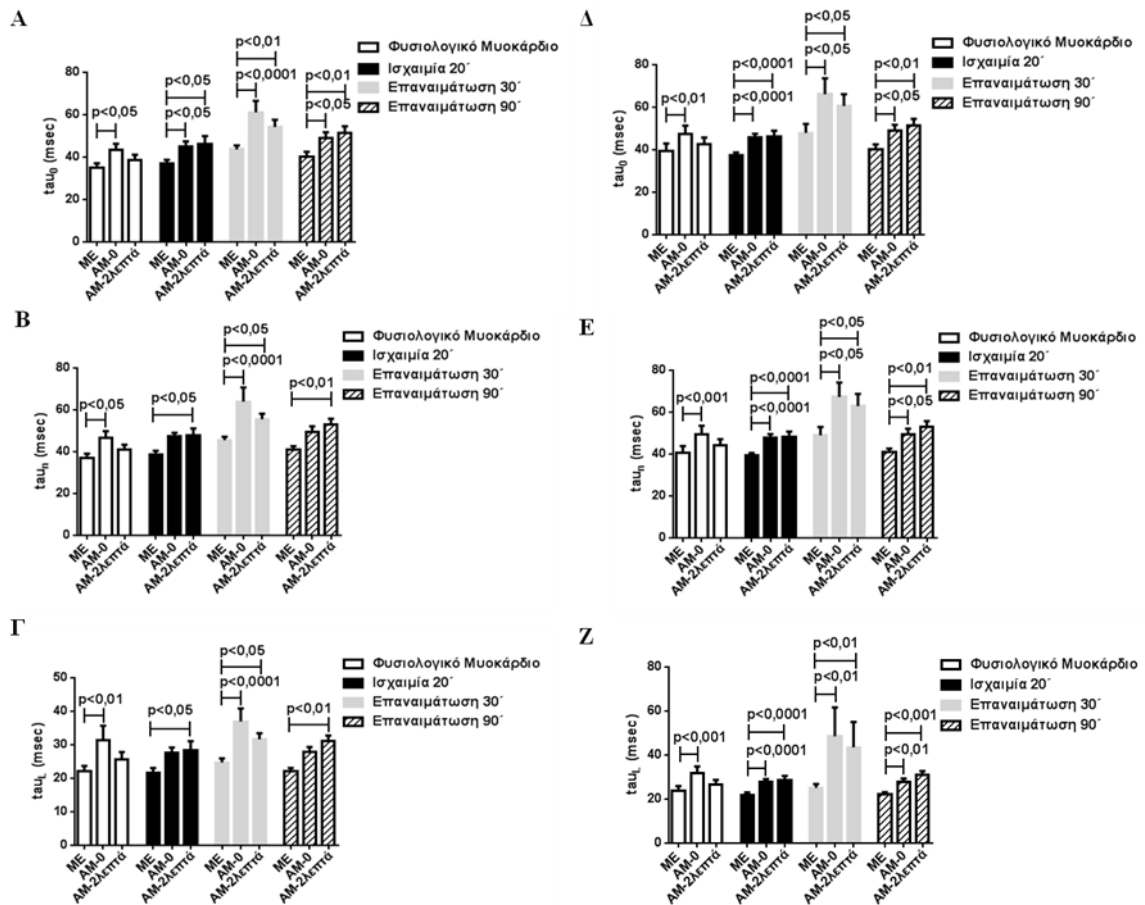
Επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου στην ισοογκωτική χάλαση

Η αύξηση του μεταφορτίου οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση της χρονική σταθεράς ισοογκωτικής χάλασης (τ_{00}) κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας (AM-0 - ME: 45±2 vs. 37±2 ms, $P < 0,05$ και AM-2λεπτά - ME: 46±4 vs. 37±2ms; $P < 0,05$), στα 30 λεπτά της επαναιμάτωσης (AM-0 - ME: 61±5 vs. 44±2ms, $P < 0,0001$ και AM-2λεπτά - ME: 54±3 vs. 44±2 ms, $P < 0,01$) καθώς και στα 90 λεπτά της επαναιμάτωσης (AM-0 - ME: 49±3 vs. 40±2ms, $P < 0,05$ και AM-2λεπτά - ME: 52±3 vs. 40±2 ms, $P < 0,01$) γεγονός που σημαίνει μείωση του ρυθμού ισοογκωτικής χάλασης (εικόνα 10Α). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια όταν η σταθερά χρόνου ισοογκωτικής χάλασης υπολογίστηκε με βάση μαθηματικό μοντέλο με μη μηδενική ασυμπτωτική (τ_{n}) (Ισχαιμία 20' AM-0 - ME: 47±2 vs. 39±2ms, $P < ns$ και AM-2λεπτά - ME: 48±3 vs. 39±2 ms, $P < 0,05$. Επαναιμάτωση 30' AM-0 - ME: 64±7 vs. 45±2ms, $P < 0,0001$ και AM-2λεπτα - ME: 55±3 vs. 45±2 ms, $P < 0,05$. Επαναιμάτωση 90' AM-0 - ME: 50±3 vs. 41±2ms, $P < ns$ και AM-2λεπτά - ME: 53±3 vs. 41±2 ms, $P < 0,01$) ή με βάση λογαριθμικό μαθηματικό μοντέλο (τ_{L}) (Ισχαιμία 20' AM-0 - ME: 27,5±2 vs. 22±1ms, $P < ns$ και AM-2λεπτά - ME: 28,5±3 vs. 22±1 ms, $P < 0,05$. Επαναιμάτωση 30' AM-0 - ME: 37±4 vs. 25±1ms, $P < 0,0001$ και AM-2λεπτά - ME: 32±2 vs. 25±1 ms, $P < 0,05$. Επαναιμάτωση 90' AM-0 - ME: 28±1 vs. 22±1ms, $P = ns$ και AM-2λεπτά - ME: 31±2 vs. 22±1 ms, $P < 0,01$) (εικόνες 10B, 10Γ). Αντίθετα η αύξηση του μεταφορτίου προκάλεσε μόνο οξεία επιβράδυνση του ρυθμού ισοογκωτικής χάλασης στο φυσιολογικό μυοκάρδιο (τ_{00} AM-0 - ME: 43±3 vs. 35±2 ms, $P < 0,05$; τ_{n} AM-0 - ME: 46±3 vs. 37±2 ms, $P < 0,05$; τ_{L} AM-0 - ME: 31±4 vs. 22±2 ms, $P < 0,05$) (εικόνες 10Α-10Γ). Δύο λεπτά αργότερα και ενώ το μεταφορτίο παρέμενε αυξημένο, ο ρυθμός ισοογκωτικής χάλασης βελτιώθηκε και δε

διέφερε στατιστικά σημαντικά από τη μέτρηση ελέγχου (τ_{0} AM-0 - ME: 38,8±2 vs. 35±2 ms, $P=ns$; τ_{n} AM-0 - ME: 41±2 vs. 37±2 ms, $P=ns$; τ_{L} AM-0 - ME: 25,7±2 vs. 22±2 ms, $P=ns$). Τα παραπάνω ευρήματα υποδηλώνουν ότι το μυοκάρδιο τόσο κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας όσο και κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης είναι ευάλωτο στις μεταβολές του μεταφορτίου. Αντίθετα, το φυσιολογικό μυοκάρδιο παρουσιάζει ανθεκτικότητα στις μεταβολές του μεταφορτίου.

Τα αποτελέσματα της επίδρασης του μεταφορτίου επί της διαστολικής λειτουργία της αριστεράς κοιλίας ήταν ανάλογα όταν αναλύσαμε το σύνολο των 12 πειραματόζωων (εικόνες 10Δ-10Ζ). Συγκεκριμένα, αύξηση του μεταφορτίου προκάλεσε αύξηση της σταθεράς χρόνου ισοογκωτικής χάλασης κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας (τ_{0}) (AM-0 - ME: 46±2 vs. 37±1 ms, $P < 0,0001$ και 46±3 vs. 37±1ms; $P < 0,0001$), στα 30 λεπτά της επαναιμάτωσης (AM-0 - ME: 64±6 vs. 48±4ms, $P < 0,05$ και AM-2λεπτά - ME: 61±5 vs. 48±4 ms, $P < 0,05$) καθώς και στα 90 λεπτά της επαναιμάτωσης (AM-0 - ME: 49±3 vs. 40±2ms, $P < 0,05$ και AM-2λεπτά - ME: 52±3 vs. 40±2 ms, $P < 0,01$) (εικόνα 10Δ). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια όταν η σταθερά χρόνου ισοογκωτικής χάλασης υπολογίστηκε με βάση μαθηματικό μοντέλο με μη μηδενική ασυμπτωτική (τ_{n}) (Ισχαιμία 20' AM-0 - ME: 48±2 vs. 39±1ms, $P < 0,0001$ και AM- 2λεπτά - ME: 48±2 vs. 39±1 ms, $P < 0,0001$. Επαναιμάτωση 30' AM-0 - ME: 67±7 vs. 49±4ms, $P < 0,05$ και AM-2λεπτα - ME: 63±6 vs. 49±4 ms, $P < 0,05$. Επαναιμάτωση 90' AM-0 - ME: 50±3 vs. 41±2ms, $P < 0,05$ και AM-2λεπτά - ME: 53±3 vs. 41±2 ms, $P < 0,01$) ή με βάση λογαριθμικό μαθηματικό μοντέλο (τ_{L}) (Ισχαιμία 20' AM-0 - ME: 27,8±1 vs. 22±1ms, $P < 0,0001$ και AM-2λεπτά - ME: 28,7±2 vs. 22±1 ms, $P < 0,0001$. Επαναιμάτωση 30' AM-0 - ME: 49±13 vs. 25±2ms,

$P < 0.01$ και AM-2λεπτά - ME: 44 ± 11 vs. 25 ± 2 ms, $P < 0.01$. Επαναιμάτωση 90' AM-0 - ME: 28 ± 1 vs. 22 ± 1 ms, $P < 0,01$ και AM-2λεπτά - ME: 31 ± 2 vs. 22 ± 1 ms, $P < 0,001$) (εικόνες 10E, 10Z). Αντίθετα, η αύξηση του μεταφορτίου προκάλεσε μόνο οξεία επιβράδυνση του ρυθμού ισοογκωτικής χάλασης στο φυσιολογικό μυοκάρδιο (τ_{0} AM-0 - ME: 47 ± 4 vs. 39 ± 4 ms, $P < 0,01$; τ_{n} AM-0 - ME: 49 ± 4 vs. 41 ± 3 ms, $P < 0,001$; τ_{L} AM-0 - ME: 32 ± 3 vs. 24 ± 2 ms, $P < 0,001$) (εικόνες 10Δ-10Z). Δύο λεπτά αργότερα και ενώ το μεταφορτίο παρέμενε αυξημένο, ο ρυθμός ισοογκωτικής χάλασης βελτιώθηκε και δε διέφερε στατιστικά σημαντικά από τη μέτρηση ελέγχου (τ_{0} AM-0 - ME: 42 ± 3 vs. 39 ± 4 ms, $P = ns$; τ_{n} AM-0 - ME: 44 ± 3 vs. 41 ± 3 ms, $P = ns$; τ_{L} AM-0 - ME: 27 ± 2 vs. 24 ± 2 ms, $P = ns$) (εικόνες 10Δ-10Z).

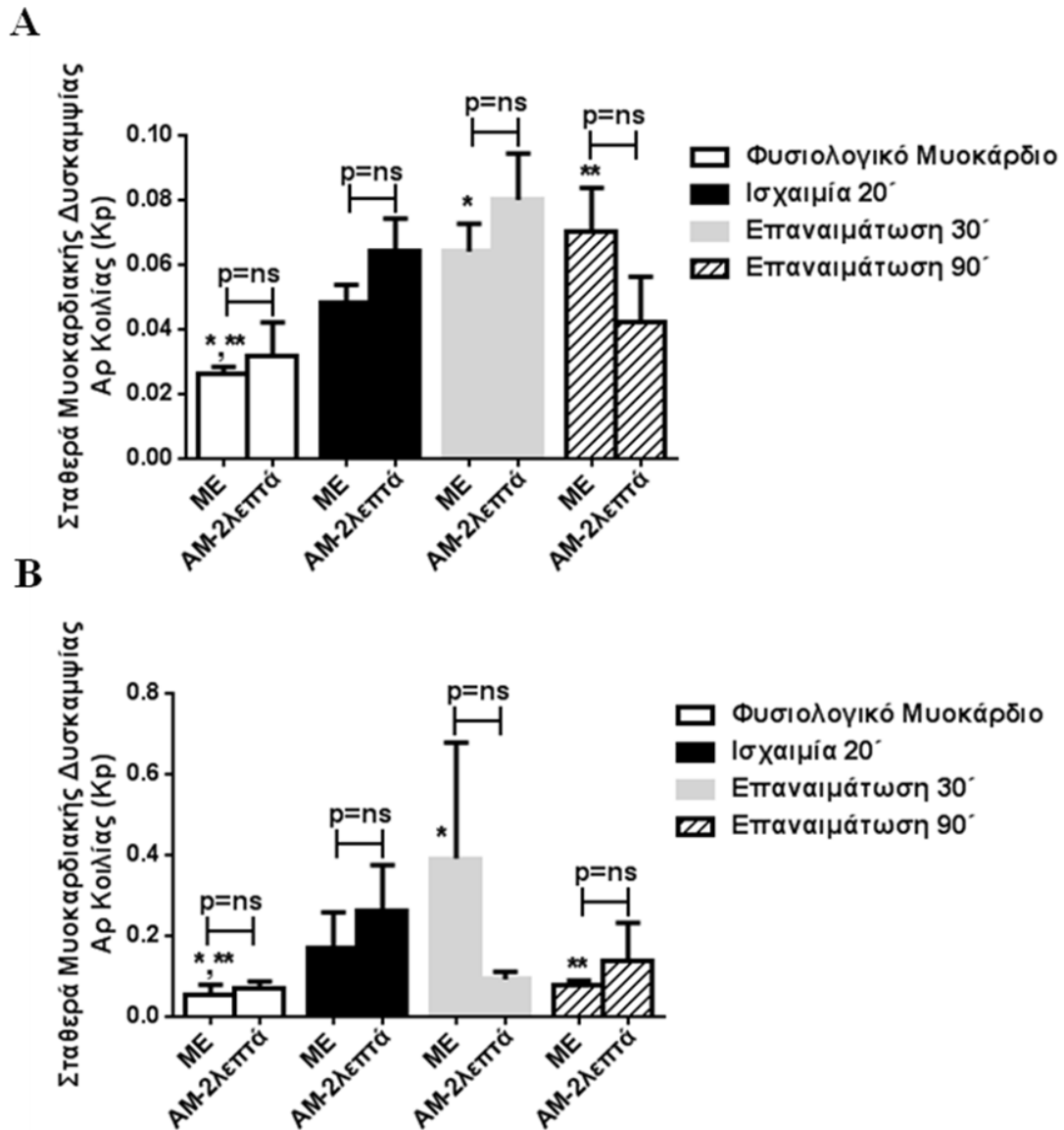


Εικόνα 10. Επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου (AM) στη σταθερά χρόνου ισογκωτικής χάλασης της αριστεράς κοιλίας (tau). Στις εικόνες Α-Γ παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης των 6 επιζώντων πειραματόζωων ενώ στις εικόνες Δ-Ζ παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης του συνόλου των 12 πειραματόζωων (επιζώντων και μη επιζώντων).

tau₀: μαθηματικό μοντέλο με μηδενική ασυμπτωτική, tau_n: μαθηματικό μοντέλο με μη μηδενική ασυμπτωτική, tau_L: λογαριθμικό μοντέλο

Επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου στη μυοκαρδιακή δυσκαμψία

Η μυοκαρδιακή δυσκαμψία αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά στα 30 λεπτά της επαναιμάτωσης συγκρινόμενη με το φυσιολογικό μυοκάρδιο και παρέμεινε αυξημένη και στα 90 λεπτά της επαναιμάτωσης (*Επαναιμάτωση 30' vs. Φυσιολογικό Μυοκάρδιο: 0,064±0,008 vs. 0,026±0,002, P<0,05 και Επαναιμάτωση 90' vs. Φυσιολογικό Μυοκάρδιο: 0,07±0,013 vs. 0,026±0,002, P<0,01*) (εικόνα 11A). Ανεξαρτήτως της πειραματικής φάσης (φυσιολογικό μυοκάρδιο, ισχαιμία 20', επαναιμάτωση 30', επαναιμάτωση 90'), η αύξηση του μεταφορτίου δεν προκάλεσε επιδείνωση της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας (*Φυσιολογικό Μυοκάρδιο AM-2λεπτά – ME: 0,032±0,01 vs. 0,026±0,002, P=ns. Ισχαιμία 20' AM-2λεπτά – ME: 0,064±0,01 vs. 0,048±0,006, P=ns. Επαναιμάτωση 30' AM-2λεπτά – ME: 0,08±0,01 vs. 0,064±0,009, P=ns. Επαναιμάτωση 90' AM-2λεπτά – ME: 0,042±0,01 vs. 0,07±0,01, P=ns*) (εικόνα 11A). Τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα κατά την ανάλυση του συνόλου των 12 πειραματόζωων (*Φυσιολογικό Μυοκάρδιο AM-2λεπτά – ME: 0,069±0,02 vs. 0,053±0,026, P=ns. Ισχαιμία 20' AM-2λεπτά – ME: 0,26±0,11 vs. 0,17±0,09, P=ns. Επαναιμάτωση 30' AM-2λεπτά – ME: 0,09±0,02 vs. 0,39±0,29, P=ns. Επαναιμάτωση 90' AM-2λεπτά – ME: 0,14±0,1 vs. 0,08±0,01, P=ns*) (εικόνα 11B).



Εικόνα 11. Επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου (AM) επί της Σταθεράς Μυοκαρδιακής Δυσκαμψίας της Αριστεράς Κοιλίας (Κρ). (A) Ανάλυση των επιζώντων πειραματόζωων (n=5) και (B) Ανάλυση του συνόλου των πειραματόζωων (n=6-9). Η αύξηση του μεταφορτίου δε μετέβαλε τη δυσκαμψία της αριστεράς κοιλίας σε καμία από τις πειραματικές φάσεις (φυσιολογικό μυοκάρδιο, ισχαιμία, επαναιμάτωση). AM-2λεπτά: Αυξημένο Μεταφορτίο για 2 λεπτά, ME: Μέτρηση Ελέγχου. * P<0,05, **P<0,05

Επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου στο συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας

Προκειμένου να μελετήσουμε την επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου στο συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας, αρχικά αναλύσαμε την επίδραση του μεταφορτίου στο συστολικό και διαστολικό συγχρονισμό μεταξύ των πειραματικών φάσεων (φυσιολογικό μυοκάρδιο, ισχαιμία 20', επαναιμάτωση 30', επαναιμάτωση 90') χρησιμοποιώντας μόνο τα πειραματόζωα που επιβίωσαν καθόλη τη διάρκεια του πειράματος και εφαρμόζοντας 2-way ANOVA (εικόνες 12A, 12B).

Αυξημένο μεταφορτίο για 2 λεπτά προκάλεσε μεγαλύτερο *συστολικό δυσσυγχρονισμό* στα 20 λεπτά της ισχαιμίας και στα 90 λεπτά της επαναιμάτωσης συγκρινόμενο με το συστολικό δυσσυγχρονισμό που προκάλεσε η ίδια παρέμβαση στο φυσιολογικό μυοκάρδιο (εικόνα 12A). Τόσο η οξεία αύξηση του μεταφορτίου όσο και αύξηση του μεταφορτίου για 2 λεπτά προκάλεσε επιδείνωση του διαστολικού δυσσυγχρονισμού στα 20 λεπτά της ισχαιμίας συγκρινόμενο με το διαστολικό δυσσυγχρονισμό που προκάλεσαν οι ίδιες παρεμβάσεις στο φυσιολογικό μυοκάρδιο (εικόνα 12B). Τέλος, αύξηση του μεταφορτίου για 2 λεπτά προκάλεσε επιδείνωση του διαστολικού δυσσυγχρονισμού στα 90 λεπτά της επαναιμάτωσης συγκρινόμενο με το διαστολικό δυσσυγχρονισμό του φυσιολογικού μυοκαρδίου (εικόνα 12B).

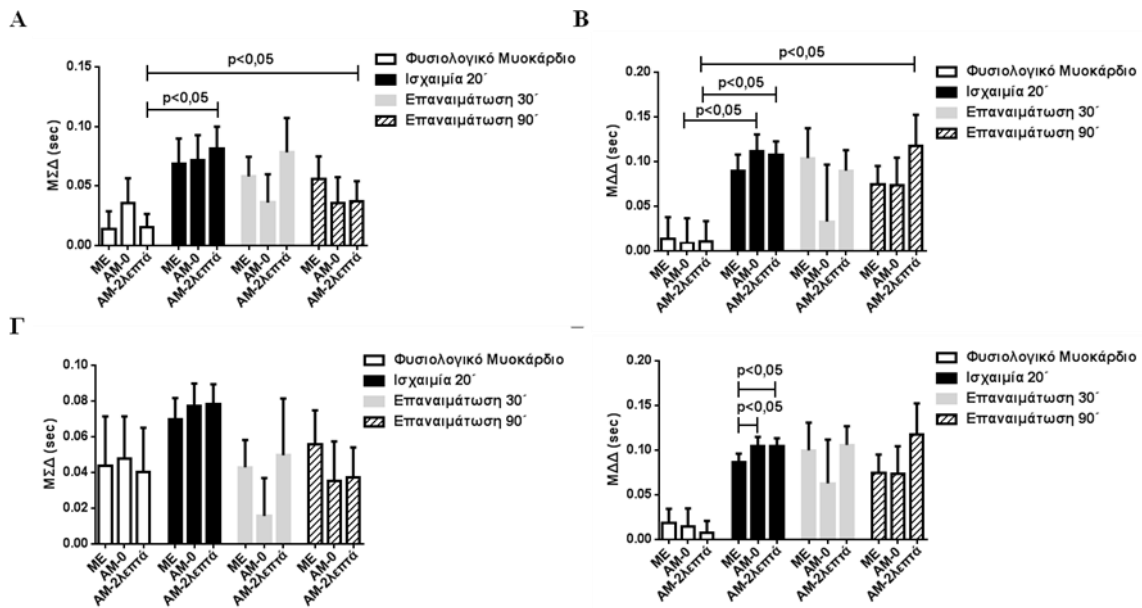
Τα ανωτέρω αποτελέσματα, μας οδήγησαν να υποθέσουμε ότι ο συγχρονισμός των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας είναι εξαρτώμενος από τις μεταβολές του μεταφορτίου σε αντίθεση με το συγχρονισμό των τοιχωμάτων της φυσιολογικής αριστεράς κοιλίας. Προκειμένου να διερευνήσουμε περαιτέρω αυτήν την υπόθεση, αναλύσαμε κάθε πειραματική φάση χωριστά και συμπεριλάβαμε στην ανάλυσή μας το σύνολο των πειραματόζωων. Η προσέγγιση αυτή μας επέτρεψε να

αυξήσουμε τον αριθμό των παρατηρήσεων κατά τη φάση του φυσιολογικού μυοκαρδίου, της ισχαιμίας και στα 30 λεπτά της επαναιμάτωσης.

Ανεξαρτήτως της πειραματικής φάσης, αύξηση του μεταφορτίου δεν προκάλεσε καμία μεταβολή στο *συστολικό δυσσυγχρονισμό* των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας συγκρινόμενη με την καταγραφή ελέγχου (εικόνα 12Γ). Αντίθετα, αύξηση του μεταφορτίου τόσο οξέως όσο και για 2 λεπτά, προκάλεσε επιδείνωση του *διαστολικού δυσσυγχρονισμού* στα 20 λεπτά της ισχαιμίας (εικόνα 12Δ).

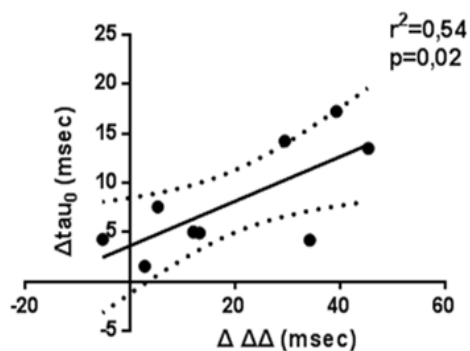
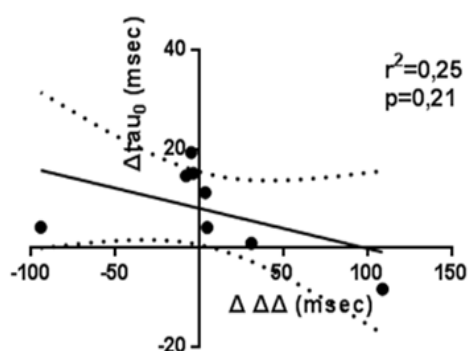
Το γεγονός ότι η αύξηση του μεταφορτίου προκάλεσε μείωση του ρυθμού ισοογκωτικής χάλασης με παράλληλη επιδείνωση του διαστολικού δυσσυγχρονισμού του ισχαιμικού μυοκαρδίου, μας οδήγησε στο να διερευνήσουμε τη σχέση μεταξύ διαστολικού δυσσυγχρονισμού και ισοογκωτικής χάλασης κατά τη φάση της *ισχαιμίας*. Έτσι, συσχετίσαμε την επαγόμενη από το μεταφορτίο μεταβολή του τ_{0} με την επαγόμενη από το μεταφορτίο μεταβολή του διαστολικού δυσσυγχρονισμού και παρατηρήσαμε μια θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών μεγεθών ($r^2=0,54$, $P = 0,02$) (εικόνα 13Α). Το εύρημα αυτό αποτελεί μία ένδειξη ότι ο επαγόμενος από το μεταφορτίο διαστολικός δυσσυγχρονισμός αποτελεί ενδεχομένως έναν από τους υποκείμενους μηχανισμούς πρόκλησης της επαγόμενης από το μεταφορτίο διαστολικής δυσλειτουργίας στο ισχαιμόν μυοκάρδιο. Τέλος, όπως ήταν αναμενόμενο, κατά τη φάση της *επαναιμάτωσης*, ο επαγόμενος από το μεταφορτίο διαστολικός δυσσυγχρονισμός δεν σχετίζεται με την επαγόμενη από το μεταφορτίο παράταση της ισοογκωτικής χάλασης ($r^2=0,25$, $P = 0,21$) (εικόνα 13Β). Το αποτέλεσμα αυτό καταδεικνύει ότι ενδεχομένως διαφορετικοί υποκείμενοι μηχανισμοί ελέγχουν την επαγόμενη από το μεταφορτίο διαστολική δυσλειτουργία κατά την ισχαιμία και κατά την επαναιμάτωση.

Τα αποτελέσματα της επίδρασης του αυξημένου μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία και το συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 8 στο τέλος του κεφαλαίου «Αποτελέσματα».



Εικόνα 12. Επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου (AM) στο συστολικό και διαστολικό συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας. (A, B) Ανάλυση των επιζώντων πειραματόζωων (n=5) και (Γ, Δ) Ανάλυση του συνόλου των πειραματόζωων (n=5-10). Αύξηση του μεταφορτίου προκάλεσε επιδείνωση του διαστολικού συγχρονισμού των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας κατά τη φάση της ισχαιμίας (Δ).

MΣΔ: Μέσος Συστολικός Δυσσυγχρονισμός, ΜΔΔ: Μέσος Διαστολικός Δυσσυγχρονισμός

A**B**

Εικόνα 13. Συσχέτιση μεταξύ $\Delta\tau_0$ και μεταβολής Διαστολικού Δυσσυγχρονισμού ($\Delta\Delta$) κατά τη φάση της ισχαιμίας (**A**) και στα 30 λεπτά της επαναιμάτωσης (**B**). Θετική συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ της επαγόμενης από το μεταφορτίο επιδείνωσης του ρυθμού ισοογκωτικής χάλασης και της επαγόμενης από το μεταφορτίο διαστολικής δυσσυγχρονίας κατά τη φάση της ισχαιμίας. Αντίθετα δεν παρατηρείται συσχέτιση των δύο αυτών παραμέτρων κατά τη φάση της επαναιμάτωσης.

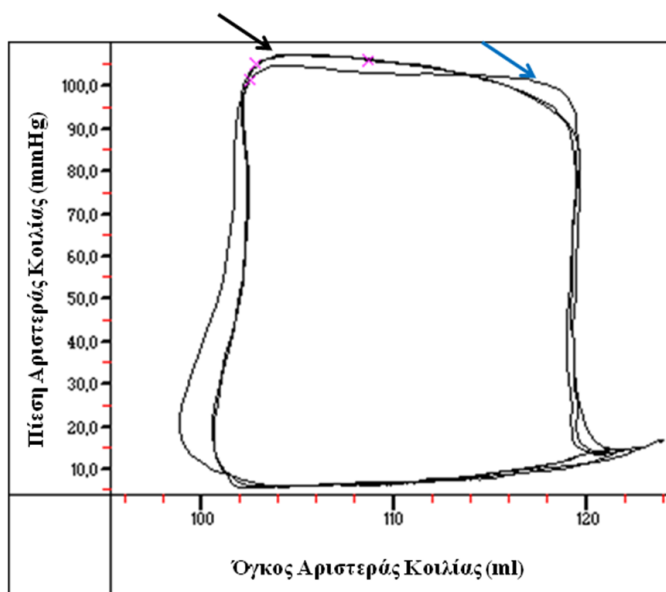
B. Επίδραση της πρώιμης αύξησης (ΠΑ) του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία και το συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας

Όπως περιγράψαμε νωρίτερα στη κεφάλαιο «πειραματικό πρωτόκολλο», προκειμένου να επιτύχουμε πρώιμη αύξηση του μεταφορτίου, θέταμε σε λειτουργία την ενδοαορτική αντλία η οποία ήταν έτσι ρυθμισμένη ώστε ο ασκός της να εκπύσσεται κατά τη φάση της διαστολής και να παραμένει διατεταμένος κατά τη διάρκεια της ισοογκωτικής συστολής. Ο ασκός συμπιέζονταν κατά τη φάση της εξώθησης και εκπύσσονταν ξανά κατά τη φάση της διαστολής.

Επίδραση της πρώιμης αύξησης του μεταφορτίου στις αιμοδυναμικές παραμέτρους

Η επίδραση της πρώιμης αύξησης του μεταφορτίου στις αιμοδυναμικές παραμέτρους για τα επιζώντα πειραματόζωα παρουσιάζονται στον πίνακα 4. Οι αντίστοιχες παράμετροι για το σύνολο των 12 πειραματόζωων παρουσιάζονται στον πίνακα 5. Η έκπτυξη του ασκού της ενδοαορτικής αντλίας κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολής, προκάλεσε οξεία αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης τόσο στην αρχική φάση του πειράματος κατά την οποία η αιματική ροή στον πρόσθιο κατιόντα ήταν φυσιολογική (φυσιολογικό μυοκάρδιο) όσο και κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης (πίνακας 4). Επιπλέον, στην καμπύλη πίεσης όγκου της αριστεράς κοιλίας παρατηρούμε τη δημιουργία ενός επάρματος το τέλος της ισοογκωτικής συστολής, δηλωτικό της αύξησης της ενδοκοιλοτικής πίεσης κατά τη φάση αυτή του καρδιακού κύκλου (εικόνα 14). Από τα παραπάνω δεδομένα γίνεται αντιληπτό ότι η παρατεταμένη έκπτυξη του ενδοαορτικού ασκού συνιστά

αποτελεσματική μέθοδο αύξησης του μεταφορτίου κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολής (*Πρώιμη Αύξηση: ΠΑ*). Η τελοδιαστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε στην αρχική φάση του πειράματος κατά την οποία η αιματική ροή στον πρόσθιο κατιόντα ήταν φυσιολογική (φυσιολογικό μυοκάρδιο) καθώς και στα 30' της επαναιμάτωσης, ενώ μειώθηκε αλλά όχι στατιστικά σημαντικά κατά την ισχαιμία και στα 90' της επαναιμάτωσης (πίνακας 4). Η μείωση της τελοδιαστολικής πίεσης ήταν αναμενόμενο αιμοδυναμικό αποτέλεσμα εξαιτίας της λειτουργίας της ενδοαρτηρικής αντλίας. Όσον αφορά στη μέγιστη πίεση της αριστεράς κοιλίας, αυτή μειώθηκε κυρίως εξαιτίας της σύμπτυξης του ενδοαρτηρικού ασκού κατά τη φάση της εξώθησης (πίνακας 4). Τέλος, η καρδιακή συχνότητα παρέμεινε κατά κανόνα αμετάβλητη, τόσο οξέως όσο και 2 λεπτά μετά την φασική αύξηση του μεταφορτίου, γεγονός που υποδηλώνει την αποτελεσματικότητα της προθεραπείας με ιβαμπραδίνη (πίνακας 4).



Εικόνα 14. Καταγραφή καμπύλης πίεσης όγκου της αριστεράς κοιλίας κατά τη διάρκεια καταγραφής ελέγχου (μαύρο βέλος) και κατά τη διάρκεια παρέμβασης πρώιμης αύξησης του μεταφορτίου κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολής (μπλε βέλος).

Πίνακας 4. Αιμοδυναμικές μετρήσεις αμέσως μετά την πρώιμη αύξηση του μεταφορτίου (ΠΑ-0) και 2 λεπτά αργότερα ενώ το μεταφορτίο παρέμενε αυξημένο (ΠΑ-2λεπτά) (δεδομένα από την ανάλυση των επιζησάντων πειραματοζώων-ν=5)

	Φυσιολογικό Μυοκάρδιο			Ισχαιμία 20 λεπτά			Επαναιμάτωση						
	Μετρήσεις Ελέγχου	ΠΑ, λεπτά		Μετρήσεις Ελέγχου	ΠΑ, λεπτά		Μετρήσεις Ελέγχου	30 λεπτά		Μετρήσεις Ελέγχου	90 λεπτά		
		0	2		0	2		0	2		0	2	
Αρτηριακή Πίεση, mmHg													
Συστολική	144 ± 4	158 ± 4*	147 ± 5**	125 ± 10 [#]	140 ± 11*	133 ± 8*	108 ± 14 [#]	125 ± 12*	109 ± 13**	107 ± 12 [#]	123 ± 14*	118 ± 12*	
Τελοδιαστολική	109 ± 6	108 ± 6	100 ± 6*,**	94 ± 11 [#]	93 ± 12	87 ± 9*	78 ± 14 [#]	80 ± 12	64 ± 14*,**	78 ± 11 [#]	76 ± 13	72 ± 13	
Μέγιστη Πίεση Αρ Κοιλίας, mmHg	137 ± 4	127 ± 4*	119 ± 5*,**	117 ± 10 [#]	108 ± 10*	102 ± 7*	103 ± 13 [#]	100 ± 8	85 ± 11*,**	102 ± 10 [#]	95 ± 11*	92 ± 11*	
Ελάχιστη Πίεση Αρ Κοιλίας, mmHg	2,2 ± 1,5	2,2 ± 1,6	1,7 ± 1,7	4,3 ± 1,8 [#]	3,9 ± 1,7	3,6 ± 1,7*	5,3 ± 1,7 [#]	5,0 ± 1,6	4,4 ± 1,7*	5,2 ± 1,6 [#]	4,8 ± 1,7	4,5 ± 1,6*	
Καρδιακή Συχνότητα, bpm	88 ± 3	87 ± 3	87 ± 3	93 ± 6 [#]	91 ± 6*	91 ± 6	103 ± 8 [#]	102 ± 7	104 ± 8	114 ± 3 [#]	113 ± 3	111 ± 4*	
Κεντρική Φλεβική πίεση, mmHg	3,4 ± 0,6			4,4 ± 0,8			5,9 ± 0,7 [#]			5,5 ± 1 [#]			
+DP/Dtmax, mmHg/sec	1757±157	1786±164	1780±184	1286±110 [#]	1290±112	1292±120	1038±114 [#]	1087±82	899±117*,**	1120±99 [#]	1101±106	1084±81	
-DP/Dtmax, mmHg/sec	-2425±83	-2252±78*	-2099±79*,**	-1909±190 [#]	-1822±170	-1718±135*	-1578±262 [#]	-1561±189	-1300±231*,**	-1589±206 [#]	-1474±221*	-1402±210*	
Preload Recrutable Stroke Work,mmHg	95 ± 6,2		83,7 ± 6	69,1 ± 10		70 ± 7,6	52,8 ± 16,3 [#]		45,6 ± 7,8	63,6 ± 2,8 [#]		54,2 ± 7,3	

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερό σφάλμα της μέσης τιμής. Στατιστική ανάλυση έγινε με 2-way repeated measures ANOVA με Tukey's διόρθωση. Διόρθωση κατά Bonferroni χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των τιμών του PRSW εντός της ίδιας πειραματικής φάσης. *P<0,05 κατά τη σύγκριση με την αντίστοιχη μέτρηση ελέγχου, **P<0,05 κατά τη σύγκριση με AM-0, #P<0,05 κατά τη σύγκριση με το φυσιολογικό μυοκάρδιο

Πίνακας 5. Αιμοδυναμικές μετρήσεις αμέσως μετά την πρώιμη αύξηση του μεταφορτίου (ΠΑ-0) και 2 λεπτά αργότερα ενώ το μεταφορτίο παρέμενε αυξημένο (ΠΑ-2λεπτά) (δεδομένα από την ανάλυση τόσο των επιζησάντων όσο και το μη επιζησάντων πειραματοζώων-ν=12)

	Φυσιολογικό Μυοκάρδιο			Ισχαιμία 20 λεπτά			Επαναιμάτωση						
	Μετρήσεις Ελέγχου	ΠΑ, λεπτά		Μετρήσεις Ελέγχου	ΠΑ, λεπτά		30 λεπτά		90 λεπτά				
		0	2		0	2	Μετρήσεις Ελέγχου	ΠΑ, λεπτά		Μετρήσεις Ελέγχου	ΠΑ, λεπτά		
Αρτηριακή Πίεση, mmHg													
Συστολική	126 ± 6	139 ± 6*	131 ± 5**	106 ± 8 [#]	118 ± 8*	114 ± 6*	89 ± 11 [#]	101 ± 12*	91 ± 10**	101 ± 11 [#]	121 ± 11*	116 ± 10*	
Τελοδιαστολική	93 ± 6	92 ± 7	85 ± 6',**	80 ± 8	77 ± 9	74 ± 8*	62 ± 10 [#]	63 ± 10	51 ± 9',**	71 ± 12 [#]	68 ± 13	63 ± 14*	
Μέγιστη Πίεση Αρ Κοιλίας, mmHg	121 ± 6	113 ± 5*	106 ± 5',**	98 ± 8 [#]	89 ± 8*	83 ± 8*	83 ± 12 [#]	78 ± 11	68 ± 10*	98 ± 9 [#]	92 ± 10*	88 ± 9*	
Ελάχιστη Πίεση Αρ Κοιλίας, mmHg	3,1 ± 1,5	3,1 ± 1,5	2,7 ± 1,6',**	5 ± 1,7	4,5 ± 1,7	3,2 ± 1,7	3,6 ± 1,4 [#]	3,3 ± 1,4	3,0 ± 1,5	5,6 ± 1,4 [#]	5,3 ± 1,5	5 ± 1,4*	
Καρδιακή Συχνότητα, bpm	90 ± 4	89 ± 3	92 ± 3	99 ± 5	98 ± 5	98 ± 4	107 ± 5 [#]	109 ± 7	106 ± 5	110 ± 5 [#]	109 ± 5	107 ± 6*	
Κεντρική Φλεβική πίεση, mmHg	3,4 ± 0,6			4,4 ± 0,8			5,9 ± 0,7 [#]			5,5 ± 1 [#]			
+DP/Dtmax, mmHg/sec	1670±130	1710±130	1716±138*	1113±91 [#]	1127±85	1081±99	873±106 [#]	890±105	773±94	1098±84 [#]	1108±87	909±188	
-DP/Dtmax, mmHg/sec	-2033±126	-1858±128*	-1747±111',**	-1520±156 [#]	-1406±159*	-1310±150',**	-1179±174 [#]	-1127±165	-910±167',**	-1487±197 [#]	-1361±212	-1266±219*	
Preload Recrutable Stroke Work,mmHg	87,8 ± 8		75 ± 8	52,1 ± 9,7		57,4 ± 6	50,6 ± 9,4 [#]		36,2 ± 6	61 ± 3,4 [#]		51,1 ± 6,7	

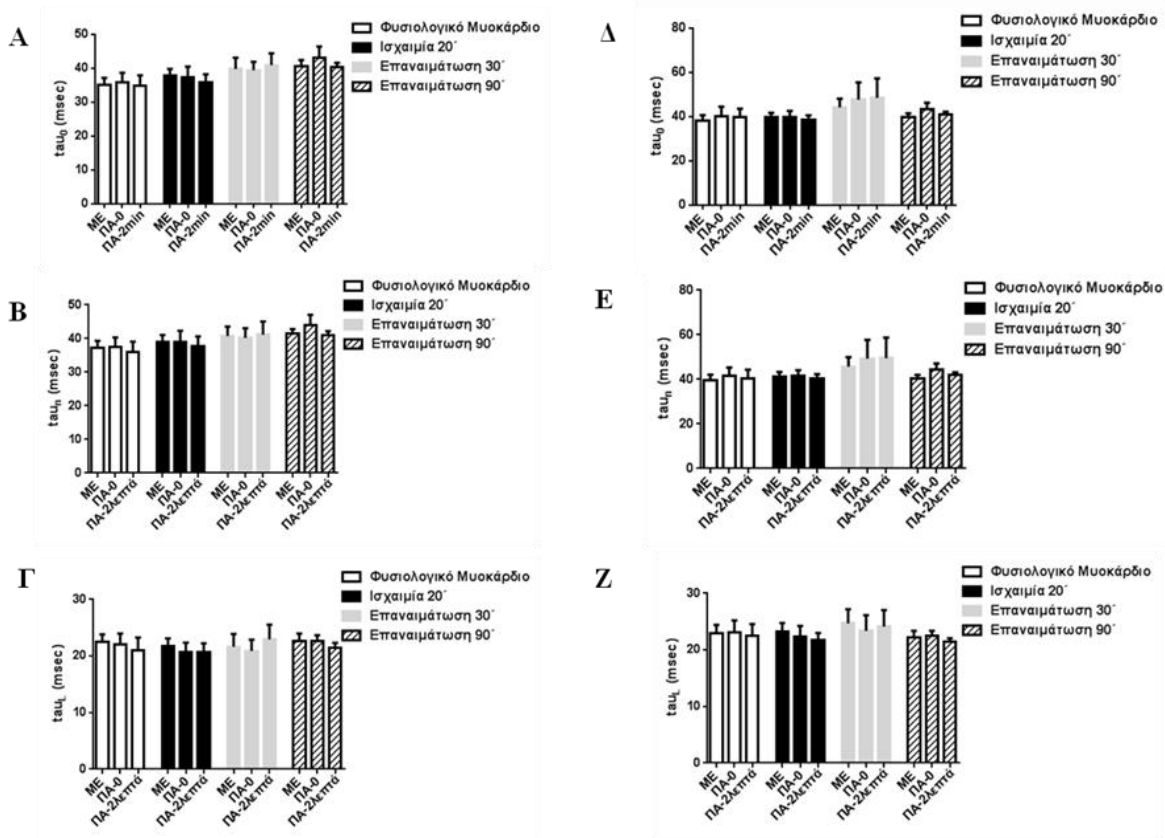
Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερό σφάλμα της μέσης τιμής. Στατιστική ανάλυση έγινε με 1-way repeated measures ANOVA με Tukey's διόρθωση (ή Dunnett's διόρθωση όταν η σύγκριση γίνονταν μεταξύ των μετρήσεων ελέγχου των εκάστοτε πειραματικών φάσεων και της καταγραφής ελέγχου του φυσιολογικού μυοκαρδίου). Η σύγκριση μεταξύ PRSW AM-2λεπτά και PRSW μέτρηση ελέγχου έγινε με t-test κατά ζεύγη. *P<0,05 κατά τη σύγκριση με την αντίστοιχη μέτρηση ελέγχου, **P<0,05 κατά τη σύγκριση με AM-0, [#]P<0,05 κατά τη σύγκριση με το φυσιολογικό μυοκάρδιο.

Επίδραση της πρώιμης αύξησης του μεταφορτίου στην ισοογκωτική χάλαση

Η οξεία και η παρατεταμένη πρώιμη αύξηση του μεταφορτίου δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντική μεταβολή της χρονική σταθεράς ισοογκωτικής χάλασης (τ_{u0}) σε καμία από τις πειραματικές φάσεις (Φυσιολογικό Μυοκάρδιο ΠΑ-0 - ΜΕ: 36 ± 3 vs. 35 ± 2 ms, $P = ns$ και ΠΑ- 2λεπτά - ΜΕ: 35 ± 3 vs. 35 ± 2 ms, $P = ns$. Ισχαιμία 20' ΠΑ-0 - ΜΕ: 37 ± 2 vs. 38 ± 2 ms, $P = ns$ και ΠΑ- 2λεπτά - ΜΕ: 36 ± 2 vs. 38 ± 2 ms, $P = ns$. Επαναιμάτωση 30' ΠΑ-0 - ΜΕ: 39 ± 3 vs. 40 ± 3 ms, $P = ns$ και ΠΑ-2λεπτα - ΜΕ: 41 ± 4 vs. 40 ± 3 ms, $P < ns$. Επαναιμάτωση 90' ΠΑ-0 - ΜΕ: 43 ± 3 vs. 41 ± 2 ms, $P = ns$ και ΠΑ-2λεπτά - ΜΕ: 40 ± 1 vs. 41 ± 2 ms, $P = ns$) γεγονός που σημαίνει ότι πρώιμη αύξηση του μεταφορτίου δεν επηρεάζει το ρυθμό ισοογκωτικής χάλασης (εικόνα 15Α). Τα αποτελέσματα ήταν ίδια όταν η σταθερά χρόνου ισοογκωτικής χάλασης υπολογίστηκε με βάση μαθηματικό μοντέλο με μη μηδενική ασυμπτωτική (τ_{un}) (Φυσιολογικό Μυοκάρδιο ΠΑ-0 - ΜΕ: 38 ± 3 vs. 37 ± 2 ms, $P = ns$ και ΠΑ- 2λεπτά - ΜΕ: 36 ± 3 vs. 37 ± 2 ms, $P = ns$. Ισχαιμία 20' ΠΑ-0 - ΜΕ: 39 ± 3 vs. 39 ± 2 ms, $P = ns$ και ΠΑ- 2λεπτά - ΜΕ: 38 ± 3 vs. 39 ± 2 ms, $P = ns$. Επαναιμάτωση 30' ΠΑ-0 - ΜΕ: 40 ± 3 vs. 41 ± 3 ms, $P = ns$ και ΠΑ-2λεπτα - ΜΕ: 41 ± 4 vs. 41 ± 3 ms, $P < ns$. Επαναιμάτωση 90' ΠΑ-0 - ΜΕ: 44 ± 3 vs. 41 ± 1 ms, $P = ns$ και ΠΑ-2λεπτά - ΜΕ: 41 ± 1 vs. 41 ± 1 ms, $P = ns$) ή με βάση λογαριθμικό μαθηματικό μοντέλο (τ_{uL}) (Φυσιολογικό Μυοκάρδιο ΠΑ-0 - ΜΕ: 22 ± 2 vs. 22 ± 1 ms, $P = ns$ και ΠΑ- 2λεπτά - ΜΕ: 21 ± 2 vs. 22 ± 1 ms, $P = ns$. Ισχαιμία 20' ΠΑ-0 - ΜΕ: 21 ± 2 vs. 22 ± 1 ms, $P = ns$ και ΠΑ- 2λεπτά - ΜΕ: 21 ± 2 vs. 22 ± 1 ms, $P = ns$. Επαναιμάτωση 30' ΠΑ-0 - ΜΕ: 21 ± 2 vs. 22 ± 2 ms, $P = ns$ και ΠΑ-2λεπτα - ΜΕ: 23 ± 3 vs. 22 ± 2 ms, $P < ns$. Επαναιμάτωση 90' ΠΑ-0 - ΜΕ: 23 ± 1 vs. 23 ± 1 ms, $P = ns$ και ΠΑ-2λεπτά - ΜΕ: 22 ± 1 vs. 23 ± 1 ms, $P = ns$) (εικόνες 15B, 15Γ).

Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα της ανάλυσης του συνόλου των 12 πειραματόζωων. Πρώιμη αύξηση του μεταφορτίου δε μετέβαλε τη σταθερά χρόνου ισοογκωτικής χάλασης σε

καμία από τις πειραματικές φάσεις (τ_{u_0}) (Φυσιολογικό Μυοκάρδιο ΠΑ-0 - ΜΕ: 40 ± 4 vs. 38 ± 3 ms, $P = ns$ και ΠΑ- 2λεπτά - ΜΕ: 40 ± 4 vs. 38 ± 3 ms, $P = ns$. Ισχαιμία 20' ΠΑ-0 - ΜΕ: 40 ± 3 vs. 40 ± 2 ms, $P = ns$ και ΠΑ- 2λεπτά - ΜΕ: 39 ± 2 vs. 40 ± 2 ms, $P = ns$. Επαναιμάτωση 30' ΠΑ-0 - ΜΕ: 48 ± 8 vs. 44 ± 4 ms, $P = ns$ και ΠΑ-2λεπτα - ΜΕ: 48 ± 9 vs. 44 ± 4 ms, $P = ns$. Επαναιμάτωση 90' ΠΑ-0 - ΜΕ: 44 ± 3 vs. 40 ± 2 ms, $P = ns$ και ΠΑ-2λεπτά - ΜΕ: 41 ± 1 vs. 40 ± 2 ms, $P = ns$) (εικόνα 15Δ). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια όταν η σταθερά χρόνου ισοογκωτικής χάλασης υπολογίστηκε με βάση μαθηματικό μοντέλο με μη μηδενική ασυμπτωτική (τ_{u_n}) (Φυσιολογικό Μυοκάρδιο ΠΑ-0 - ΜΕ: 38 ± 2 vs. 37 ± 2 ms, $P = ns$ και ΠΑ- 2λεπτά - ΜΕ: 37 ± 3 vs. 37 ± 2 ms, $P = ns$. Ισχαιμία 20' ΠΑ-0 - ΜΕ: 40 ± 3 vs. 40 ± 2 ms, $P = ns$ και ΠΑ- 2λεπτά - ΜΕ: 39 ± 3 vs. 40 ± 2 ms, $P = ns$. Επαναιμάτωση 30' ΠΑ-0 - ΜΕ: 49 ± 8 vs. 46 ± 4 ms, $P = ns$ και ΠΑ-2λεπτα - ΜΕ: 49 ± 9 vs. 46 ± 4 ms, $P = ns$. Επαναιμάτωση 90' ΠΑ-0 - ΜΕ: 45 ± 3 vs. 41 ± 1 ms, $P = ns$ και ΠΑ-2λεπτά - ΜΕ: 42 ± 1 vs. 41 ± 1 ms, $P = ns$) ή με βάση λογαριθμικό μαθηματικό μοντέλο (τ_{u_L}) (Φυσιολογικό Μυοκάρδιο ΠΑ-0 - ΜΕ: 22 ± 2 vs. 22 ± 1 ms, $P = ns$ και ΠΑ- 2λεπτά - ΜΕ: 21 ± 2 vs. 22 ± 1 ms, $P = ns$. Ισχαιμία 20' ΠΑ-0 - ΜΕ: 21 ± 1 vs. 22 ± 1 ms, $P = ns$ και ΠΑ- 2λεπτά - ΜΕ: 21 ± 1 vs. 22 ± 1 ms, $P = ns$. Επαναιμάτωση 30' ΠΑ-0 - ΜΕ: 23 ± 3 vs. 25 ± 3 ms, $P = ns$ και ΠΑ-2λεπτα - ΜΕ: 24 ± 3 vs. 25 ± 3 ms, $P = ns$. Επαναιμάτωση 90' ΠΑ-0 - ΜΕ: 23 ± 1 vs. 22 ± 1 ms, $P = ns$ και ΠΑ-2λεπτά - ΜΕ: 21 ± 1 vs. 22 ± 1 ms, $P = ns$) (εικόνες 15E, 15Z).

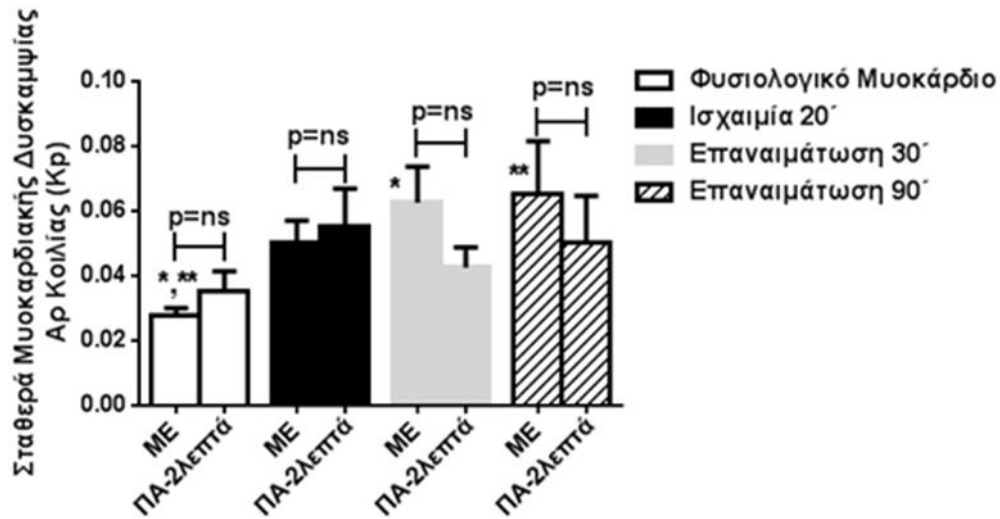
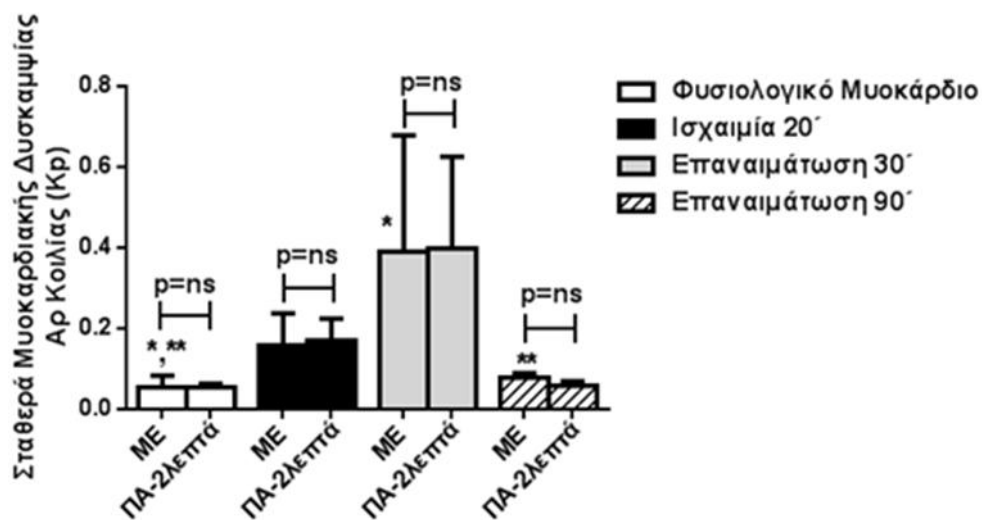


Εικόνα 15. Επίδραση της πρώιμης αύξησης (ΠΑ) του μεταφορτίου στη σταθερά χρόνου ισοογκωτικής χάλασης της αριστεράς κοιλίας (τ). Στις εικόνες A-Γ παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης των επιζώντων πειραματόζωων ($n=5$) ενώ στις εικόνες Δ-Z παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης του συνόλου των πειραματόζωων (επιζώντων και μη επιζώντων) ($n=6-12$).

τ_{00} : μαθηματικό μοντέλο με μηδενική ασυμπτωτική, τ_{0n} : μαθηματικό μοντέλο με μη μηδενική ασυμπτωτική, τ_{0L} : λογαριθμικό μοντέλο

Επίδραση της πρώιμης αύξησης του μεταφορτίου στη μυοκαρδιακή δυσκαμψία

Η μυοκαρδιακή δυσκαμψία αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά στα 30 λεπτά της επαναιμάτωσης συγκρινόμενη με το φυσιολογικό μυοκάρδιο και παρέμεινε αυξημένη και στα 90 λεπτά της επαναιμάτωσης (*Επαναιμάτωση 30' vs. Φυσιολογικό Μυοκάρδιο: 0,063±0,011 vs. 0,028±0,003, P<0,05 και Επαναιμάτωση 90' vs. Φυσιολογικό Μυοκάρδιο: 0,065±0,017 vs. 0,028±0,003, P<0,05*) (εικόνα 16A). Ανεξαρτήτως της πειραματικής φάσης (φυσιολογικό μυοκάρδιο, ισχαιμία 20', επαναιμάτωση 30', επαναιμάτωση 90'), η αύξηση του μεταφορτίου δεν προκάλεσε επιδείνωση της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας (*Φυσιολογικό Μυοκάρδιο ΠΑ-2λεπτά – ME: 0,035±0,006 vs. 0,028±0,003, P=ns. Ισχαιμία 20' ΠΑ-2λεπτά – ME: 0,055±0,012 vs. 0,05±0,007, P=ns. Επαναιμάτωση 30' ΠΑ-2λεπτά – ME: 0,043±0,006 vs. 0,063±0,011, P=ns. Επαναιμάτωση 90' ΠΑ-2λεπτά – ME: 0,05±0,015 vs. 0,065±0,017, P=ns*) (εικόνα 16A). Τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα κατά την ανάλυση του συνόλου των πειραματόζωων (*Φυσιολογικό Μυοκάρδιο ΠΑ-2λεπτά – ME: 0,055±0,009 vs. 0,054±0,03, P=ns. Ισχαιμία 20' ΠΑ-2λεπτά – ME: 0,17±0,06 vs. 0,16±0,08, P=ns. Επαναιμάτωση 30' ΠΑ-2λεπτά – ME: 0,4±0,23 vs. 0,39±0,29, P=ns. Επαναιμάτωση 90' ΠΑ-2λεπτά – ME: 0,058±0,011 vs. 0,077±0,013, P=ns*) (εικόνα 16B).

A**B**

Εικόνα 16. Επίδραση της πρώιμης αύξησης (ΠΑ) μεταφορτίου επί της Σταθεράς Μυοκαρδιακής Δυσκαμψίας της Αριστεράς Κοιλίας (Kp). (A) Ανάλυση των επιζώντων πειραματόζωων (n=4) και (B) Ανάλυση του συνόλου των πειραματόζωων (n=6-9). Η αύξηση του μεταφορτίου δε μετέβαλε τη δυσκαμψία της αριστεράς κοιλίας σε καμία από τις πειραματικές φάσεις (φυσιολογικό μυοκάρδιο, ισχαιμία, επαναιμάτωση). ΠΑ-2λεπτά: Πρώιμη αύξηση μεταφορτίου για 2 λεπτά, ΜΕ: Μέτρηση Ελέγχου. *P<0,05, **P<0,05

Επίδραση της πρώιμης αύξησης του μεταφορτίου στο συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας

Προκειμένου να μελετήσουμε την επίδραση πρώιμης αύξησης του μεταφορτίου στο συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας ακολουθήσαμε την ίδια μέθοδο ανάλυσης που ακολουθήσαμε και στην περίπτωση του αυξημένου μεταφορτίου καθόλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Αρχικά αναλύσαμε την επίδραση του μεταφορτίου στο συστολικό και διαστολικό συγχρονισμό μεταξύ των πειραματικών φάσεων (φυσιολογικό μυοκάρδιο, ισχαιμία 20', επαναιμάτωση 30', επαναιμάτωση 90') χρησιμοποιώντας μόνο τα πειραματόζωα που επιβίωσαν καθόλη τη διάρκεια του πειράματος και εφαρμόζοντας 2-way ANOVA (εικόνες 17A, 17B).

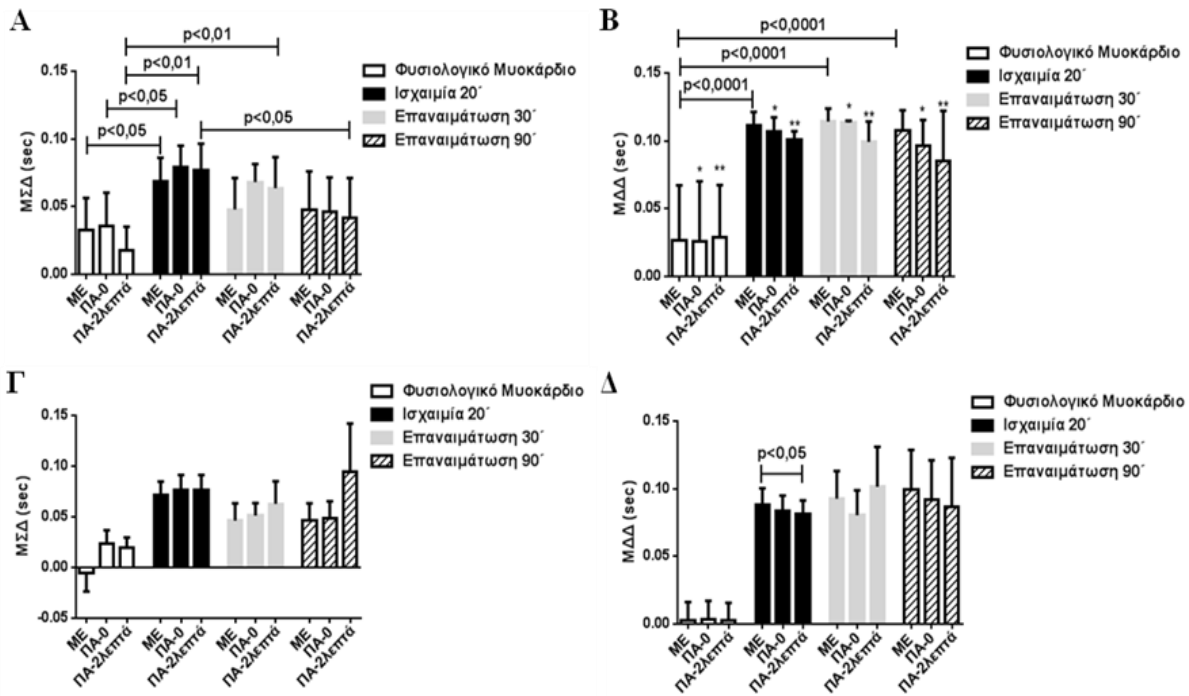
Αυξημένο μεταφορτίο για 2 λεπτά προκάλεσε μεγαλύτερο *συστολικό δυσσυγχρονισμό* στα 20 λεπτά της ισχαιμίας και στα 30 λεπτά της επαναιμάτωσης συγκρινόμενο με το συστολικό δυσσυγχρονισμό που προκάλεσε η ίδια παρέμβαση στο φυσιολογικό μυοκάρδιο (εικόνα 17A). Επίσης, κατά στα 20 λεπτά της ισχαιμίας και στα 30 και 90 λεπτά της επαναιμάτωσης, ο διαστολικός δυσσυγχρονισμός ήταν αυξημένος συγκρινόμενος με το διαστολικό δυσσυγχρονισμό του φυσιολογικού μυοκαρδίου. Τέλος, ο διαστολικός δυσσυγχρονισμός παρέμεινε αυξημένος τόσο κατά την οξεία αύξηση του μεταφορτίου όσο και κατά την αύξηση του μεταφορτίου για 2 λεπτά στα 20 λεπτά της ισχαιμίας, στα 30 και στα 90 λεπτά της επαναιμάτωσης (εικόνα 17B).

Από τα ανωτέρω αποτελέσματα, δεν είναι σαφές εάν η πρώιμη αύξηση του μεταφορτίου διαδραματίζει κάποιον ρόλο στην κινητικότητα των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας ή αν αυτή επηρεάζεται μόνο από την αιμάτωση του μυοκαρδίου. Προκειμένου να διερευνήσουμε περαιτέρω το ρόλο του μεταφορτίου στην κινητικότητα των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας, αναλύσαμε κάθε πειραματική φάση χωριστά και συμπεριλάβαμε στην

ανάλυσή μας το σύνολο των πειραματόζωων. Η προσέγγιση αυτή μας επέτρεψε να αυξήσουμε τον αριθμό των παρατηρήσεων κατά τη φάση του φυσιολογικού μυοκαρδίου, της ισχαιμίας και στα 30 λεπτά της επαναιμάτωσης.

Ανεξαρτήτως της πειραματικής φάσης, αύξηση του μεταφορτίου δεν προκάλεσε καμία μεταβολή στο *συστολικό δυσσυγχρονισμό* των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας συγκρινόμενη με την καταγραφή ελέγχου (εικόνα 17Γ). Αντίθετα, αύξηση του μεταφορτίου για 2 λεπτά , οδήγησε σε βελτίωση του *διαστολικού δυσσυγχρονισμού* στα 20 λεπτά της ισχαιμίας (εικόνα 17Δ). Τέλος, όπως ήταν αναμενόμενο, δεν παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ της επαγόμενης από το μεταφορτίο επιδείνωσης του ρυθμού ισοογκωτικής χάλασης και της επαγόμενης από το μεταφορτίο διαστολικής δυσσυγχρονίας τόσο κατά τη φάση της ισχαιμίας όσο και στα 30 λεπτά της επαναιμάτωσης (εικόνα 18).

Τα αποτελέσματα της επίδρασης της πρώιμης αύξησης του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία και το συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 9 στο τέλος του κεφαλαίου «Αποτελέσματα».

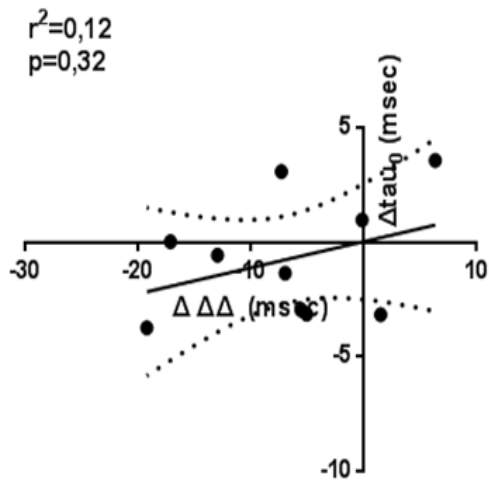
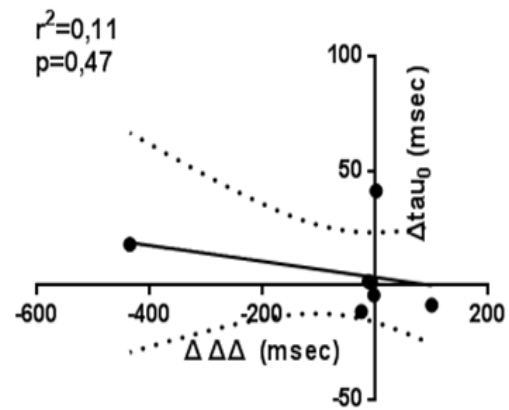


Εικόνα 17. Επίδραση της πρώιμης αύξησης του μεταφορτίου (ΠΑ) στο συστολικό και διαστολικό συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας. (Α, Β) Ανάλυση των επιζώντων πειραματόζωων (n=3) και (Γ, Δ) Ανάλυση του συνόλου των πειραματόζωων (n=5-10). Αύξηση του μεταφορτίου προκάλεσε βελτίωση του διαστολικού συγχρονισμού των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας κατά τη φάση της ισχαιμίας (Δ).

MΣΔ: Μέσος Συστολικός Δυσσυγχρονισμός, MΔΔ: Μέσος Διαστολικός Δυσσυγχρονισμός

*P<0,05 ΠΑ-0 φυσιολ μυοκάρδιο vs ισχαιμία vs επαν 30' vs επαν 90'

**P<0,05 ΠΑ-2 λεπτά φυσιολ μυοκάρδιο vs ισχαιμία vs επαν 30' vs επαν 90'

A**B**

Εικόνα 18. Συσχέτιση μεταξύ $\Delta\tau_0$ και μεταβολής Διαστολικού Δυσσυγχρονισμού ($\Delta\Delta$) κατά τη φάση της ισχαιμίας (**A**) και στα 30 λεπτά της επαναιμάτωσης (**B**). Δεν παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ της επαγόμενης από το μεταφορτίο επιδείνωσης του ρυθμού ισοογκωτικής χάλασης και της επαγόμενης από το μεταφορτίο διαστολικής δυσσυγχρονίας τόσο κατά τη φάση της ισχαιμίας όσο και κατά τη φάση της επαναιμάτωσης.

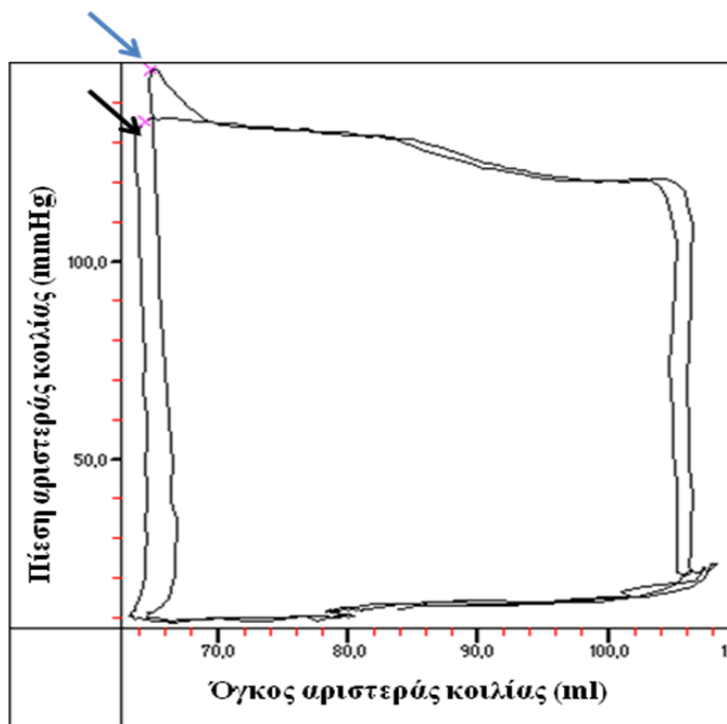
Γ. Επίδραση της καθυστερημένης αύξησης (KA) του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία και το συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας

Όπως έχουμε ήδη περιγράψει στο κεφάλαιο «πειραματικό πρωτόκολλο», προκειμένου να επιτύχουμε καθυστερημένη αύξηση του μεταφορτίου (αύξηση του μεταφορτίου στο τέλος της εξώθησης), θέταμε σε λειτουργία την ενδοαορτική αντλία η οποία ήταν έτσι ρυθμισμένη ώστε ο ασκός της να εκπτύσσεται πριν τη σύγκλιση της αορτικής βαλβίδας. Ο ασκός συμπιέζονταν ξανά στο τέλος της διαστολής.

Επίδραση της καθυστερημένης αύξησης του μεταφορτίου στις αιμοδυναμικές παραμέτρους

Η έκπτυξη του ασκού της ενδοαορτικής αντλίας κατά τη φάση της εξώθησης, προκάλεσε οξεία αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης τόσο στην αρχική φάση του πειράματος κατά την οποία η αιματική ροή στον πρόσθιο κατιόντα ήταν φυσιολογική (φυσιολογικό μυοκάρδιο) όσο και κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης. Η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης που παρατηρήθηκε οξέως μετά την έκπτυξη του ασκού, διατηρήθηκε και στα πρώτα δύο λεπτά της έκπτυξης (πίνακας 6). Επιπλέον, στην καμπύλη πίεσης όγκου της αριστεράς κοιλίας παρατηρούμε τη δημιουργία ενός επάρματος το τέλος της εξώθησης, δηλωτικό της αύξησης της ενδοκοιλοτικής πίεσης κατά τη φάση αυτή του καρδιακού κύκλου (εικόνα 19). Από τα παραπάνω δεδομένα γίνεται αντιληπτό ότι η έκπτυξη του ενδοαορτικού ασκού πριν τη σύγκλιση της αορτικής βαλβίδας, συνιστά αποτελεσματική μέθοδο αύξησης του μεταφορτίου στο τέλος της εξώθησης (*Καθυστερημένη Αύξηση: KA*). Επιπλέον, όπως ήταν αναμενόμενο, εξαιτίας της σύμπτυξης του ασκού της ενδοαορτικής αντλίας κατά τη φάση της διαστολής, η τελοδιαστολική αρτηριακή πίεση

μειώθηκε στην αρχική φάση του πειράματος κατά την οποία η αιματική ροή στον πρόσθιο κατιόντα ήταν φυσιολογική (φυσιολογικό μυοκάρδιο) καθώς και κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης (πίνακας 6). Καθυστερημένη αύξηση του μεταφορτίου δεν επηρέασε τη μέγιστη πίεση της αριστεράς κοιλίας με εξαίρεση την περίπτωση του φυσιολογικού μυοκαρδίου που παρατηρήθηκε μείωση της μέγιστης πίεσης της αριστεράς κοιλίας (πίνακας 6). Τέλος, η καρδιακή συχνότητα παρέμεινε κατά κανόνα αμετάβλητη, τόσο οξέως όσο και 2 λεπτά μετά την φασική αύξηση του μεταφορτίου, γεγονός που υποδηλώνει την αποτελεσματικότητα της προθεραπείας με ιβαμπραδίνη (πίνακας 6). Τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα όταν αναλύσαμε το σύνολο των 12 πειραματόζωων (πίνακας 7).



Εικόνα 19. Καταγραφή καμπύλης πίεσης όγκου της αριστεράς κοιλίας κατά τη διάρκεια καταγραφής ελέγχου (μαύρο βέλος) και κατά τη διάρκεια παρέμβασης καθυστερημένης αύξησης του μεταφορτίου στο τέλος της εξώθησης (μπλε βέλος).

Πίνακας 6. Αιμοδυναμικές μετρήσεις αμέσως μετά την καθυστερημένη αύξηση του μεταφορτίου (KA-0) και 2 λεπτά αργότερα ενώ το μεταφορτίο παρέμενε αυξημένο (KA-2λεπτά) (δεδομένα από την ανάλυση των επιζησάντων πειραματοζώων-ν=6)

	Φυσιολογικό Μυοκάρδιο			Ισχαιμία 20 λεπτά			Επαναιμάτωση						
	Μετρήσεις Ελέγχου	ΚΑ, λεπτά		Μετρήσεις Ελέγχου	ΚΑ, λεπτά		30 λεπτά		90 λεπτά				
		0	2		0	2	Μετρήσεις Ελέγχου	0	2	Μετρήσεις Ελέγχου	0	2	
Αρτηριακή Πίεση, mmHg													
Συστολική	135 ± 9	152 ± 10 [*]	143 ± 9 ^{*,**}	114 ± 14 [#]	136 ± 9 [*]	129 ± 9 [*]	95 ± 12 [#]	121 ± 11 [*]	114 ± 11 ^{*,**}	98 ± 12 [#]	119 ± 11 [*]	121 ± 8 [*]	
Τελοδιαστολική	98 ± 10	87 ± 11 [*]	79 ± 10 ^{*,**}	85 ± 14	74 ± 14 [*]	69 ± 13 [*]	64 ± 12 [#]	54 ± 13 [*]	47 ± 12 ^{*,**}	66 ± 11 [#]	55 ± 13 [*]	56 ± 10 [*]	
Μέγιστη Πίεση Αρ Κοιλίας, mmHg	129 ± 8	131 ± 7	123 ± 7 ^{**}	108 ± 12 [#]	113 ± 10	109 ± 9	92 ± 11 [#]	100 ± 11 [*]	92 ± 11 ^{**}	94 ± 10 [#]	102 ± 10 [*]	103 ± 8 [*]	
Ελάχιστη Πίεση Αρ Κοιλίας, mmHg	3,2 ± 1,6	3,4 ± 1,6	2,9 ± 1,7 ^{**}	4,8 ± 1,7 [#]	5,2 ± 1,8	5 ± 1,8	5,4 ± 1,5 [#]	6 ± 1,5 [*]	5,6 ± 1,6	5,3 ± 1,4 [#]	5,9 ± 1,6 [*]	5,7 ± 1,6	
Καρδιακή Συχνότητα, bpm	86 ± 4	85 ± 4	86 ± 4	90 ± 5 [#]	88 ± 5	88 ± 5	100 ± 7 [#]	99 ± 7	99 ± 7	110 ± 5 [#]	110 ± 5	108 ± 5	
Κεντρική Φλεβική πίεση, mmHg	2,9 ± 0,5			4,2 ± 0,8			5,2 ± 0,7 [#]			4,8 ± 1,1 [#]			
+DP/Dtmax, mmHg/sec	1577±187	1582±191	1573±188	1166±157 [#]	1144±160	1114±152	936±99 [#]	926±89	948±97 ^{*,**}	1065±102 [#]	1019±98	1039±64	
-DP/Dtmax, mmHg/sec	-2226±190	-2117±219	-2050±212 [*]	-1724±247 [#]	-1690±238	-1675±234	-1300±193 [#]	-1278±225	-1126±193 [*]	-1391±208 [#]	-1329±195	-1402±198	
Preload Recrutable Stroke Work,mmHg	86,5 ± 13		68,1 ± 10	65,9 ± 10		44,7 ± 11	51,5 ± 17		25 ± 11	60,9 ± 4		36,9 ± 10	

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερό σφάλμα της μέσης τιμής. Στατιστική ανάλυση έγινε με 2-way repeated measures ANOVA με Tukey's διόρθωση. Διόρθωση κατά Bonferroni χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των τιμών του PRSW εντός της ίδιας πειραματικής φάσης. *P<0,05 κατά τη σύγκριση με την αντίστοιχη μέτρηση ελέγχου, **P<0,05 κατά τη σύγκριση με AM-0, #P<0,05 κατά τη σύγκριση με το φυσιολογικό μυοκάρδιο

Πίνακας 7. Αιμοδυναμικές μετρήσεις αμέσως μετά την καθυστερημένη αύξηση του μεταφορτίου (KA-0) και 2 λεπτά αργότερα ενώ το μεταφορτίο παρέμενε αυξημένο (KA-2λεπτά) (δεδομένα από την ανάλυση τόσο των επιζησάντων όσο και το μη επιζησάντων πειραματοζώων-ν=12)

	Φυσιολογικό Μυοκάρδιο			Ισχαιμία 20 λεπτά			Επαναιμάτωση					
	Μετρήσεις Ελέγχου	KA, λεπτά		Μετρήσεις Ελέγχου	KA, λεπτά		30 λεπτά			90 λεπτά		
		0	2		0	2	Μετρήσεις Ελέγχου	0	2	Μετρήσεις Ελέγχου	0	2
Αρτηριακή Πίεση, mmHg												
Συστολική	120 ± 5	124 ± 5*	118 ± 5*	104 ± 8	122 ± 7*	117 ± 7*	82 ± 9 [#]	101 ± 10*	95 ± 9*	98 ± 12 [#]	119 ± 11*	121 ± 8*
Τελοδιαστολική	93 ± 6	82 ± 6*	75 ± 6*,**	77 ± 8	67 ± 8*	62 ± 7*,**	54 ± 8 [#]	42 ± 9*	39 ± 8*	66 ± 11 [#]	55 ± 13	56 ± 10
Μέγιστη Πίεση Αρ Κοιλίας, mmHg	120 ± 5	124 ± 5	118 ± 5	97 ± 8 [#]	100 ± 8	97 ± 7	77 ± 9 [#]	83 ± 9*	79 ± 8	94 ± 10 [#]	102 ± 10	103 ± 8
Ελάχιστη Πίεση Αρ Κοιλίας, mmHg	2,4 ± 1	2,6 ± 1	2,4 ± 1,1	4 ± 1,8 [#]	4,3 ± 1,8	4,2 ± 1,9	3,6 ± 1,2 [#]	4,3 ± 1,2*	4,1 ± 1,2*	5,3 ± 1,4 [#]	5,9 ± 1,6	5,7 ± 1,6
Καρδιακή Συχνότητα, bpm	92 ± 4	91 ± 4	91 ± 4	99 ± 4	98 ± 4	98 ± 4	104 ± 5 [#]	104 ± 5	104 ± 6	110 ± 5 [#]	110 ± 5	108 ± 5
Κεντρική Φλεβική πίεση, mmHg	2,9 ± 0,5			4,2 ± 0,8			5,2 ± 0,7 [#]			4,8 ± 1,1 [#]		
+DP/Dtmax, mmHg/sec	1601±109	1603±110	1591±107	1094±98 [#]	1075±99	1042±95*	812±84 [#]	797±79	754±77	1065±102 [#]	1019±98	1039±64
-DP/Dtmax, mmHg/sec	-2013±122	-1923±137	-1864±128*	-1528±156 [#]	-1509±152	-1477±148	-1063±152 [#]	-1028±165	-930±137	-1391±208 [#]	-1329±195	-1402±198
Preload Recrutable Stroke Work,mmHg	87,8 ± 8		76,5 ± 7*	58,1 ± 8		44,1 ± 6	52,6 ± 11 [#]		28,9 ± 8	61 ± 3,4		40 ± 9*

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερό σφάλμα της μέσης τιμής. Στατιστική ανάλυση έγινε με 1-way repeated measures ANOVA με Tukey's διόρθωση (ή Dunnett's διόρθωση όταν η σύγκριση γίνονταν μεταξύ των μετρήσεων ελέγχου των εκάστοτε πειραματικών φάσεων και της καταγραφής ελέγχου του φυσιολογικού μυοκαρδίου). Η σύγκριση μεταξύ PRSW AM-2λεπτά και PRSW μέτρηση ελέγχου έγινε με t-test κατά ζεύγη. *P<0,05 κατά τη σύγκριση με την αντίστοιχη μέτρηση ελέγχου, **P<0,05 κατά τη σύγκριση με AM-0, #P<0,05 κατά τη σύγκριση με το φυσιολογικό μυοκάρδιο.

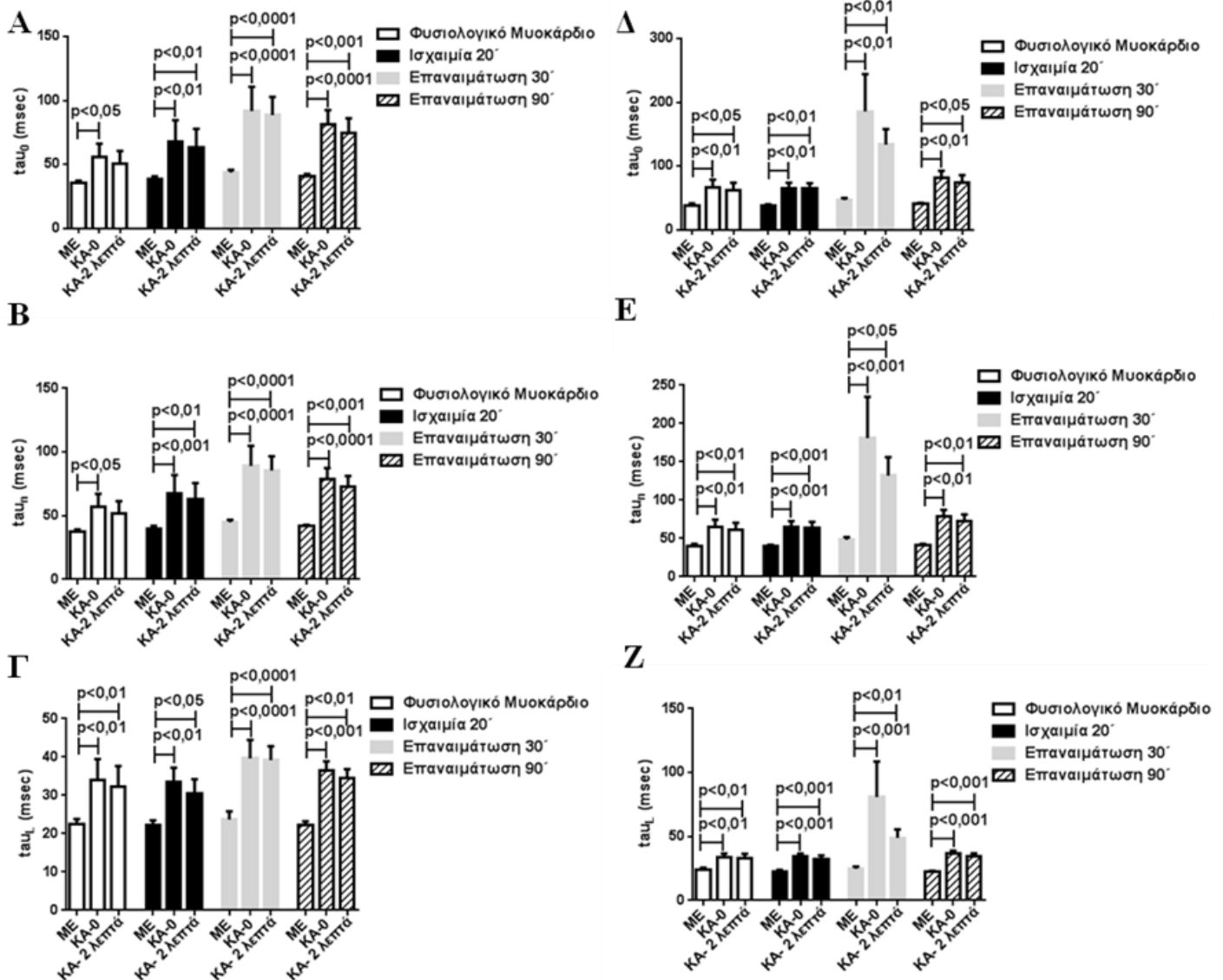
Επίδραση της καθυστερημένης αύξησης του μεταφορτίου στην ισοογκωτική χάλαση

Η καθυστερημένη αύξηση του μεταφορτίου οδήγησε σε *οξεία* αύξηση της χρονικής σταθεράς ισοογκωτικής χάλασης (τ_{0}) του φυσιολογικού μυοκαρδίου. Δύο λεπτά αργότερα, και ενώ το μεταφορτίο παρέμενε εκλεκτικά αυξημένο στο τέλος της εξώθησης, η σταθερά ισοογκωτικής χάλασης διατηρούνταν αυξημένη αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (KA-0 - KE: 56 ± 10 vs. 36 ± 2 ms, $P < 0.05$ και KA-2min - KE: 51 ± 10 vs. 36 ± 2 ms; $P < ns$) (εικόνα 20A). Κατά τη φάση της ισχαιμίας, η καθυστερημένη αύξηση του μεταφορτίου προκάλεσε αύξηση της σταθεράς ισοογκωτικής χάλασης οξέως, η οποία παρέμεινε παρατεταμένη σε καταγραφή που λάβαμε δύο λεπτά αργότερα (KA-0 - KE: 68 ± 17 vs. 39 ± 2 ms, $P < 0.01$ and AM-2min - KE: 63 ± 15 vs. 39 ± 2 ms, $P < 0.01$) (εικόνα 20A). Τέλος, καθυστερημένη αύξηση του μεταφορτίου προκάλεσε παράταση της σταθεράς ισοογκωτικής χάλασης τόσο στα 30 λεπτά (KA-0 - KE: 92 ± 19 vs. 44 ± 2 ms, $P < 0.0001$ and AM-2min - KE: 89 ± 14 vs. 44 ± 2 ms, $P < 0.0001$) όσο και στα 90 λεπτά της επαναιμάτωσης (KA-0 - KE: 81 ± 12 vs. 41 ± 2 ms, $P < 0.0001$ and AM-2min - KE: 75 ± 11 vs. 41 ± 2 ms, $P = 0.0002$) (εικόνα 20A). Η παράταση της ισοογκωτικής χάλασης παρατηρήθηκε οξέως μετά την παρέμβαση αύξησης του μεταφορτίου και διατηρήθηκε δύο λεπτά αργότερα και ενώ το μεταφορτίο παρέμενε εκλεκτικά αυξημένο στο τέλος της εξώθησης. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια όταν η σταθερά χρόνου ισοογκωτικής χάλασης υπολογίστηκε με βάση μαθηματικό μοντέλο με μη μηδενική ασυμπτωτική (τ_{n}) (*Φυσιολογικό Μυοκάρδιο* KA-0 - ME: 57 ± 10 vs. 38 ± 2 ms, $P < 0,05$ και KA- 2λεπτά - ME: 52 ± 9 vs. 38 ± 2 ms, $P = ns$. *Ισχαιμία 20'* KA-0 - ME: 68 ± 14 vs. 40 ± 2 ms, $P < 0,001$ και KA- 2λεπτά - ME: 63 ± 13 vs. 40 ± 2 ms, $P < 0,01$. *Επαναιμάτωση 30'* KA-0 - ME: 89 ± 16 vs. 45 ± 2 ms, $P < 0,0001$ και KA-2λεπτα - ME: 86 ± 11 vs. 45 ± 2 ms, $P < 0,0001$. *Επαναιμάτωση 90'* KA-0 - ME: 78 ± 9 vs. 42 ± 1 ms, $P < 0,0001$ και KA-2λεπτά - ME: 73 ± 9 vs. 42 ± 1 ms, $P = 0,0001$) ή με βάση λογαριθμικό μαθηματικό

μοντέλο (τ_{L}) (Φυσιολογικό Μυοκάρδιο KA-0 - ME: 34 ± 5 vs. 23 ± 1 ms, $P < 0,01$ και KA-2λεπτά - ME: 32 ± 5 vs. 23 ± 1 ms, $P < 0,01$. Ισχαιμία 20' KA-0 - ME: 34 ± 4 vs. 22 ± 1 ms, $P < 0,01$ και KA-2λεπτά - ME: 31 ± 4 vs. 22 ± 1 ms, $P < 0,05$. Επαναιμάτωση 30' KA-0 - ME: 40 ± 5 vs. 24 ± 2 ms, $P < 0,0001$ και KA-2λεπτα - ME: 39 ± 4 vs. 24 ± 2 ms, $P < 0,0001$. Επαναιμάτωση 90' KA-0 - ME: 37 ± 2 vs. 22 ± 1 ms, $P < 0,001$ και KA-2λεπτά - ME: 35 ± 2 vs. 22 ± 1 ms, $P < 0,01$) (εικόνες 20B, 20Γ).

Τα αποτελέσματα της επίδρασης του μεταφορτίου επί της διαστολικής λειτουργία της αριστεράς κοιλίας ήταν ανάλογα όταν αναλύσαμε το σύνολο των 12 πειραματόζωων (εικόνες 20Δ-20Ζ). Συγκεκριμένα, αύξηση του μεταφορτίου προκάλεσε αύξηση της σταθεράς χρόνου ισοογκωτικής χάλασης (τ_{u0}) (Φυσιολογικό Μυοκάρδιο KA-0 - ME: 67 ± 12 vs. 39 ± 3 ms, $P < 0,01$ και KA-2λεπτά - ME: 63 ± 11 vs. 39 ± 3 ms, $P < 0,05$. Ισχαιμία 20' KA-0 - ME: 65 ± 9 vs. 39 ± 2 ms, $P < 0,01$ και KA-2λεπτά - ME: 65 ± 9 vs. 39 ± 2 ms, $P < 0,01$. Επαναιμάτωση 30' KA-0 - ME: 186 ± 58 vs. 47 ± 3 ms, $P < 0,05$ και KA-2λεπτα - ME: 134 ± 25 vs. 47 ± 3 ms, $P = ns$. Επαναιμάτωση 90' KA-0 - ME: 81 ± 12 vs. 41 ± 2 ms, $P < 0,01$ και KA-2λεπτά - ME: 75 ± 11 vs. 41 ± 2 ms, $P = 0,05$) (εικόνα 20Δ). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια όταν η σταθερά χρόνου ισοογκωτικής χάλασης υπολογίστηκε με βάση μαθηματικό μοντέλο με μη μηδενική ασυμπτωτική (τ_{un}) (Φυσιολογικό Μυοκάρδιο KA-0 - ME: 65 ± 10 vs. 40 ± 3 ms, $P < 0,01$ και KA-2λεπτά - ME: 61 ± 9 vs. 40 ± 3 ms, $P < 0,01$. Ισχαιμία 20' KA-0 - ME: 65 ± 8 vs. 40 ± 2 ms, $P < 0,001$ και KA-2λεπτά - ME: 64 ± 7 vs. 40 ± 2 ms, $P < 0,001$. Επαναιμάτωση 30' KA-0 - ME: 181 ± 54 vs. 48 ± 4 ms, $P < 0,01$ και KA-2λεπτα - ME: 132 ± 24 vs. 48 ± 4 ms, $P = ns$. Επαναιμάτωση 90' KA-0 - ME: 78 ± 9 vs. 42 ± 1 ms, $P < 0,01$ και KA-2λεπτά - ME: 73 ± 9 vs. 42 ± 2 ms, $P = 0,01$) ή με βάση λογαριθμικό μαθηματικό μοντέλο (τ_{L}) (Φυσιολογικό Μυοκάρδιο KA-0 - ME: 33 ± 3 vs. 24 ± 2 ms, $P < 0,001$ και KA-2λεπτά - ME: 33 ± 3 vs. 24 ± 2 ms, $P < 0,001$. Ισχαιμία 20' KA-0 - ME: 34 ± 2 vs. 23 ± 1 ms, $P < 0,0001$ και KA-2λεπτά - ME: 33 ± 2 vs. 23 ± 1 ms, $P < 0,0001$. Επαναιμάτωση 30' KA-0 - ME: 81 ± 28 vs. 25 ± 2 ms, $P < 0,05$

και KA-2λεπτα - ME: 49 ± 6 vs. 25 ± 2 ms, $P = ns$. Επαναιμάτωση 90' KA-0 - ME: 37 ± 2 vs. 22 ± 1 ms, $P < 0,001$ και KA-2λεπτά - ME: 35 ± 2 vs. 22 ± 1 ms, $P = 0,001$) (εικόνες 20E, 20Z).

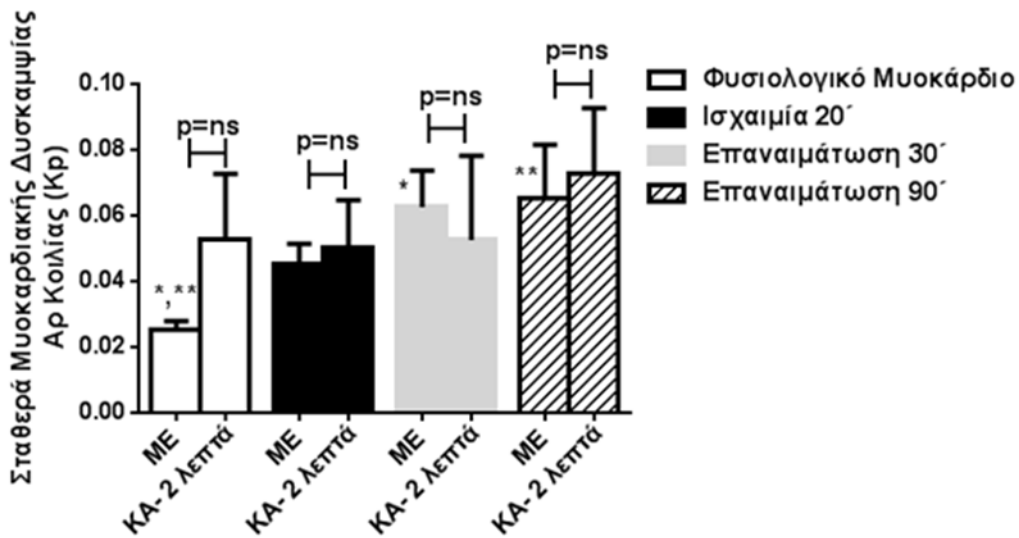
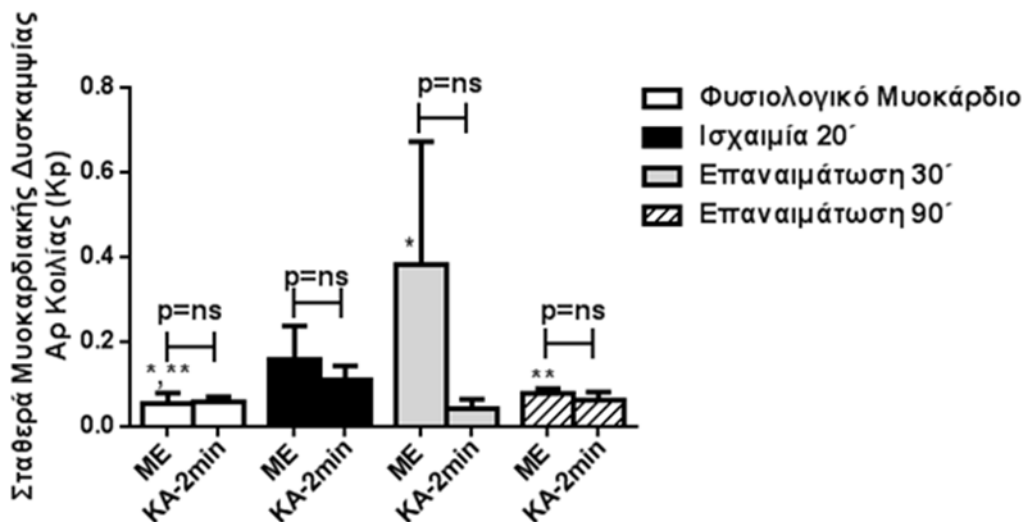


Εικόνα 20. Επίδραση της καθυστερημένης αύξησης (KA) του μεταφορτίου στη σταθερά χρόνου ισογκωτικής χάλασης της αριστεράς κοιλίας (τ). Στις εικόνες A-Γ παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης των επιζώντων πειραματόζωων ($n=6$) ενώ στις εικόνες Δ-Z παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης του συνόλου των πειραματόζωων (επιζώντων και μη επιζώντων) ($n=6-12$).

τ_{0} : μαθηματικό μοντέλο με μηδενική ασυμπτωτική, τ_{n} : μαθηματικό μοντέλο με μη μηδενική ασυμπτωτική τ_{L} : λογαριθμικό μοντέλο

Επίδραση της καθυστερημένης αύξησης του μεταφορτίου στη μυοκαρδιακή δυσκαμψία

Η μυοκαρδιακή δυσκαμψία αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά στα 30 λεπτά της επαναιμάτωσης συγκρινόμενη με το φυσιολογικό μυοκάρδιο και παρέμεινε αυξημένη και στα 90 λεπτά της επαναιμάτωσης (*Επαναιμάτωση 30' vs. Φυσιολογικό Μυοκάρδιο: 0,063±0,011 vs. 0,025±0,0029, P<0,05 και Επαναιμάτωση 90' vs. Φυσιολογικό Μυοκάρδιο: 0,065±0,017 vs. 0,025±0,0029, P<0,05*) (εικόνα 21A). Ανεξαρτήτως της πειραματικής φάσης (φυσιολογικό μυοκάρδιο, ισχαιμία 20', επαναιμάτωση 30', επαναιμάτωση 90'), η αύξηση του μεταφορτίου δεν προκάλεσε επιδείνωση της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας (*Φυσιολογικό Μυοκάρδιο ΠΑ-2λεπτά – ME: 0,053±0,02 vs. 0,025±0,0029, P=ns. Ισχαιμία 20' ΠΑ-2λεπτά – ME: 0,05±0,015 vs. 0,045±0,006, P=ns. Επαναιμάτωση 30' ΠΑ-2λεπτά – ME: 0,053±0,026 vs. 0,063±0,011, P=ns. Επαναιμάτωση 90' ΠΑ-2λεπτά – ME: 0,073±0,020 vs. 0,065±0,017, P=ns*) (εικόνα 21A). Τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα κατά την ανάλυση του συνόλου των 12 πειραματόζωων (*Φυσιολογικό Μυοκάρδιο ΠΑ-2λεπτά – ME: 0,058±0,012 vs. 0,053±0,026, P=ns. Ισχαιμία 20' ΠΑ-2λεπτά – ME: 0,11±0,035 vs. 0,16±0,08, P=ns. Επαναιμάτωση 30' ΠΑ-2λεπτά – ME: 0,042±0,022 vs. 0,38±0,29, P=ns. Επαναιμάτωση 90' ΠΑ-2λεπτά – ME: 0,063±0,018 vs. 0,077±0,013, P=ns*) (εικόνα 21B).

A**B**

Εικόνα 21. Επίδραση της καθυστερημένης αύξησης (ΚΑ) του μεταφορτίου επί της Σταθεράς Μυοκαρδιακής Δυσκαμψίας της Αριστεράς Κοιλίας (Κρ). (A) Ανάλυση των επιζώντων πειραματόζωων (n=4) και (B) Ανάλυση του συνόλου των πειραματόζωων (n=6-10). Η αύξηση του μεταφορτίου δε μετέβαλε τη δυσκαμψία της αριστεράς κοιλίας σε καμία από τις πειραματικές φάσεις (φυσιολογικό μυοκάρδιο, ισχαιμία, επαναιμάτωση). ΠΑ-2λεπτά: Πρώιμη αύξηση μεταφορτίου για 2 λεπτά, ΜΕ: Μέτρηση Ελέγχου. *P<0,05, **P<0,05

Επίδραση της καθυστερημένης αύξησης του μεταφορτίου στο συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας

Προκειμένου να μελετήσουμε την επίδραση πρόωμης αύξησης του μεταφορτίου στο συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας ακολουθήσαμε την ίδια μέθοδο ανάλυσης που ακολουθήσαμε και στην περίπτωση του αυξημένου μεταφορτίου καθόλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Αρχικά αναλύσαμε την επίδραση του μεταφορτίου στο συστολικό και διαστολικό συγχρονισμό μεταξύ των πειραματικών φάσεων (φυσιολογικό μυοκάρδιο, ισχαιμία 20', επαναιμάτωση 30', επαναιμάτωση 90') χρησιμοποιώντας μόνο τα πειραματόζωα που επιβίωσαν καθόλη τη διάρκεια του πειράματος και εφαρμόζοντας 2-way ANOVA (εικόνες 22A, 22B).

Τόσο η οξεία αύξηση του μεταφορτίου όσο και αύξηση του μεταφορτίου για 2 λεπτά δεν είχε καμία επίδραση στο *συστολικό* και στο *διαστολικό δυσσυγχρονισμό* σε καμία από τις πειραματικές φάσεις (εικόνες 22A, 22B).

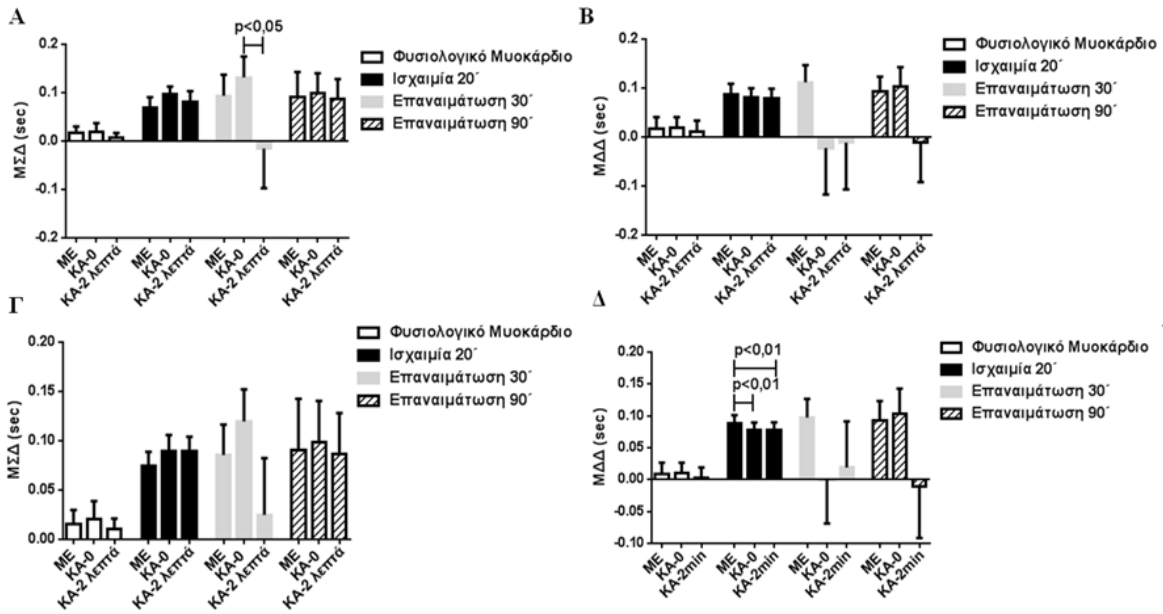
Στη συνέχεια αναλύσαμε το σύνολο των πειραματόζωων. Η προσέγγιση αυτή μας επέτρεψε να αυξήσουμε τον αριθμό των παρατηρήσεων κατά τη φάση του φυσιολογικού μυοκαρδίου, της ισχαιμίας και στα 30 λεπτά της επαναιμάτωσης. Ανεξαρτήτως της πειραματικής φάσης, αύξηση του μεταφορτίου δεν προκάλεσε καμία μεταβολή στο *συστολικό δυσσυγχρονισμό* των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας συγκρινόμενη με την καταγραφή ελέγχου (εικόνα 22Γ). Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, η οξεία αύξηση του μεταφορτίου προκάλεσε μικρή βελτίωση του *διαστολικού συγχρονισμού* των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας. Η βελτίωση διατηρήθηκε και μετά από δύο λεπτά με το μεταφορτίο εκλεκτικά αυξημένο στο τέλος της εξώθησης (εικόνα 22Δ). Αντίθετα, ο διαστολικός

δυσσυγχρονισμός των τοιχωμάτων της φυσιολογικής και της επαναιματούμενης αριστεράς κοιλίας δεν επηρεάστηκε από την καθυστερημένη αύξηση του μεταφορτίου (εικόνα 22Δ).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η μικρή βελτίωση του διαστολικού δυσσυγχρονισμού που προκλήθηκε κατά τη φάση της ισχαιμίας εξαιτίας της *καθυστερημένης* αύξησης του μεταφορτίου, είναι ανάλογη με βελτίωση που παρατηρήθηκε επίσης στη φάση της ισχαιμίας εξαιτίας της *πρώιμης* αύξησης του μεταφορτίου (εικόνα 17). Η βελτίωση αυτή ίσως αποτελεί έναν από τους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς που συμβάλουν στο περιορισμό της επαγόμενη από το μεταφορτίο επιδείνωσης της ισοογκωτικής χάλασης κατά τη φάση της ισχαιμίας.

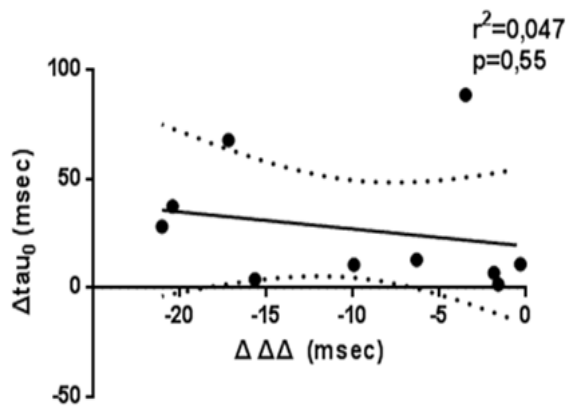
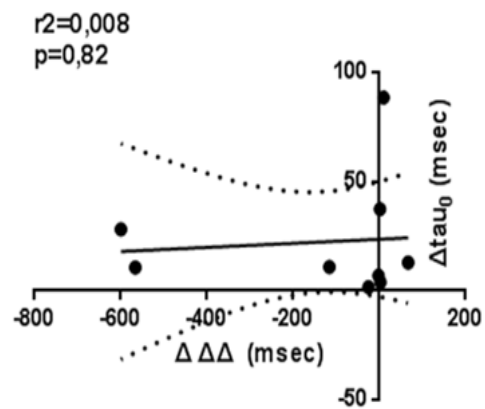
Το γεγονός ότι η αύξηση του μεταφορτίου προκάλεσε μείωση του ρυθμού ισοογκωτικής χάλασης με παράλληλη βελτίωση του διαστολικού δυσσυγχρονισμού του ισχαιμικού μυοκαρδίου, μας οδήγησε στο να διερευνήσουμε τη σχέση μεταξύ διαστολικού δυσσυγχρονισμού και ισοογκωτικής χάλασης κατά τη φάση της *ισχαιμίας*. Έτσι, συσχετίσαμε την επαγόμενη από το μεταφορτίο μεταβολή του τ_{a0} με την επαγόμενη από το μεταφορτίο μεταβολή του διαστολικού δυσσυγχρονισμού αλλά δεν παρατηρήσαμε καμία συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών μεγεθών ($r^2=0,047$, $P = 0,55$) (εικόνα 23Α). Τέλος, όπως ήταν αναμενόμενο, κατά τη φάση της *επαναιμάτωσης*, ο επαγόμενος από το μεταφορτίο διαστολικός δυσσυγχρονισμός δεν σχετίζεται με την επαγόμενη από τα μεταφορτίο παράταση της ισοογκωτικής χάλασης ($r^2=0,008$, $P = 0,82$) (εικόνα 23Β).

Τα αποτελέσματα της επίδρασης της καθυστερημένης αύξησης του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία και το συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 10 στο τέλος του κεφαλαίου «Αποτελέσματα».



Εικόνα 22. Επίδραση της καθυστερημένης αύξησης (KA) του μεταφορτίου στο συστολικό και διαστολικό συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας. (A, B) Ανάλυση των επιζώντων πειραματόζωων (n=5) και (Γ, Δ) Ανάλυση του συνόλου των πειραματόζωων (n=5-8). Αύξηση του μεταφορτίου προκάλεσε βελτίωση του διαστολικού συγχρονισμού των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας κατά τη φάση της ισχαιμίας (Δ).

MΣΔ: Μέσος Συστολικός Δυσσυγχρονισμός, ΜΔΔ: Μέσος Διαστολικός Δυσσυγχρονισμός

A**B**

Εικόνα 23. Συσχέτιση μεταξύ $\Delta\tau_0$ και μεταβολής Διαστολικού Δυσσυγχρονισμού ($\Delta\Delta$) κατά τη φάση της ισχαιμίας (**A**) και στα 30 λεπτά της επαναϊμάτωσης (**B**). Δεν παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ της επαγόμενης από το μεταφορτίο επιδείνωσης του ρυθμού ισοογκωτικής χάλασης και της επαγόμενης από το μεταφορτίο διαστολικής δυσσυγχρονίας τόσο κατά τη φάση της ισχαιμίας όσο και κατά τη φάση της επαναϊμάτωσης.

Πίνακας 8. Συνοπτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων της επίδρασης του αυξημένου μεταφορτίου καθόλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου επί της διαστολικής λειτουργίας και του συγχρονισμού των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας.

	Φυσιολογικό Μυοκάρδιο	Ισχαιμία 20 λεπτά	Επαναιμάτωση 30 λεπτά	Επαναιμάτωση 90 λεπτά
Ισοογκωτική Χάλαση	Οξεία επιδείνωση αλλά αποκατάσταση μετά από 2 λεπτά	↑	↑	↑
Μυοκαρδιακή Δυσκαμψία	-	-	-	-
Συστολικός Δυσσυγχρονισμός	-	-	-	-
Διαστολικός Δυσσυγχρονισμός	-	↑	-	-
Συσχέτιση επαγόμενης από το μεταφορτίο μεταβολής Διαστολικού δυσσυγχρονισμού - μεταβολής ισοογκωτικής χάλασης	-	Θετική	-	-

↑=Επιδείνωση, - = Μη στατιστικά σημαντική μεταβολή

Πίνακας 9. Συνοπτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων της επίδρασης της πρώιμης αύξησης του μεταφορτίου επί της διαστολικής λειτουργίας και του συγχρονισμού των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας.

	Φυσιολογικό Μυοκάρδιο	Ισχαμία 20 λεπτά	Επαναιμάτωση 30 λεπτά	Επαναιμάτωση 90 λεπτά
Ισοογκωτική Χάλαση	-	-	-	-
Μυοκαρδιακή Δυσκαμψία	-	-	-	-
Συστολικός Δυσσυγχρονισμός	-	-	-	-
Διαστολικός Δυσσυγχρονισμός	-	↓	-	-
Συσχέτιση Διαστολικού δυσσυγχρονισμού- ισοογκωτικής χάλασης	-	-	-	-

↓=Βελτίωση, - = Μη στατιστικά σημαντική μεταβολή

Πίνακας 10. Συνοπτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων της επίδρασης της καθυστερημένης αύξησης του μεταφορτίου επί της διαστολικής λειτουργίας και του συγχρονισμού των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας.

	Φυσιολογικό Μυοκάρδιο	Ισχαιμία 20 λεπτά	Επαναιμάτωση 30 λεπτά	Επαναιμάτωση 90 λεπτά
Ισοογκωτική Χάλαση	↑	↑	↑	↑
Μυοκαρδιακή Δυσκαμψία	-	-	-	-
Συστολικό Δυσσυγχρονισμός	-	-	-	-
Διαστολικός Δυσσυγχρονισμός	-	↓	-	-
Συσχέτιση Διαστολικού δυσσυγχρονισμού- ισοογκωτικής χάλασης	-	-	-	-

↑=Επιδείνωση, ↓=Βελτίωση, - = Μη στατιστικά σημαντική μεταβολή

IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα πειραματική μελέτη διερευνήσαμε τα αποτελέσματα της επίδρασης του αυξημένου μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης. Η μελέτη περιελάμβανε δύο διαφορετικές κατηγορίες παρεμβάσεων αύξησης του μεταφορτίου. Η πρώτη κατηγορία αφορούσε σε αύξηση του μεταφορτίου καθόλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου και περιγράφονταν με τον όρο «κανονικές μεταβολές του μεταφορτίου». Η δεύτερη κατηγορία αφορούσε σε αύξηση του μεταφορτίου σε διαφορετικές φάσεις του καρδιακού κύκλου: είτε κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολής είτε στη φάση της εξώθησης. Προκειμένου να περιγράψουμε αυτή την κατηγορία εισάγαμε τον όρο «μη κανονικές μεταβολές του μεταφορτίου» ή «φασικές μεταβολές του μεταφορτίου».

Με την πειραματική αυτή μελέτη αποδείξαμε ότι αύξηση του μεταφορτίου καθόλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου προκαλεί επιδείνωση της ισοογκωτικής χάλασης τόσο κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας όσο κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης. Αντίθετα, στην περίπτωση του φυσιολογικού μυοκαρδίου, κανονική αύξηση του μεταφορτίου προκαλεί μόνο παροδική επιδείνωση της ισοογκωτικής χάλασης, η οποία αποκαθίσταται δύο λεπτά μετά την αύξηση του μεταφορτίου. Επιπλέον, κανονική αύξηση του μεταφορτίου κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας προκαλεί επιδείνωση μόνο του διαστολικού συγχρονισμού των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας, ενώ δεν έχει καμία επίδραση στο συστολικό συγχρονισμό. Η επαγόμενη από το μεταφορτίο επιδείνωση της ισοογκωτικής χάλασης σχετίζεται θετικά με τη επαγόμενη από το μεταφορτίο επιδείνωση του διαστολικού συγχρονισμού κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, αλλά όχι κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης. Με το εύρημα αυτό καταδεικνύουμε για πρώτη φορά τη σημασία του διαστολικού δυσσυγχρονισμού ως

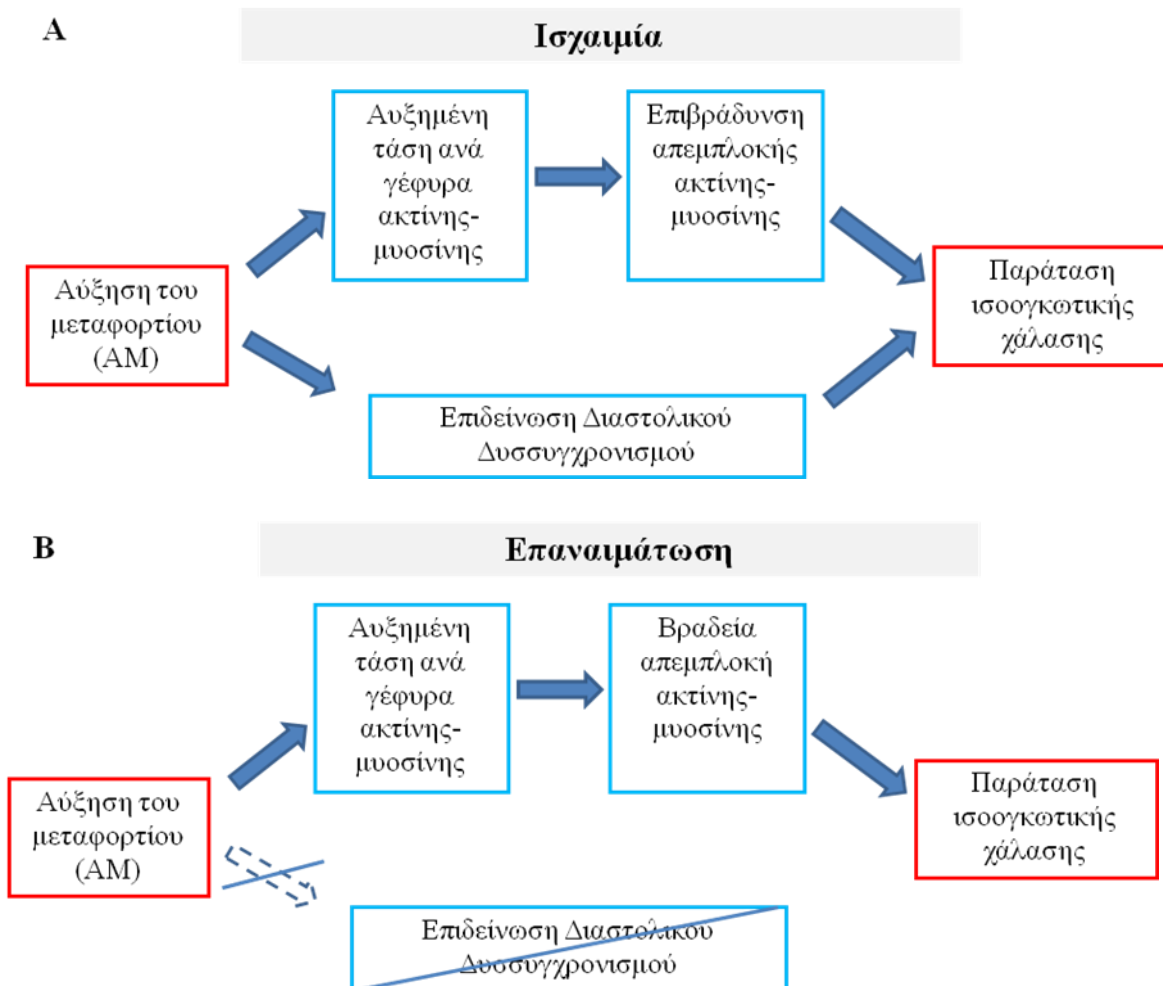
υποκείμενο μηχανισμό της επαγόμενης από το μεταφορτίο διαστολικής δυσλειτουργίας. Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη την απουσία συσχέτισης διαστολικού δυσσυγχρονισμού-διαστολικής δυσλειτουργίας κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης, προτείνουμε ότι διαφορετικοί υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί συμβάλουν στην επαγόμενη από το μεταφορτίο διαστολική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας και κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης. Τέλος η αύξηση του μεταφορτίου δεν μετέβαλε τη μυοκαρδιακή δυσκαμψία του μυοκαρδίου σε καμία από τις πειραματικές φάσεις (φυσιολογικό μυοκάρδιο-ισχαιμία-επαναιμάτωση 30' - επαναιμάτωση 90')

Όσον αφορά στη σχέση της διαστολικής λειτουργίας με τις μη κανονικές-φασικές μεταβολές του μεταφορτίου, αποδείξαμε ότι η επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας καθορίζεται από το είδος της φασικής μεταβολής. Συγκεκριμένα, αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της εξώθησης παρατείνει την ισοογκωτική χάλαση τόσο του φυσιολογικού μυοκαρδίου όσο του ισχαιμούντος και του επαναιματούμενου μυοκαρδίου. Αντίθετα, αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολής δεν έχει καμία επίδραση στη ισοογκωτική χάλαση του φυσιολογικού, του ισχαιμούντος και του επαναιματούμενου μυοκαρδίου. Τέλος, όπως η κανονική, έτσι και η φασική αύξηση του μεταφορτίου δεν επηρέασε τη μυοκαρδιακή δυσκαμψία ανεξαρτήτως της πειραματικής φάσης. Όσον αφορά στο συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας, τόσο η πρόωμη όσο και η καθυστερημένη αύξηση του μεταφορτίου οδήγησαν σε βελτίωση του διαστολικού δυσσυγχρονισμού των τοιχωμάτων κατά τη φάση της ισχαιμίας αλλά όχι κατά την επαναιμάτωση. Η βελτίωση αυτή του διαστολικού δυσσυγχρονισμού θα μπορούσε να αποτελεί αντιρροπιστικό μηχανισμό που αντιτίθεται στην επαγόμενη από το μεταφορτίο επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας. Στην περίπτωση της πρόωμης αύξησης του μεταφορτίου η αντιρρόπηση είναι επαρκής και σε συνδυασμό με την επαγόμενη από το μεταφορτίο επιστράτευση γεφυρών ακτίνης-μυοσίνης έχουν ως αποτέλεσμα την μη

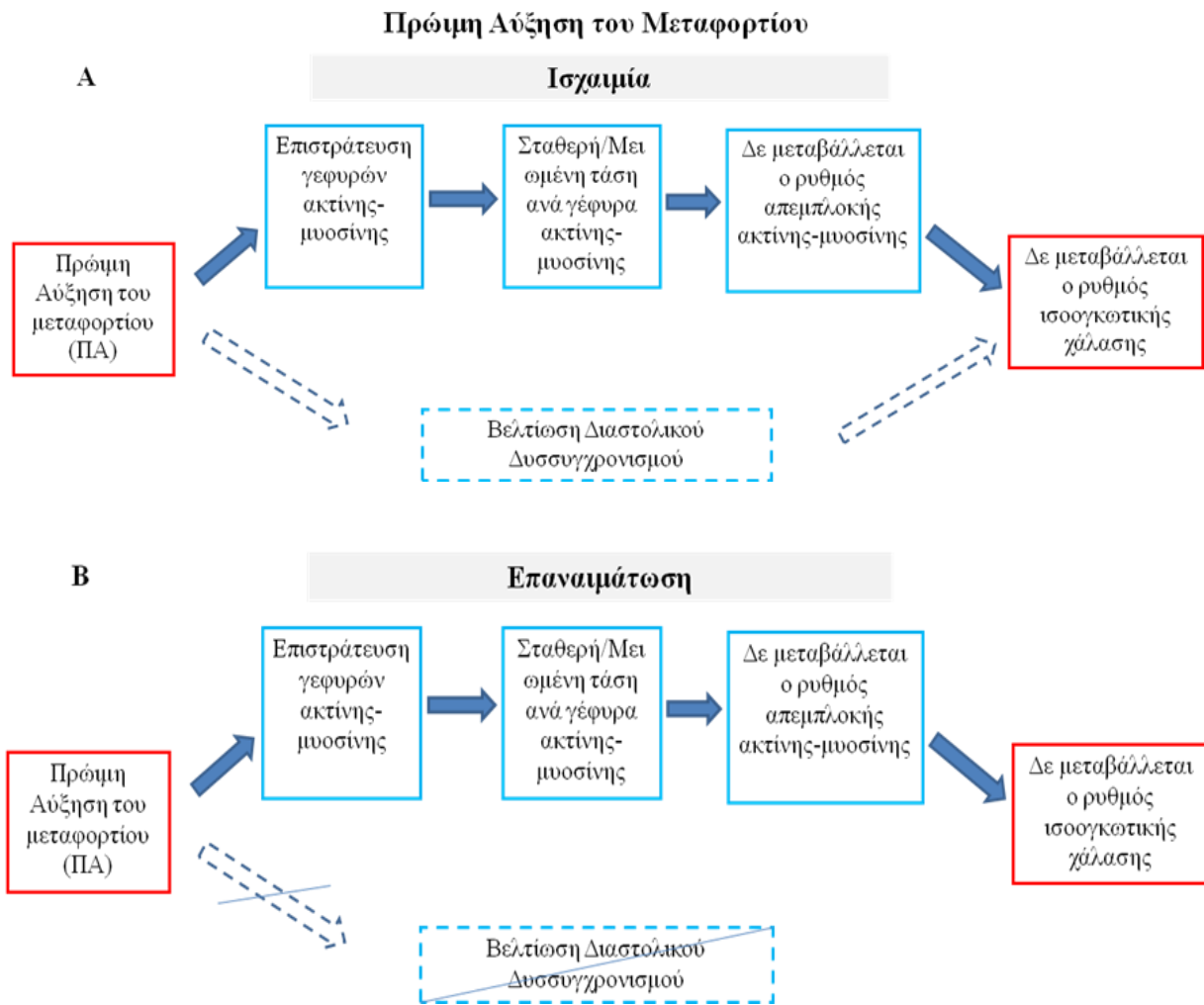
επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας. Αντίθετα, στην περίπτωση της καθυστερημένης αύξησης του μεταφορτίου, η αντιρρόπηση δεν είναι επαρκής. Επιπλέον λόγω της καθυστερημένης αύξησης του μεταφορτίου δεν είναι δυνατόν να επιστρατευτούν περισσότερες γέφυρες ακτίνης-μυοσίνης με αποτέλεσμα να ασκείται αυξημένη τάση ανά γέφυρα γεγονός που οδηγεί βραδεία απεμπλοκή των γεφυρών και συνεπώς σε παράταση της ισοογκωτικής χάλασης.

Στις εικόνες 24-26 παρουσιάζουμε τα προτεινόμενα θεωρητικά μοντέλα που προκύπτουν από τα δεδομένα της παρούσας πειραματικής μελέτης και αφορούν στους μηχανισμούς που διέπουν την επίδραση του μεταφορτίου επί της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας. Τα μοντέλα αυτά συζητούνται στη συνέχεια του κεφαλαίου και συγκρίνονται με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.

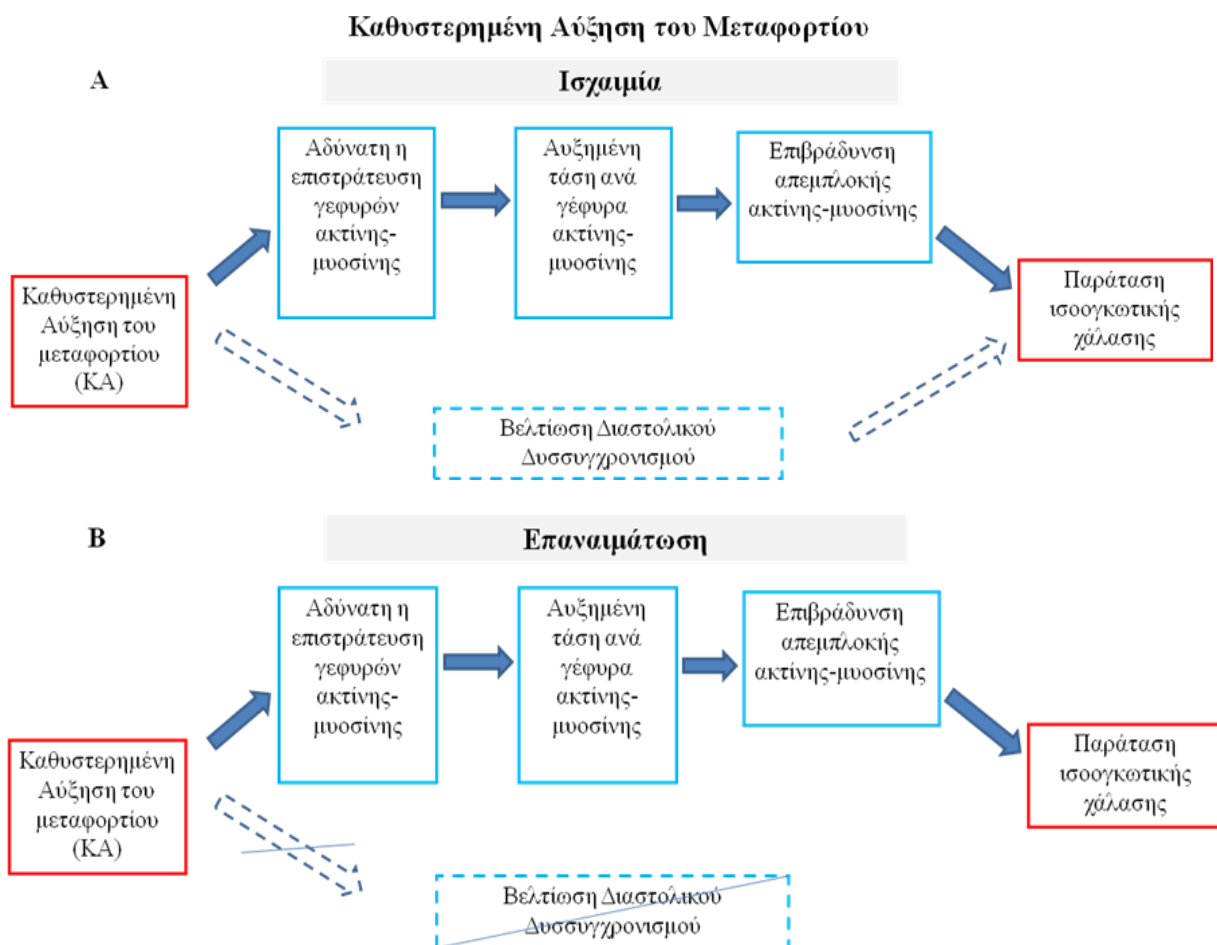
Κανονική Αύξηση του Μεταφορτίου



Εικόνα 24. Προτεινόμενο μοντέλο επίδρασης της κανονικής αύξησης του μεταφορτίου επί της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας κατά την **(A)** ισχαιμία και **(B)** επαναιμάτωση. **(A)** Κατά την ισχαιμία, κανονική αύξηση του μεταφορτίου οδηγεί σε αύξηση της ασκούμενης τάσης ανά γέφυρα ακτίνης-μυοσίνης. Επίσης προκαλεί επιδείνωση της διαστολικού δυσσυγχρονισμού των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας. Συνδυασμός των δύο αυτών μηχανισμών προκαλεί παράταση της ισοογκωτικής χάλασης και κατ' επέκταση επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας. **(B)** Αντίθετα, κατά την επαναιμάτωση, κανονική αύξηση του μεταφορτίου δεν επηρεάζει το διαστολικό συγχρονισμό με αποτέλεσμα ο κύριος μηχανισμός μέσω του οποίου προκαλείται επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας να είναι η αυξημένη τάση ανά γέφυρα ακτίνης-μυοσίνης.



Εικόνα 25. Προτεινόμενο μοντέλο επίδρασης της πρώιμης αύξησης του μεταφορτίου επί της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας κατά την **(Α)** ισχαιμία και **(Β)** επαναιμάτωση. Τόσο κατά την ισχαιμία όσο και κατά την επαναιμάτωση, πρώιμη αύξηση του μεταφορτίου οδηγεί σε επιστράτευση γεφυρών ακτίνης-μυοσίνης με αποτέλεσμα να μη μεταβάλλεται η ασκούμενη τάση ανά γέφυρα. Έτσι, ο ρυθμός απεμπλοκής των γεφυρών δεν μεταβάλλεται και κατ' επέκταση δε μεταβάλλεται ο ρυθμός ισοογκωτικής χάλασης. Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά τη φάση της ισχαιμίας παρατηρείται επαγόμενη από το μεταφορτίο βελτίωση του διαστολικού δυσσυγχρονισμού. Η βελτίωση αυτή δρα ενδεχομένως ως μηχανισμός αντιρρόπησης ενάντια στη δυσμενή επίδραση του μεταφορτίου επί της διαστολικής λειτουργίας.



Εικόνα 26. Προτεινόμενο μοντέλο επίδρασης της καθυστερημένης αύξησης του μεταφορτίου επί της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας κατά την **(Α)** ισχαιμία και **(Β)** επαναιμάτωση. Τόσο κατά την ισχαιμία όσο και κατά την επαναιμάτωση, καθυστερημένη αύξηση του μεταφορτίου δεν οδηγεί σε επιστράτευση γεφυρών ακτίνης μυοσίνης διότι η χάλαση και απεμπλοκή των γεφυρών έχει ήδη ξεκινήσει. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της ασκούμενης τάσης ανά γέφυρα ακτίνης-μυοσίνης γεγονός που οδηγεί σε επιβράδυνση της απεμπλοκής και σε παράταση της ισοογκωτικής χάλασης. Ιδιαίτερα κατά την ισχαιμία παρατηρείται επαγόμενη από το μεταφορτίο βελτίωση του διαστολικού δυσσυγχρονισμού η οποία ωστόσο δεν επαρκεί για την πλήρη αντιρρόπηση με αποτέλεσμα επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι η επιδείνωση είναι μικρότερη συγκρινόμενη με την επαναιμάτωση κατά την οποία δε μεταβάλλεται ο διαστολικός δυσσυγχρονισμός.

A. Επίδραση των μεταβολών του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του φυσιολογικού μυοκαρδίου

Μη κανονικές-Φασικές Μεταβολές

Τα αποτελέσματα της παρούσας πειραματικής μελέτης όσον αφορά στην επίδραση της φασικής μεταβολής του μεταφορτίου στην ισοογκωτική χάλαση του φυσιολογικού μυοκαρδίου είναι συμβατά με τα αποτελέσματα προηγούμενων πειραματικών μελετών. Συγκεκριμένα, στις μελέτες των Gillebert και συν και Yano και συν, πρόιμη αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολής, δεν επηρέασε το ρυθμό της ισοογκωτικής χάλασης (34, 42). Αντίθετα αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της εξώθησης οδηγεί σε παράταση της ισοογκωτικής χάλασης. Ομοίως, στη δική μας πειραματική μελέτη, αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολής δεν οδήγησε σε οξεία παράταση της ισοογκωτικής χάλασης. Η ισοογκωτική χάλαση δεν επηρεάστηκε ούτε δύο λεπτά αργότερα και ενώ το μεταφορτίο συνέχισε να είναι αυξημένο κατά τη διάρκεια της ισοογκωτικής συστολής. Αντίθετα αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάσης της εξώθησης προκάλεσε οξεία παράταση της ισοογκωτικής χάλασης της αριστεράς κοιλίας. Η ισοογκωτική χάλαση παρέμεινε παρατεταμένη δύο λεπτά αργότερα και ενώ το μεταφορτίο συνέχιζε να είναι αυξημένο κατά τη φάση της εξώθησης.

Μια πιθανή εξήγηση για αυτό το φαινόμενο είναι ότι αύξηση του μεταφορτίου κατά την ισοογκωτική συστολή οδηγεί σε κινητοποίηση περισσότερων γεφυρών ακτίνης-μυοσίνης, φαινόμενο που ονομάζεται συνεργική δραστηριότητα (cooperative activity). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η ασκούμενη τάση ανά γέφυρα να παραμένει σταθερή και ο ρυθμός απεμπλοκής των γεφυρών ακτίνης-μυοσίνης να μη μεταβάλλεται ή ακόμα και να επιταχύνεται με αποτέλεσμα ο ρυθμός ισοογκωτικής χάλασης να παραμένει αμετάβλητος ή να επιταχύνεται ελάχιστα (9). Αντίθετα, κατά τη φάση της εξώθησης έχει ήδη αρχίσει η

μυοκαρδιακή χάλαση και επομένως έχει ήδη αρχίσει η απομάκρυνση του ασβεστίου από το κυτταρόπλασμα του μυοκαρδιακού κυττάρου. Έτσι, εξαιτίας της μειωμένης διαθεσιμότητας ασβεστίου, η αύξηση του μεταφορτίου δεν οδηγεί σε κινητοποίηση επιπλέον γεφυρών ακτίνης-μυοσίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η ασκούμενη τάση ανά γέφυρα να είναι μεγαλύτερη, γεγονός που οδηγεί σε βραδύτερη απεμπλοκή των κεφαλών ακτίνης - μυοσίνης και σε παράταση της ισοογκωτικής χάλασης (9).

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι προηγούμενες πειραματικές μελέτες, διερεύνησαν την επίδραση της φασικής μεταβολής του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας κάνοντας χρήση διατάξεων που επέτρεπαν τη φασική μεταβολή του μεταφορτίου σε ένα μόνο καρδιακό κύκλο (9, 34, 42). Οι συγγραφείς των προηγούμενων μελετών δικαιολόγησαν την επιλογή αυτή με το επιχείρημα ότι αύξηση του μεταφορτίου για περισσότερους καρδιακούς κύκλους θα προκαλούσε ενδεχομένως κινητοποίηση του νευροορμονικού άξονα γεγονός που θα επηρέαζε την ανταπόκριση του μυοκαρδίου στις μεταβολές του μεταφορτίου. Μάλιστα αρκετοί από τους ερευνητές προχώρησαν σε προθεραπεία των πειραματόζωων με β- αναστολέα με στόχο το μπλοκάρισμα του νευροορμονικού άξονα. Έτσι, τα αποτελέσματα των προηγούμενων μελετών παρά τη σημαντική συμβολή που έχουν στη μελέτη της φυσιολογίας του καρδιαγγειακού συστήματος, δεν μπορούν να γενικευτούν για καταστάσεις φασικής αύξησης του μεταφορτίου στην καθ' ημέρα κλινική πράξη κατά τις οποίες δε συμβαίνει αποκλεισμός του νευροορμονικού άξονα. Επιπλέον, η ανταπόκριση του μυοκαρδίου στη στιγμιαία μεταβολή του μεταφορτίου όπως αυτή καταγράφηκε στις προηγούμενες πειραματικές μελέτες, δεν είναι σίγουρο ότι αντικατοπτρίζει την ανταπόκριση του μυοκαρδίου σε πιο παρατεταμένες μεταβολές οι οποίες συνήθως συμβαίνουν στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Η παρούσα πειραματική μελέτη σχεδιάστηκε προκειμένου να περιγράψει τις ιδιότητες του φυσιολογικού μυοκαρδίου *in vivo*. Για το λόγο αυτό, δε χορηγήσαμε β αναστολέα καθώς κάτι τέτοιο θα προκαλούσε

μπλοκάρισμα του νευροορμονικού άξονα και θα μετέβαλε τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Επιπλέον, καταγράψαμε τις μεταβολές της ισοογκωτικής χάλασης όχι μόνο οξέως μετά την αύξηση του μεταφορτίου αλλά και δύο λεπτά αργότερα ενώ το μεταφορτίου παρέμενε αυξημένο. Έτσι η παρούσα πειραματική μελέτη είναι η πρώτη που έδειξε ότι η ισοογκωτική χάλαση του φυσιολογικού μυοκαρδίου *in vivo*, εξαρτάται από τη φάση του καρδιακού κύκλου που θα αυξηθεί το μεταφορτίο και ότι η μεταβολή της ισοογκωτικής χάλασης παραμένει εξαρτώμενη από τη φασική μεταβολή του μεταφορτίου τόσο υπεροξέως όσο και δύο λεπτά αργότερα.

Η διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας όπως αναφέραμε νωρίτερα, δεν καθορίζεται μόνο από τη διάρκεια της ισοογκωτικής χάλασης αλλά και από τη *δυσκαμψία* του καρδιακού μυός, όπως αυτή ορίζεται από την προς τα άνω μετατόπιση της καμπύλης τελοδιαστολικής πίεσης-όγκου της αριστεράς κοιλίας (αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστεράς κοιλίας για σταθερό τελοδιαστολικό όγκο). Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εξέτασε την επίδραση των φασικών μεταβολών του μυοκαρδίου στη *δυσκαμψία* του φυσιολογικού μυοκαρδίου. Τόσο η αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολής όσο και η αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της εξώθησης δεν επιδείνωσαν τη μυοκαρδιακή *δυσκαμψία*. Μια πιθανή ερμηνεία είναι ότι μικρή αύξηση της ενδοκοιλοτικής πίεσης η οποία προκλήθηκε κατά τις φασικές μεταβολές του μεταφορτίου, συνοδεύτηκε από αύξηση του ενδοκοιλοτικού όγκου με αποτέλεσμα η κλίση της καμπύλης τελοδιαστολικής πίεσης-όγκου να μη μεταβληθεί. Μια άλλη ερμηνεία είναι ότι οι φασικές μεταβολές του μεταφορτίου προκάλεσαν αύξηση της ενδοκοιλοτικής πίεσης κατά τη φάση της συστολής αλλά όχι και κατά τη φάση της διαστολής και έτσι δεν επηρέασαν την καμπύλη τελοδιαστολικής πίεσης – όγκου.

Κανονικές Μεταβολές

Η επίδραση των κανονικών μεταβολών του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του φυσιολογικού μυοκαρδίου έχει μελετηθεί εκτενώς. Προηγούμενες πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι αύξηση του μεταφορτίου καθ' όλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου (κανονικές μεταβολές) μπορεί να προκαλέσει διφασική μεταβολή της *ισσογκωτικής χάλασης* του φυσιολογικού μυοκαρδίου (33, 73). Συγκεκριμένα μικρή αύξηση του μεταφορτίου προκαλεί επιτάχυνση του ρυθμού πτώσης της ενδοκοιλοτικής πίεσης με αποτέλεσμα τη βράχυνση της *ισσογκωτικής χάλασης*. Αντίθετα, μεγάλες μεταβολές του μεταφορτίου προκαλούν παράταση της *ισσογκωτικής χάλασης*. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι το φυσιολογικό μυοκάρδιο έχει τη δυνατότητα να αντιρροπεί μικρή αύξηση του μεταφορτίου κινητοποιώντας περισσότερες γέφυρες ακτίνης-μυοσίνης με αποτέλεσμα η ασκούμενη τάση ανά γέφυρα είτε παραμένει αμετάβλητη είτε μειώνεται και επομένως ο ρυθμός απεμπλοκής των γεφυρών είτε παραμένει αμετάβλητος είτε αυξάνεται.

Ο σχεδιασμός της παρούσας πειραματικής μελέτης δεν προέβλεπε τη μελέτη της επίδρασης διαφορετικού μεγέθους μεταβολών του μεταφορτίου, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατόν να αναπαράξουμε την καμπύλη διφασικής μεταβολής της *ισσογκωτικής χάλασης* μορφολογίας J. Αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 20 mmHg, επιβράδυνε οξέως το ρυθμό πτώσης της ενδοκοιλιακής πίεσης και παρέτεινε τη διάρκεια της *ισσογκωτικής χάλασης*. Ωστόσο, δε μπορούμε να αποκλείσουμε το γεγονός ότι μικρότερες μεταβολές του μεταφορτίου θα μπορούσαν να έχουν επιταχύνει οξέως το ρυθμό πτώσης της *ισσογκωτικής πίεσης* της αριστεράς κοιλίας. Αξίζει να σημειωθεί, ότι σε αντίθεση με τις προηγούμενες πειραματικές μελέτες, το συγκεκριμένο πειραματικό πρωτόκολλο είναι το πρώτο που μελέτησε όχι μόνο τις οξείες μεταβολές του μεταφορτίου αλλά και τις παρατεταμένες μεταβολές οι οποίες μπορούν να προσομοιάσουν ένα πραγματικό κλινικό μοντέλο. Έτσι, αύξηση του μεταφορτίου για δύο λεπτά, οδήγησε σε αντιρροπιστική

απάντηση του φυσιολογικού μυοκαρδίου, με αποτέλεσμα τη βελτίωση του ρυθμού ισοογκωτικής χάλασης ο οποίος δε διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από το ρυθμό ισοογκωτικής χάλασης της καταγραφής ελέγχου (καταγραφή με φυσιολογικό μεταφορτίο).

Τέλος, όσον αφορά στην επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου στη μυοκαρδιακή δυσκαμψία του μυοκαρδίου, μελέτη των Leite-Moreira και συν έδειξε ότι μικρές αυξήσεις του μεταφορτίου δεν επηρεάζουν τη μυοκαρδιακή δυσκαμψία, ενώ μεγάλες αυξήσεις του μεταφορτίου, μεγέθους ίσου με τη μέγιστη αναπτυσσόμενη ισοογκωτική πίεση της αριστεράς κοιλίας, προκαλούν επιδείνωση της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας (74). Αυτό πιθανόν οφείλεται στην επαγόμενη από το μεταφορτίο βραδεία και ατελή μυοκαρδιακή χάλαση. Όπως αναφέραμε και νωρίτερα, ο σχεδιασμός της παρούσας μελέτης δεν προέβλεπε τη μελέτη της επίδρασης διαφορετικού μεγέθους μεταβολών του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας. Κανονική μεταβολή του μεταφορτίου 20 mmHg δεν προκάλεσε επιδείνωση της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας του φυσιολογικού μυοκαρδίου, χωρίς αυτό να αποκλείει διαφορετικά αποτελέσματα αν η αύξηση του μεταφορτίου ήταν μεγαλύτερη.

B. Επίδραση των μεταβολών του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας

Κανονικές Μεταβολές

Τα αποτελέσματα των προηγούμενων πειραματικών μελετών σχετικά με τη συνεργική επίδραση της ισχαιμίας και του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του φυσιολογικού μυοκαρδίου είναι ελάχιστα και αντικρουόμενα. Τόσο *ex vivo* όσο και *in vivo* πειραματικές μελέτες των Chuck και συν και Leone και συν αντίστοιχα, έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, η διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας δεν επηρεάζεται από την αύξηση του μεταφορτίου (48, 49). Αντίθετα, σε *in vivo* μελέτη του Applegate, ο

συνδυασμός οξείας ισχαιμίας με υπερφόρτιση όγκου μετατόπισε την καμπύλη τελοδιαστολικής πίεσης-όγκου προς τα άνω και αριστερά υποδηλώνοντας αύξηση της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας και κατ' επέκταση επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας (50). Κοινό χαρακτηριστικό των ανωτέρω πειραματικών μελετών είναι η βραχεία διάρκεια της προκληθείσας ισχαιμίας (1-2 λεπτά). Βραχείας διάρκειας ισχαιμία δε μπορεί να προκαλέσει επαρκούς έκτασης δομικές βλάβες στο μυοκάρδιο, με αποτέλεσμα οι ιδιότητες του μυοκαρδίου να μην αντικατοπτρίζουν τις ιδιότητες του μυοκαρδίου σε συνθήκες που συναντούμε στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.

Η παρούσα πειραματική μελέτη είναι η πρώτη ολοκληρωμένη πειραματική μελέτη η οποία έχει ως στόχο να διερευνήσει την επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του οξέως ισχαιμούντος μυοκαρδίου, κάτω από συνθήκες που προσομοιάζουν τις πραγματικές κλινικές συνθήκες. Με χρήση gold standard πειραματικών μεθόδων και δεικτών οι οποίοι είναι ανεξάρτητοι των συνθηκών φόρτισης του μυοκαρδίου δείξαμε ότι η διαστολική λειτουργία του ισχαιμούντος μυοκαρδίου και πιο συγκεκριμένα η ισοογκωτική χάλαση, επηρεάζεται από την αύξηση του μεταφορτίου κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας. Το αποτέλεσμα αυτό σε συνδυασμό με την επαγόμενη από το αυξημένο μεταφορτίο επιδείνωση του διαστολικού συγχρονισμού των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας, μας οδήγησε στο να διατυπώσουμε μία υπόθεση σχετικά με το μηχανισμό ελέγχου της διαστολικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας. Σύμφωνα με την υπόθεσή μας, η επαγόμενη από το μεταφορτίο διαστολική δυσλειτουργία του ισχαιμούντος μυοκαρδίου είναι συνδυασμός δύο παραγόντων: α) της δυσλειτουργίας των διαύλων επαναρρόφησης ασβεστίου του σαρκοπλασματικού δικτύου και του β) του δυσσυγχρονισμού των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας. Δυσλειτουργία των διαύλων επαναρρόφησης ασβεστίου οδηγεί σε καθυστερημένη απομάκρυνση ασβεστίου από το κυτταρόπλασμα, με αποτέλεσμα παράταση της ισοογκωτικής χάλασης. Τμηματική ισχαιμία και λέπτυνση των τοιχωμάτων της

αριστεράς κοιλίας προκαλεί τόσο μεταβολές στην τμηματική κινητικότητα όσο και μεταβολές στην ασκούμενη τοιχωματική τάση, με αποτέλεσμα ασύγχρονη διαστολική κινητικότητα και παρατεταμένη πλήρωση της αριστεράς κοιλίας.

Το αποτελέσματα της μελέτης μας, έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των Chuck και συν και Leone και συν (48, 49). Όσον αφορά στη μελέτη των Chuck και συν πρόκειται για *ex vivo* μελέτη κατά την οποία προκλήθηκε βραχείας διάρκειας ισχαιμία σε θηλοειδή μυ. Τόσο ο *ex vivo* χαρακτήρας της μελέτης όσο και η βραχεία διάρκεια της ισχαιμίας, μπορούν να δικαιολογήσουν τη διαφορά στα ευρήματα (48). Όσον αφορά στη μελέτη των Leone και συν, οι ερευνητές αφενός προκάλεσαν βραχείας διάρκειας ισχαιμία (2 λεπτά), αφετέρου χρησιμοποίησαν έμμεσους δείκτες μέτρησης της διαστολικής λειτουργίας (μετασυστολική βράχυνση των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας) και δείκτες που επηρεάζονται από τις συνθήκες φόρτισης της αριστεράς κοιλίας ($-DP/Dt_{max}$) (49).

Όπως έχουμε αναφέρει και στην εισαγωγή της διδακτορικής διατριβής, η διαστολική λειτουργία καθορίζεται κυρίως από δύο παραμέτρους: α. την ταχύτητα με την οποία επιτελείται η ισοογκωτική χάλαση και β. τις ελαστικές ιδιότητες του καρδιακού μυός ή διαφορετικά από τη μυοκαρδιακή δυσκαμψία. Στην προηγούμενη παράγραφο αναλύσαμε τη συνεργική επίδραση της ισχαιμίας και του αυξημένου μεταφορτίου στην ισοογκωτική χάλαση της αριστεράς κοιλίας. Σε αυτή την παράγραφο θα αναφερθούμε στην συνεργική επίδραση των δύο αυτών παραγόντων επί της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας. Αποτελέσματα των προηγούμενων μελετών έδειξαν ότι αποκλεισμός του προσθίου κατιόντος οδηγεί σε μετατόπιση της καμπύλης τελοδιαστολικής πίεσης-όγκου προς τα άνω και αριστερά γεγονός που υποδηλώνει επαγόμενη από την ισχαιμία αύξηση της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας (47). Ενώ η δυσμενή επίδραση της ισχαιμίας επί της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας έχει μελετηθεί (75, 76), δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με το ρόλο της συνεργικής δράσης του αυξημένου μεταφορτίου και της ισχαιμίας επί της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας. Η μόνη μελέτη η οποία

παρείχε μια έμμεση πρώτη περιγραφή σχετικά με το ρόλο που παίζει η υπερφόρτιση του ισχαιμούντος μυοκαρδίου στη μεταβολή της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας, είναι η μελέτη του Applegate, στην οποία ασκήθηκε υπερφόρτιση όγκου και όχι υπερφόρτιση πίεσης επί της ισχαιμούσας αριστεράς κοιλίας (50). Στη μελέτη αυτή, η βραχείας διάρκειας ισχαιμία δεν επηρέασε τη μυοκαρδιακή δυσκαμψία. Αντίθετα, ο συνδυασμός ισχαιμίας με υπερφόρτιση όγκου μετατόπισε την καμπύλη τελοδιαστολικής πίεσης-όγκου προς τα άνω υποδηλώνοντας αύξηση της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας. Η αφαίρεση του περικαρδίου ή η μείωση του προφορτίου με αποκλεισμό της κάτω κοιλίας φλέβας επανέφεραν την καμπύλη τελοδιαστολικής πίεσης-όγκου (50).

Η δική μας πειραματική μελέτη αποτελεί την πρώτη μελέτη στην οποία περιγράφεται η συνεργική επίδραση της ισχαιμίας και του αυξημένου μεταφορτίου επί της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας. Μετά από πρόκληση ισχαιμίας, η καμπύλη τελοδιαστολικής πίεσης-όγκου μετατοπίστηκε προς τα άνω και η σταθερά μυοκαρδιακής δυσκαμψίας αυξήθηκε όχι όμως σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Αυτό δείχνει ότι τα 20 λεπτά ισχαιμίας δεν ήταν αρκετά προκειμένου να προκαλέσουν επαρκούς έκτασης δομικές βλάβες στην αριστερά κοιλία (πχ αυξημένη ίνωση, οίδημα και νέκρωση των μυοκυττάρων) οι οποίες θα οδηγούσαν σε αύξηση της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας. Αντίθετα, στα 30 λεπτά της επαναιμάτωσης, η σταθερά μυοκαρδιακής δυσκαμψίας είναι αυξημένη σε στατιστικά σημαντικό βαθμό συγκριτικά με το φυσιολογικό μυοκάρδιο παρά το γεγονός ότι η αιματική ροή έχει αποκατασταθεί. Θεωρούμε ότι αυτό συμβαίνει διότι η αριστερά κοιλία έχει ήδη υποστεί δομικές μεταβολές εξαιτίας ισχαιμίας διάρκειας 1 ώρας και έχει ήδη αρχίσει η διαδικασία της αναδιαμόρφωσης. Οι δομικές αυτές αλλαγές είναι πιθανόν μεγαλύτερης έκτασης σε σύγκριση με τις δομικές αλλαγές που προκλήθηκαν εξαιτίας της ισχαιμίας διάρκειας 20 λεπτών. Επιπλέον, η διάρκεια της επαναιμάτωσης (30 λεπτά) δεν είναι ενδεχομένως επαρκής προκειμένου να αποκατασταθούν οι δομικές βλάβες, ενώ κάποιες από αυτές τις δομικές βλάβες είναι ήδη

μόνιμες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ελαστικότητας της αριστεράς κοιλίας και κατ' επέκταση την αύξηση της σταθεράς μυοκαρδιακής δυσκαμψία. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι αύξηση του μεταφορτίου κατά την ισχαιμία, δεν προκάλεσε επιδείνωση της δυσκαμψίας της αριστεράς κοιλίας.

Μη κανονικές-Φασικές Μεταβολές

Η επίδραση των φασικών μεταβολών του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του οξέως ισχαιμούντος μυοκαρδίου δεν έχει μελετηθεί. Στη βιβλιογραφία υπάρχει μία μόνο μελέτη των Schreuder και συν οι οποίοι μελέτησαν την επίδραση των φασικών μεταβολών του μεταφορτίου σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (40). Τα μειονεκτήματα αυτής της μελέτης είναι: α) οι ασθενείς είχαν χρόνια και όχι οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, β) ο πληθυσμός της μελέτης δεν ήταν ομοιογενής καθώς οι ασθενείς είχαν καρδιακή ανεπάρκεια ποικίλης αιτιολογίας (ισχαιμική, βαλβιδοπάθεια) και ποικίλου βαθμού (NYHA II-IV), γ) ασκήθηκε αυξημένο μεταφορτίο για μία μόνο καρδιακή συστολή. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα δεδομένα της μελέτης να μη μπορούν να γενικευτούν σε κλινικές καταστάσεις οξείας ισχαιμίας. Σύμφωνα με τους Schreuder και συν, αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της εξώθησης, προκαλεί παράταση της ισοογκωτικής χάλασης, ενώ αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολής προκαλεί επιτάχυνση της ισοογκωτικής χάλασης και επομένως βελτίωσης της διαστολικής λειτουργίας (40).

Στη δική μας μελέτη, ομοίως με τη μελέτη των Schreuder και συν, αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της εξώθησης προκάλεσε παράταση της ισοογκωτικής χάλασης και επομένως επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας. Αντίθετα όμως με τη μελέτη των Schreuder και συν, αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολής δε μετέβαλε τη διαστολική λειτουργία της ισχαιμούσας αριστεράς κοιλίας. Ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός θεωρούμε ότι έχει να κάνει με την διαφορά στην

επιστράτευση των γεφυρών ακτίνης-μυοσίνης όπως αυτή περιγράφηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο της διατριβής. Τέλος, όπως συνέβη και με τις κανονικές μεταβολές του μεταφορτίου, οι φασικές μεταβολές του μεταφορτίου δεν επηρέασαν τη μυοκαρδιακή δυσκαμψία.

Γ. Επίδραση των μεταβολών του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης

Κανονικές μεταβολές

Ελάχιστα είναι τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου επί της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας κατά τη φάση της επαναιμάτωσης. Συγκεκριμένα, στη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχουν μόνο δύο μελέτες τα δεδομένα των οποίων είναι περιορισμένα και δεν αντικατοπτρίζουν τις πραγματικές κλινικές συνθήκες. Η πρώτη είναι η μελέτη των Leone και συν, οι οποίοι μελέτησαν το ρόλο του «κανονικά» αυξημένου μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας κατά τη φάση της επαναιμάτωσης μετά από πρόκληση ισχαιμίας διάρκειας μόλις 1-2 λεπτών (49). Η αύξηση του μεταφορτίου δεν επηρέασε την τελοδιαστολική πίεση της αριστεράς κοιλίας επιδείνωσε όμως τη μετασυστολική βράχυνση η οποία αποτελεί ένα έμμεσο δείκτη διαστολικής λειτουργίας. Η δεύτερη είναι η μελέτη των Leite-Moreira και συν, οι οποίοι μελέτησαν την επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του απόπληκτου μυοκαρδίου (53). Οι ερευνητές προκάλεσαν απόπληκτο μυοκάρδιο με πρόκληση ισχαιμίας διάρκειας 15 λεπτών ακολουθούμενη από επαναιμάτωση, και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αύξηση του μεταφορτίου προκαλεί παράτασης της διάρκειας ισοογκωτικής χάλασης και κατ' επέκταση επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας.

Μειονεκτήματα των ανωτέρω μελετών είναι: α) Η βραχεία διάρκεια της ισχαιμίας. Είναι πρακτικά δύσκολο στην καθ' ημέρα κλινική πράξη να επιτύχουμε επαναιμάτωση του μυοκαρδίου μέσα σε 2-15 λεπτά από την πρόκληση της ισχαιμίας. Έτσι, οι ιδιότητες του επαναιματούμενου μυοκαρδίου των δύο ανωτέρω μελετών δεν αντικατοπτρίζουν τις πραγματικές ιδιότητες του επαναιματούμενου μυοκαρδίου μετά από παρατεταμένη διάρκεια ισχαιμίας. β) Η αύξηση του μεταφορτίου για ένα μόνο καρδιακό κύκλο. Στην καθ' ημέρα κλινική πράξη δεν είναι δυνατό να υπάρξει αύξηση του μεταφορτίου διάρκειας ενός μόνο καρδιακού κύκλου. Έτσι οι προηγούμενες μελέτες αφενός δεν παρέχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με την επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία αφετέρου δεν παρέχουν στοιχεία σχετικά με τις πιθανές αντιρροπιστικές ιδιότητες του μυοκαρδίου στις αυξήσεις του μεταφορτίου. Κάτι τέτοιο απαιτεί αξιολόγηση της διαστολικής λειτουργίας σε διαδοχικές χρονικές στιγμές μετά την παρέμβαση αύξησης του μεταφορτίου, όπως ακριβώς γίνεται στη δική μας μελέτη (πχ. οξέως μετά την αύξηση του μεταφορτίου και 2 λεπτά αργότερα). γ) Η χρήση β αναστολέα. Στη μελέτη των Leite Moreira και συν γίνεται προθεραπεία των πειραματόζωων με β αναστολέα προκειμένου να αποφευχθεί η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος κατά τις αυξήσεις του μεταφορτίου (53). Κάτι τέτοιο ωστόσο έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή της συστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου και κατ' επέκταση και της διαστολικής. Επιπλέον, τα πειραματικά αυτά μοντέλα δεν αποτελούν προσομοίωση του πραγματικού κλινικού μοντέλου στο οποίο δεν υπάρχει αναστολή των β υποδοχέων. δ) Η μελέτη των μεταβολών της διαστολικής λειτουργίας έγινε σε μία μόνο χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης. Συγκεκριμένα και οι δύο μελέτες εξετάζουν τις μεταβολές της διαστολικής λειτουργίας αμέσως μετά τη διάνοιξη του αγγείου. Σε αυτή τη χρονική στιγμή είναι ίσως αναμενόμενο το μυοκάρδιο να είναι ευάλωτο στις μεταβολές του μεταφορτίου καθώς δεν έχει παρέλθει επαρκής χρόνος επαναιμάτωσης με αποτέλεσμα να μην έχουν αποκατασταθεί οι δομικές βλάβες που έχουν προκληθεί από την

ισχαιμία. Αντίθετα η δική μας μελέτη έχει διπλό στόχο. Αφενός στοχεύει στο να περιγράψει τη διαχρονική ανταπόκριση του επαναιματούμενου μυοκαρδίου στην αύξηση του μεταφορτίου. Για το λόγο αυτό μελετήσαμε τις μεταβολές της διαστολικής λειτουργίας σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές κατά τη φάση της επαναιμάτωσης (30' λεπτά και 90' λεπτά). Αφετέρου στοχεύει στο να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τις ιδιότητες του επαναιματούμενου μυοκαρδίου που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε θεραπευτική παρέμβαση. Για το λόγο αυτό μελετήσαμε τις ιδιότητες του μυοκαρδίου όχι λίγα δευτερόλεπτα μετά την επαναιμάτωση αλλά 30 και 90 λεπτά αργότερα. Τη χρονική αυτή στιγμή ο ασθενής βρίσκεται στη μονάδα εντατικής θεραπείας και η γνώση των ιδιοτήτων του μυοκαρδίου παρέχει σημαντικές πληροφορίες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις θεραπευτικές παρεμβάσεις κατά τη διάρκεια της κριτικής αυτής περιόδου. ε) Χρήση έμμεσων δεικτών διαστολικής λειτουργίας και δεικτών που επηρεάζονται από τις συνθήκες φόρτισης. Συγκεκριμένα στη μελέτη των Leone και συν χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτες η μετασυστολική βράχυνση που αποτελεί έμμεσο δείκτη διαστολικής λειτουργίας και το DP/Dt_{max} που επηρεάζεται από τις μεταβολές του μεταφορτίου και του προφορτίου (49). ζ) Απουσία μελέτης της επίδρασης του μεταφορτίου στη μυοκαρδιακή δυσκαμψία. Όπως αναφέραμε και σε προηγούμενο κεφάλαιο της διδακτορικής διατριβής, για την ολοκληρωμένη μελέτη της διαστολικής λειτουργίας απαιτείται η μελέτη τόσο της ισοογκωτικής χάλασης όσο και της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας. Για τη μελέτη της μυοκαρδιακής δυσκαμψίας απαιτείται η χρήση προωθημένου πειραματικού μοντέλου που επιτρέπει την ταυτόχρονη καταγραφή ενδοκοιλιακής πίεσης και όγκου ενώ επίσης είναι απαραίτητη η λήψη καταγραφών με προοδευτικής μεταβολή του προφορτίου (αποκλεισμός κάτω κοίλης φλέβας) . Κάτι τέτοιο δεν ήταν δυνατόν στις προηγούμενες πειραματικές μελέτες με αποτέλεσμα να μη γίνεται αναφορά στη σημαντική παράμετρο της διαστολικής λειτουργίας που είναι η μυοκαρδιακή δυσκαμψία. Η ολοκληρωμένη μελέτη της διαστολικής

λειτουργίας είναι ένα σημαντικό σημείο υπεροχής της δικής μας πειραματικής μελέτης. η) Απουσία συγκριτικής περιγραφής των ιδιοτήτων του ισχαιμούντος και του επαναιματούμενου μυοκαρδίου. Η μελέτη των Leite-Moreira και συν, η οποία άλλωστε είναι και η πιο ολοκληρωμένη εκ των δύο προηγούμενων μελετών, επικεντρώνεται στη μελέτη των ιδιοτήτων του επαναιματούμενου μυοκαρδίου χωρίς να αναφέρεται καθόλου στο ισχαιμόν μυοκάρδιο, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η σύγκριση της ανταπόκρισης των δύο αυτών καταστάσεων στη ίδια μεταβολή του μεταφορτίου (53). θ) Τέλος, μελετήθηκε κυρίως η τμηματική κινητικότητα και όχι ο συγχρονισμός των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας. Ενώ στις περιπτώσεις που μελετήθηκε ο συγχρονισμός, όπως στη μελέτη των Leite-Moreira και συν, η μελέτη επικεντρώθηκε στο συστολικό συγχρονισμό ενώ αγνοήθηκε τελείως ο διαστολικός συγχρονισμός ο οποίος σύμφωνα με τη δική μας αλλά και άλλες μελέτες φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας (58).

Σύμφωνα λοιπόν με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, η αύξηση του μεταφορτίου προκαλεί επιδείνωση της ισοογκωτικής χάλασης τόσο στα 30 όσο και στα 90 λεπτά της επαναιμάτωσης. Η επιδείνωση αυτή παρατηρείται οξέως μετά την αύξηση του μεταφορτίου και διατηρείται ενώ το μεταφορτίο παραμένει αυξημένο για δύο λεπτά. Η αύξηση του μεταφορτίου δεν επηρέασε την άλλη σημαντική παράμετρο της διαστολικής λειτουργίας, τη μυοκαρδιακή δυσκαμψία. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι η αύξηση του μεταφορτίου δεν προκαλεί μεταβολή ούτε του συστολικού ούτε του διαστολικού συγχρονισμού των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας. Μία εξήγηση είναι ότι αποκατάσταση της αιματικής ροής οδηγεί σε μερική αποκατάσταση της κινητικότητας και γενικά της λειτουργικότητας του μέχρι πρότινος ισχαιμούντος προσθίου τοιχώματος, γεγονός που το καθιστά ανθεκτικό στην ασκούμενη τοιχωματική τάση, με αποτέλεσμα να μην καθυστερεί σημαντικά η συστολική και η διαστολική του κίνηση συγκριτικά με αυτή του οπισθίου τοιχώματος. Αυτό το εύρημα

έρχεται σε αντίθεση με την επιδείνωση του διαστολικού συγχρονισμού που παρατηρείται εξαιτίας της αύξησης του μεταφορτίου κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας. Έτσι, ενώ στην ισχαιμία η επαγόμενη από το μεταφορτίο επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας φαίνεται να επηρεάζεται από την ασκούμενη τάση ανά γέφυρα ακτίνης-μυοσίνης και από το διαστολικό συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας, κατά τη φάση της επαναιμάτωσης ο διαστολικός συγχρονισμός δεν φαίνεται να παίζει ρόλο.

Μη κανονικές-Φασικές Μεταβολές

Η μελέτη των Leite-Moreira και συν αποτελεί τη μοναδική στη διεθνή βιβλιογραφία στην οποία μελετήθηκε η επίδραση των φασικών μεταβολών του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του απόπληκτου μυοκαρδίου (53). Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης αυτής, αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολής και κατά τα μέσο της εξώθησης, προκαλεί επιδείνωση της ισοογκωτικής χάλασης της αριστερά κοιλίας. Αντίθετα, αύξηση του μεταφορτίου στο τέλος της εξώθησης δεν είχε καμία επίδραση στην ισοογκωτική χάλαση. Η μελέτη αυτή όπως αναλύσαμε και στην προηγούμενη παράγραφο, έχει αρκετά μειονεκτήματα και αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα ευρήματά της να μη μπορούν να γενικευτούν σε πραγματικές κλινικές συνθήκες ισχαιμίας-επαναιμάτωσης.

Στη δική μας πειραματική μελέτη, αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολής δεν επηρέασε της ισοογκωτική χάλαση ούτε στα 30 ούτε στα 90 λεπτά της επαναιμάτωσης. Αντίθετα, αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της εξώθησης προκάλεσε παράταση της ισοογκωτικής χάλασης τόσο στα 30 όσο και στα 90 λεπτά της επαναιμάτωσης. Η παράταση της ισοογκωτικής χάλασης παρατηρήθηκε τόσο οξέως όσο και μετά από δύο λεπτά ενώ το μεταφορτίο εξακολουθούσε να είναι αυξημένο. Επίσης, όπως και οι κανονικές μεταβολές του μεταφορτίου, έτσι και οι φασικές μεταβολές δεν επηρέασαν την μυοκαρδιακή δυσκαμψία. Τέλος, όπως συνέβη και με τις κανονικές μεταβολές του

μεταφορτίου, οι φασικές μεταβολές δεν επηρέασαν το συστολικό και το διαστολικό συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας και έτσι ενδεχομένως δε διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο ως υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός στην επαγόμενη από το μεταφορτίο διαστολική δυσλειτουργία κατά τη φάση της επαναιμάτωσης.

Δ. Επίδραση των μεταβολών του μεταφορτίου στο συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας

Κανονικές μεταβολές

Ελάχιστα είναι τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου στο συγχρονισμό των τοιχωμάτων της φυσιολογικής αριστεράς κοιλίας, ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά στην επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου στο συγχρονισμό των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας κατά τη φάση της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης. Όπως αναφέραμε και στο γενικό μέρος της διατριβής, η μελέτη των Miura και συν, έδειξε ότι αύξηση του μεταφορτίου προκαλεί επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας καθώς και ασύγχρονη κινητικότητα τόσο κατά τη φάση της συστολής (συστολική ασύγχρονη) όσο και κατά τη διαστολή (διαστολική ασύγχρονη) (56). Τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης είναι αντίθετα με αυτά των Miura και συν καθώς δείξαμε ότι το αυξημένο μεταφορτίο δεν επηρεάζει ούτε το συστολικό ούτε το διαστολικό συγχρονισμό των τοιχωμάτων της φυσιολογικής αριστεράς κοιλίας. Βασική διαφορά μεταξύ των δύο μελετών είναι η μέθοδος αξιολόγησης της τοιχωματικής κινητικότητας. Συγκεκριμένα στη μελέτη των Miura και συν χρησιμοποιήθηκε η κοιλιογραφία ενώ στη δική μας μελέτη ο υπολογισμός του συγχρονισμού των τοιχωμάτων έγινε με χρήση υποεπικαρδιακών υπερηχογραφικών μικροκρυστάλλων. Κατά τη γνώμη μας η υπερηχογραφικοί μικροκρυστάλλοι αποτελούν ακριβέστερη μέθοδο μελέτης του συγχρονισμού, καθώς η απόσταση μεταξύ δύο σημείων του τοιχώματος

μετράται με ακρίβεια χιλιοστού ενώ ο χρόνος που απαιτείται για τη μέγιστη απομάκρυνση ή τη μέγιστη πλησίαση των δύο σημείων μετράται με ακρίβεια χιλιοστού του δευτερολέπτου.

Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι η παρούσα πειραματική μελέτη είναι η πρώτη που εξετάζει τη σχέση μεταφορτίου και ασυγχρονίας τοιχωμάτων κατά την ισχαιμία και την επαναιμάτωση. Επιπλέον είναι η πρώτη μελέτη που εξετάζει το ρόλο της επαγόμενης από το μεταφορτίο δυσσυγχρονίας ως πιθανού υποκείμενου μηχανισμού που καθορίζει την επαγόμενη από το μεταφορτίο διαστολική δυσλειτουργία. Όπως αναφέραμε και σε προηγούμενη παράγραφο, κανονική αύξηση του μεταφορτίου προκαλεί επιδείνωση του διαστολικού αλλά όχι του συστολικού συγχρονισμού μόνο κατά τη φάση της ισχαιμίας. Αντίθετα, δεν έχει καμία επίδραση ούτε στο συστολικό ούτε στο διαστολικό συγχρονισμό κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης. Επιπλέον, η επαγόμενη από το αυξημένο μεταφορτίο διαστολική δυσσυγχρονία σχετίζεται θετικά με την επαγόμενη από το μεταφορτίο παράταση της ισοογκωτικής χάλασης, γεγονός που συνηγορεί ότι αυτός θα μπορούσε να είναι ένας υποκείμενος μηχανισμός. Τέλος το γεγονός ότι μία τέτοια θετική συσχέτιση συμβαίνει μόνο κατά την ισχαιμία και όχι κατά την επαναιμάτωση αποτελεί μία ένδειξη ότι διαφορετικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί καθορίζουν την επαγόμενη από το μεταφορτίο διαστολική δυσλειτουργία κατά την ισχαιμία και την επαναιμάτωση.

Μη κανονικές - Φασικές μεταβολές

Αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της ισοογκωτικής χάλασης καθώς επίσης αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της εξώθησης, δεν προκάλεσαν μεταβολές ούτε στο συστολικό ούτε στο διαστολικό συγχρονισμό των τοιχωμάτων της φυσιολογικής αριστεράς κοιλίας. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με τη μελέτη των Leite-Moreira και συν οι οποία προκάλεσαν αύξηση του μεταφορτίου σε 3 διαφορετικές χρονικές στιγμές της συστολής και δεν παρατήρησαν μεταβολή στο συστολικό και στο διαστολικό συγχρονισμό

των τοιχωμάτων της φυσιολογικής αριστεράς κοιλίας (33). Η διαφορά της δικής μας μελέτης συγκριτικά με τη μελέτη των Leite-Moreira και συν είναι ότι εμείς μελετήσαμε τη διαφορά στο συγχρονισμό μεταξύ προσθίου και οπισθίου τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας ενώ οι Leite-Moreira και συν μελέτησαν τη διαφορά μεταξύ κορυφαίων και βασικών τμημάτων του προσθίου τοιχώματος.

Όπως στην περίπτωση των κανονικών μεταβολών του μεταφορτίου έτσι και στην περίπτωση των φασικών μεταβολών, η μελέτη μας είναι η πρώτη που περιγράφει την επίδρασή τους στο συγχρονισμό των τοιχωμάτων καθώς και τη σχέση που έχει αυτή η επίδραση με τη διαστολική δυσλειτουργία. Έτσι, με χρήση υπερηχογραφικών μικροκρυστάλλων δείξαμε ότι τόσο η αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της εξώθησης όσο και η αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολής οδηγούν σε βελτίωση του διαστολικού συγχρονισμού του ισχαιμούντος μυοκαρδίου ενώ δεν έχουν καμία επίδραση στο συστολικό συγχρονισμό. Ωστόσο, η επαγόμενη από το μεταφορτίο βελτίωση του διαστολικού συγχρονισμού δε συσχετίζεται με τις επαγόμενες από το μεταφορτίο μεταβολές της διαστολικής λειτουργίας του ισχαιμούντος μυοκαρδίου. Η απουσία εμφανούς μαθηματικής συσχέτισης σημαίνει ενδεχομένως ότι στην περίπτωση των φασικών μεταβολών του μεταφορτίου, ο συγχρονισμός των τοιχωμάτων παίζει ασθενή ρόλο στον καθορισμό της διαστολικής λειτουργίας.

E. Κλινική Σημασία

Κανονικές μεταβολές

Η μυοκαρδιακή ισχαιμία μετά από οξεία απόφραξη μίας στεφανιαίας αρτηρίας καθώς και η θεραπευτική παρέμβαση που συνίσταται στην αποκατάσταση της αιματικής ροής (επαναιμάτωση) αποτελούν συνήθεις καταστάσεις στην καθ' ημέρα κλινική καρδιολογία. Η

μελέτη των ιδιοτήτων του καρδιακού μυός κατά την ισχαιμία και επαναιμάτωση και η ανταπόκριση αυτού σε εξωγενείς παράγοντες μπορεί να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες για την ορθή αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η παρούσα πειραματική μελέτη σχεδιάστηκε προκειμένου να προσομοιάσει ένα πραγματικό κλινικό μοντέλο ισχαιμίας και επαναιμάτωσης με σκοπό τη διερεύνηση της ανταπόκρισης του μυοκαρδίου στις μεταβολές του μεταφορτίου.

Η οξεία ισχαιμία προκαλεί επιδείνωση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής λειτουργία του μυοκαρδίου. Όπως ήταν λοιπόν αναμενόμενο, τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι η επίδραση αυξημένου μεταφορτίου επί του ευάλωτου ισχαιμούντος μυοκάρδιο οδηγεί σε περαιτέρω επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας. Η αποκατάσταση της αιματικής ροής κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης θα περίμενε κανείς ότι θα είχε ως αποτέλεσμα αποκατάσταση των φυσιολογικών ιδιοτήτων του μυοκαρδίου γεγονός που θα οδηγούσε σε αντίσταση στην αύξηση του μεταφορτίου. Αντίθετα, η παρούσα πειραματική μελέτη καταδεικνύει ότι το επαναιματούμενο μυοκάρδιο διατηρεί τις ιδιότητες του ισχαιμούντος μυοκαρδίου με αποτέλεσμα να παραμένει ευάλωτο στην αύξηση του μεταφορτίου ακόμα και 90 λεπτά μετά την αποκατάσταση της αιματικής ροής στην πρόσθια κατιούσα στεφανιαία αρτηρία. Παρά το γεγονός ότι δεν μπορούμε να προτείνουμε μια ιδεατή πίεση επαναιμάτωσης, τα αποτελέσματά μας είναι σημαντικά διότι συνηγορούν στην αποφυγή αύξησης του μεταφορτίου κατά τη φάση της επαναιμάτωσης καθώς κάτι τέτοιο θα μπορούσε να οδηγήσει σε επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας και επομένως σε δημιουργία ευνοϊκών συνθηκών για την ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος. Τέλος, η ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ της επαγόμενης από το μεταφορτίο διαστολικής δυσλειτουργία και του επαγόμενου από το μεταφορτίο διαστολικού δυσσυγχρονισμού υποδηλώνει ότι η διαστολικός συγχρονισμός των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας θα μπορούσε να αποτελεί υποκείμενο μηχανισμό της διαστολικής δυσλειτουργίας του ισχαιμούντος μυοκαρδίου και

επομένως πιθανό θεραπευτικό στόχο. Το κατά πόσο ο επανασυγχρονισμός των τοιχωμάτων μετά από αποφόρτιση του μυοκαρδίου είτε με χρήση φαρμακευτικών μέσων είτε με χρήση συσκευών υποβοήθησης θα μπορούσε να οδηγήσει σε βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας αποτελεί αντικείμενο περαιτέρω μελέτης.

Μη κανονικές - Φασικές μεταβολές

Ο διαρκώς αυξανόμενος αριθμός ασθενών με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και η έλλειψη επαρκούς αριθμού μοσχευμάτων καρδιάς, έχουν οδηγήσει στην αυξανόμενη χρήση συσκευών υποβοήθησης της κυκλοφορίας ως γέφυρα για μεταμόσχευση, ως παρηγορητική θεραπεία αλλά και ως γέφυρα για μυοκαρδιακή ανάνηψη (77-79). Ειδικότερα η χρήση συσκευών υποβοήθησης της κυκλοφορίας ως γέφυρα για μυοκαρδιακή ανάνηψη αποτελεί μια πρωτοποριακή θεραπεία για την τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια καθώς παρέχει τη δυνατότητα βελτίωσης της μυοκαρδιακής λειτουργίας και επαναφοράς της ακόμα και σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από αποφόρτιση της αριστεράς κοιλίας (78, 79). Παρά την εκτεταμένη έρευνα στο πεδίο της ανάστροφης αναδιαμόρφωσης του μυοκαρδίου, πολλά παραμένουν τα αναπάντητα ερωτήματα μεταξύ των οποίων ο βέλτιστος χρόνος αποφόρτισης της αριστεράς κοιλίας, τα διαγνωστικά κριτήρια μυοκαρδιακής ανάνηψης καθώς και ο ιδανικός τρόπος αποδέσμευσης από τη συσκευή έτσι ώστε να επιτευχθεί το μεγαλύτερο δυνατό ποσοστό μυοκαρδιακής ανάνηψης με το μικρότερο δυνατό ποσοστό υποτροπής (80). Τα ευρήματα της παρούσας πειραματικής μελέτης μπορούν να συμβάλουν στην καθιέρωση μιας νέας διαγνωστικής μεθόδου για την ανίχνευση της μυοκαρδιακής ανάνηψης καθώς και στην εισαγωγή μίας νέας μεθόδου αποδέσμευσης από τη συσκευή υποβοήθησης της αριστεράς κοιλίας.

Προηγούμενες μελέτες έχουν εισαγάγει την έννοια της προοδευτικής επαναφόρτισης του μυοκαρδίου μετά από περίοδο παρατεταμένης αποφόρτισης με σκοπό την προοδευτική

αποδέσμευση της αριστεράς κοιλίας από τη συσκευή υποβοήθησης (81). Η συγκεκριμένη προσέγγιση βασίζεται στην υπόθεση ότι απότομη διακοπή της μηχανικής υποβοήθησης θα μπορούσε να οδηγήσει σε ταχεία υπερφόρτιση της αριστεράς κοιλίας με αποτέλεσμα την ταχεία αύξηση του τοιχωματικού στρες και την ενεργοποίηση του νευροορμονικού άξονα που μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή της καρδιακής ανεπάρκειας. Αντίθετα προοδευτική φόρτιση της αριστεράς κοιλίας θα μπορούσε να δώσει επαρκή χρόνο στα μυοκαρδιακά κύτταρα προκειμένου να προσαρμοστούν στις νέες συνθήκες τοιχωματικού στρες. Μελέτη των Maybaum και συν έδειξε ότι προοδευτική υπερφόρτιση της αριστεράς κοιλίας οδηγεί σε βελτίωση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης και του μεταβολισμού του μυοκαρδίου ενώ παράλληλα αυξάνει τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου του ασθενούς και βελτιώνει την αντοχή στην άσκηση (82). Σε άλλη μελέτη των Kajimoto και συν, επαναφόρτιση της αριστεράς κοιλίας μετά από περίοδο αποφόρτισης με χρήση εξωσωματικής μεμβράνης οξυγόνωσης (ECMO), οδηγεί σε αύξηση της πρωτεϊνοσύνθεσης και σε επαναφορά φυσιολογικών ιδιοτήτων του μεταβολισμού με χρήση λιπαρών οξέων ως κύρια πηγή για την παραγωγή ενέργειας (83).

Τα ευεργετικά αποτελέσματα της προοδευτικής επαναφόρτισης της αριστεράς κοιλίας καταδεικνύουν τη σημασία της ως μέθοδο αποδέσμευσης από τη μηχανική υποβοήθηση. Ποιος όμως θα μπορούσε να είναι ένας ασφαλής και αποτελεσματικός τρόπος επαναφόρτισης; Πειραματική μελέτη των Slaughter και συν περιγράφει δύο μεθόδους επαναφόρτισης της αριστεράς κοιλίας: επαναφόρτιση με μείωση της συχνότητας λειτουργίας της συσκευής υποβοήθησης της αριστεράς κοιλίας και επαναφόρτιση με μείωση της παροχής της συσκευής υποβοήθησης (84). Χαρακτηριστικό και των δύο προαναφερθέντων μεθόδων είναι η υπερφόρτιση πίεσης καθόλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Σύμφωνα όμως με την παρούσα πειραματική μελέτη, υπερφόρτιση πίεσης καθόλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου επιδεινώνει τη διαστολική λειτουργία του ανεπαρκούντος μυοκαρδίου γεγονός που

θα μπορούσε να συμβάλει στην ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος. Παρόμοια αποτελέσματα θα μπορούσε να έχει υπερφόρτιση πίεσης κατά το τέλος της εξώθησης και ενώ η αορτική βαλβίδα είναι ακόμα ανοιχτή. Αντίθετα, υπερφόρτιση πίεσης κατά την φάση της ισοογκωτικής συστολής θα μπορούσε να είναι μια αποδεκτή μέθοδος επαναφόρτισης της αριστεράς κοιλίας καθώς δεν επηρεάζει τη διαστολική λειτουργία και οδηγεί σε βελτίωση του συγχρονισμού των τοιχωμάτων της. Παρά το γεγονός ότι φασική φόρτιση της αριστεράς κοιλίας είναι δυνατό να επιτευχθεί με συσκευές υποβοήθησης συνεχούς ροής (85), συσκευές υποβοήθησης παλμικής ροής όπως είναι η ενδοαορτική και η παρααορτική αντλία, αποτελούν ιδανικές συσκευές για την επίτευξη φασικής επαναφόρτισης (40, 86, 87). Πλεονεκτήματα των συσκευών αυτών είναι ότι παρέχουν τη δυνατότητα ακριβούς συγχρονισμού του ασκούμενου μεταφορτίου με τον καρδιακό κύκλο ενώ παράλληλα επιτρέπουν την εφαρμογή διαβαθμιζόμενου μεγέθους μεταφορτίου (augmentation). Τέλος, παρέχουν τη δυνατότητα εναλλαγής περιόδων αποφόρτισης με διαρκώς αυξανόμενης διάρκειας περιόδους επαναφόρτισης, επιτρέποντας έτσι την προοδευτική αποδέσμευση της αριστεράς κοιλίας από τη συσκευή υποβοήθησης.

Η ανεύρεση αξιόπιστης μεθόδου διάγνωσης της μυοκαρδιακής ανάνηψης μετά από μηχανικής αποφόρτιση της αριστεράς κοιλίας αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας. Υπερηχογραφικοί, αιμοδυναμικοί και μοριακοί δείκτες έχουν προταθεί από προηγούμενες πειραματικές και κλινικές μελέτες (80, 88). Από το σύνολο των δεικτών και των μεθόδων ανίχνευσης μυοκαρδιακής ανάνηψης, πιο αξιόπιστοι είναι αυτοί που μελετούν την ανταπόκριση της αριστεράς κοιλίας στην υπερφόρτιση πίεσης ή όγκου. Συγκεκριμένα, οι Birks και συν βασιζόμενοι σε υπερηχογραφικούς δείκτες που μέτρησαν κατά την προοδευτική μείωση της λειτουργίας της συσκευής υποβοήθησης (turn down echocardiography) κατάφεραν να αφαιρέσουν με επιτυχία τη συσκευή σε 63% των ασθενών, ενώ 83.3% των ασθενών ήταν ελεύθεροι υποτροπής καρδιακής ανεπάρκειας 1 και 3 χρόνια

μετά την αφαίρεση της συσκευής (79). Σε άλλη μελέτη των Khan και συν, κριτήριο μυοκαρδιακής ανάνηψης αποτέλεσε η βελτίωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας με χρήση stress υπερηχογραφίας και ενώ η αριστερά κοιλία δεχόταν ελάχιστη υποβοήθηση από τη συσκευή αποφόρτισης (89). Μειονέκτημα των ανωτέρω μελετών είναι ότι αξιολογούν τη λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας μετά από υπερφόρτιση πίεσης ή όγκου διάρκειας λίγων λεπτών. Η αντοχή της αριστεράς κοιλίας σε συνθήκες φόρτισης πίεσης ή όγκου μικρής διάρκειας, δε μπορεί απαραίτητα να μεταφραστεί σε μακροχρόνια αντοχή και κατ' επέκταση σε μυοκαρδιακή ανάνηψη. Επίσης σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, υπερφόρτιση πίεσης καθ' όλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου θα μπορούσε να οδηγήσει σε οξεία επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας με αποτέλεσμα την πρόκληση αιμοδυναμικής αστάθειας κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, στους ασθενείς στους οποίους δεν έχει επιτευχθεί πλήρης μυοκαρδιακή ανάνηψη. Σύμφωνα με την πειραματική μας μελέτη, μέτρηση υπερηχογραφικών και αιμοδυναμικών δεικτών κατά τη διάρκεια υπερφόρτισης πίεσης της αριστεράς κοιλίας με αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολής θα μπορούσε να αποτελέσει έναν εναλλακτικό τρόπο μελέτης της μυοκαρδιακής ανάνηψης. Πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η άσκηση πίεσης στην αριστερά κοιλία κατά τη διάρκεια της ισοογκωτικής συστολής γεγονός που οδηγεί στην κινητοποίηση της συστολικής εφεδρείας του μυοκαρδίου. Πιο απλά δηλαδή θα μπορούσε να προσομοιάσει τη stress υπερηχογραφία χωρίς τη χρησιμοποίηση φαρμακευτικών ουσιών. Επιπλέον, δεν οδηγεί σε επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας όπως στην περίπτωση αύξησης του μεταφορτίου καθ' όλη τη φάση του καρδιακού κύκλου ή στο τέλος της εξώθησης. Τέλος, παρέχεται η δυνατότητα αξιολόγησης της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας για μακρά χρονικά διαστήματα. Το τελευταίο είναι εφικτό με τη χρήση συσκευών υποβοήθησης παλμικής ροής όπως είναι η παραορτική αντλία αντϊώθησης. Είναι μάλιστα εύκολο να επιτευχθεί με μια απλή αλλαγή στο χρονοισμό της συσκευής χωρίς τη μεταβολή ούτε της συχνότητας

λειτουργίας της ούτε της παροχής. Κάτι τέτοιο δεν θα ήταν εφικτό με τις συσκευές συνεχούς ροής, καθώς η υπερφόρτιση πίεσης με μείωση της έντασης λειτουργίας της συσκευής ενέχει τον κίνδυνο θρόμβωσης.

Συμπερασματικά, η άσκηση φασικών μεταβολών του μεταφορτίου θα μπορούσε να αποτελέσει νέα μέθοδο προοδευτικής επαναφόρτισης της αριστεράς κοιλίας μετά από μακρά περίοδο αποφόρτισης καθώς και νέα μέθοδο αξιολόγησης της μυοκαρδιακής ανάνηψης με χρήση συσκευών μηχανικής υποβοήθησης.

Z. Συμπεράσματα

1) Αύξηση του μεταφορτίου τόσο καθ' όλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου όσο και κατά τη φάση της εξώθησης προκάλεσαν επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας του ισχαιμούντος και του επαναιματούμενου μυοκαρδίου. Αντίθετα η διαστολική λειτουργία του ισχαιμούντος και του επαναιματούμενου μυοκαρδίου φαίνεται ότι δεν επηρεάζεται από την αύξηση του μεταφορτίου που επισυμβαίνει κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολής. 2) Η μεταβολή της διαστολικής λειτουργίας ήταν γενικά ομοιογενής κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης. Υπήρχε ωστόσο μία τάση για μεγαλύτερη επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας κατά την πρώιμη φάση της επαναιμάτωσης συγκριτικά με την όψιμη φάση. 3) Στην περίπτωση της κανονικής μεταβολής του μεταφορτίου, η θετική συσχέτιση μεταξύ της επαγόμενης από το μεταφορτίο διαστολικής δυσλειτουργίας και του επαγόμενου από το μεταφορτίο διαστολικού δυσσυγχρονισμού καταδεικνύει ότι ο διαστολικός δυσσυγχρονισμός θα μπορούσε να είναι ένας από τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εξηγούν την επαγόμενη από το μεταφορτίο διαστολική δυσλειτουργία. Όσον αφορά στις μη κανονικές μεταβολές του μεταφορτίου, τόσο η πρώιμη όσο και η καθυστερημένη αύξηση του μεταφορτίου οδήγησε σε βελτίωση του διαστολικού δυσσυγχρονισμού κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να αποτελεί

έναν αντιρροπιστικό μηχανισμό με στόχο την εξομάλυνση της αρνητικής επίδρασης του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ενώ η επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του φυσιολογικού μυοκαρδίου έχει εκτενώς μελετηθεί, λίγα είναι αυτά που γνωρίζουμε σχετικά με την επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου κατά την οξεία ισχαιμία και επαναιμάτωση.

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε ένα πειραματικό μοντέλο οξείας ισχαιμίας-επαναιμάτωσης με σκοπό: 1. Να μελετήσουμε την επίδραση τόσο κανονικών όσο και των φασικών μεταβολών του μεταφορτίου στην διαστολική λειτουργία του ισχαιμούντος και επαναιματούμενου μυοκαρδίου, 2. Να εξετάσουμε κατά πόσον είναι ομοιογενής η ανταπόκριση του μυοκαρδίου στις μεταβολές του μεταφορτίου καθόλη τη διάρκεια των δύο ωρών της επαναιμάτωσης, και 3. Να μελετήσουμε το ρόλο του συγχρονισμού των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας στις τυχόν επαγόμενες από το μεταφορτίο μεταβολές της διαστολικής λειτουργίας κατά την ισχαιμία και την επαναιμάτωση.

Για την εκπόνηση της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήσαμε ως πειραματόζωα 12 χοίρους. Η καταγραφή της πίεσης αριστεράς κοιλίας έγινε με καθετήρα Millar ενώ ο υπολογισμός του όγκου της αριστεράς κοιλίας έγινε με τη βοήθεια υπερηχογραφικών μικροκρυστάλλων που τοποθετήθηκαν υποεπικαρδιακά. Μετά την επαγωγή γενικής αναισθησίας, προκαλέσαμε μυοκαρδιακή ισχαιμία διάρκειας 1 ώρας, ενώ ακολούθησε επαναιμάτωση διάρκειας 2 ωρών. Αύξηση του μεταφορτίου καθ' όλη τη διάρκεια του

καρδιακού κύκλου επιτεύχθηκε με τη έκπτυξη του ασκού ενδοαορτικής αντλίας που ήταν τοποθετημένος στην κατιούσα αορτή (Κανονική μεταβολή του μεταφορτίου). Πρώιμη αύξηση του μεταφορτίου επιτεύχθηκε με την έκπτυξη του ασκού κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολή ενώ καθυστερημένη αύξηση του μεταφορτίου επιτεύχθηκε με την έκπτυξη του ασκού κατά τη φάση της εξώθησης (Μη κανονικές μεταβολές του μεταφορτίου).

Κανονική αύξηση του μεταφορτίου διάρκειας 2 λεπτών προκάλεσε επιδείνωση της ισοογκωτικής χάλασης κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης ενώ δεν επηρέασε την ισοογκωτική χάλαση του φυσιολογικού μυοκαρδίου. Επίσης κανονική αύξηση του μεταφορτίου προκάλεσε επιδείνωση του διαστολικού συγχρονισμού κατά την ισχαιμία αλλά όχι κατά την επαναιμάτωση. Αξίζει να σημειωθεί ότι η επαγόμενη από το μεταφορτίο επιδείνωση της ισοογκωτικής χάλασης, σχετίζονταν θετικά με την επαγόμενη από το μεταφορτίο επιδείνωση του διαστολικού δυσσυγχρονισμού. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν ότι τόσο κατά την ισχαιμία όσο και κατά την επαναιμάτωση, η διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας είναι ευάλωτη στην αύξηση του μεταφορτίου καθώς επίσης ότι η επαγόμενος από το μεταφορτίο διαστολικός δυσσυγχρονισμός ίσως αποτελεί υποκείμενο μηχανισμό της διαστολικής δυσλειτουργίας κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας.

Η ανταπόκριση της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας στις μη κανονικές μεταβολές του μεταφορτίου εξαρτάται από τον τύπο της παρέμβασης. Έτσι, αύξηση του μεταφορτίου κατά την ισοογκωτική συστολή δε επηρέασε την ισοογκωτική χάλαση τόσο του φυσιολογικού όσο και του ισχαιμούντος και επαναιματούμενου μυοκαρδίου. Αντίθετα, αύξηση του μεταφορτίου κατά τη φάση της εξώθησης επιδείνωσε τη διαστολική λειτουργία του φυσιολογικού, του ισχαιμούντος αλλά και του επαναιματούμενου μυοκαρδίου. Αύξηση του μεταφορτίου τόσο κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολής όσο και κατά τη φάση της

εξώθησης οδήγησαν σε βελτίωση του διαστολικού δυσσυγχρονισμού κατά τη φάση της ισχαιμίας.

Συμπερασματικά, 1) Αύξηση του μεταφορτίου τόσο καθ' όλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου όσο και κατά τη φάση της εξώθησης προκάλεσαν επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας του ισχαιμούντος και του επαναιματούμενου μυοκαρδίου. Αντίθετα η διαστολική λειτουργία του ισχαιμούντος και του επαναιματούμενου μυοκαρδίου φαίνεται ότι είναι ανθεκτική στην αύξηση του μεταφορτίου που επισυμβαίνει κατά τη φάση της ισοογκωτικής συστολής. 2) Η μεταβολή της διαστολικής λειτουργίας ήταν γενικά ομοιογενής κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης. Υπήρχε ωστόσο μία τάση για μεγαλύτερη επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας κατά την πρώιμη φάση της επαναιμάτωσης συγκριτικά με την όψιμη φάση. 3) Στην περίπτωση της κανονικής μεταβολής του μεταφορτίου, η θετική συσχέτιση μεταξύ της επαγόμενης από το μεταφορτίο διαστολικής δυσλειτουργίας και του επαγόμενου από το μεταφορτίο διαστολικού δυσσυγχρονισμού καταδεικνύει ότι ο διαστολικός δυσσυγχρονισμός θα μπορούσε να είναι ένας από τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εξηγούν την επαγόμενη από το μεταφορτίο διαστολική δυσλειτουργία. Όσον αφορά στις μη κανονικές μεταβολές του μεταφορτίου, τόσο η πρώιμη όσο και η καθυστερημένη αύξηση του μεταφορτίου οδήγησε σε βελτίωση του διαστολικού δυσσυγχρονισμού κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να αποτελεί έναν αντιρροπιστικό μηχανισμό με στόχο την εξομάλυνση της αρνητικής επίδρασης του μεταφορτίου στη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας.

SUMMARY

While afterload dependent diastolic dysfunction has been studied in the normal heart, little is known about the effects of increased afterload during acute ischemia and reperfusion.

Our objectives were to examine: 1) the consequences of increasing the LV afterload on LV diastolic function during acute ischemia and reperfusion, 2) whether the myocardial response to afterload elevation is stable throughout a 2-h reperfusion period, and 3) the role of LV wall synchrony on the development of afterload-induced diastolic dysfunction.

We instrumented 12 anesthetized, open chest pigs with Millar pressure catheters and piezoelectric crystals before ligating the mid left anterior descending coronary artery for 1 h, followed by reperfusion for 2 h. Six animals survived throughout the 2 hours of reperfusion and their data were used for comparisons across the different experimental phases. Canonical LV afterload elevations were induced by inflating an intraaortic balloon in the descending aorta so that the afterload would be elevated during the whole cardiac cycle. Non-canonical LV afterload elevations were induced by inflating the intraaortic balloon either during the isovolumic contraction period (early afterload elevation) or during the ejection period (late afterload elevation). Data were recorded at baseline and after 20 min of coronary occlusion, and after 30 and 90 min of reperfusion.

The *Canonical* afterload elevation for 2 minutes lengthened the isovolumic relaxation during ischemia, during early and late reperfusion but had no significant effect on isovolumic relaxation before coronary artery occlusion. Increasing the afterload aggravated LV diastolic dyssynchrony during coronary artery occlusion, but not during reperfusion. The afterload-induced prolongation of isovolumic relaxation was positively correlated with afterload-induced diastolic dyssynchrony. These observations indicate that, during myocardial ischemia

and throughout reperfusion, LV diastolic function is afterload-dependent. Afterload-induced diastolic dyssynchrony might be an underlying mechanism of diastolic dysfunction during acute ischemia.

The *Non Canonical* afterload elevations had different effect on the LV diastolic function depending on the type of intervention. *Early afterload elevation* did not affect isovolumic relaxation of the normal, the ischemic and the reperfused myocardium. On the contrary, *late afterload elevation* resulted in deterioration of the isovolumic relaxation of the normal, the ischemic and the reperfused myocardium. Both early and late afterload elevations induced improvement of the diastolic dyssynchrony during ischemia but had no effect on normal or reperfused myocardium.

In conclusion, 1) Canonical afterload elevation and non canonical afterload elevation during the ejection phase of the cardiac cycle induce deterioration of the diastolic function of the normal, as well as the ischemic and the reperfused myocardium. On the contrary, the diastolic function of the normal, ischemic and reperfused myocardium is resistant to the non canonical afterload elevation that takes place during the phase of isovolumic contraction. 2) Cardiac response to afterload elevations is mostly homogenous throughout the reperfusion period. There is though a trend for worse response during the early compared to the late reperfusion phase. 3) The positive correlation between the canonical afterload induced diastolic dysfunction and the canonical afterload induced diastolic dyssynchrony during ischemia suggests that afterload-induced diastolic dyssynchrony might be an underlying mechanism of afterload induced diastolic dysfunction during acute ischemia. There is improvement of diastolic dyssynchrony with non canonical afterload elevations during myocardial ischemia. This improvement of diastolic dyssynchrony could represent a compensatory mechanism in response to the afterload induced diastolic dysfunction.

ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ

Η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο - ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος II. Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΣΠΑ
2007-2013
πρόγραμμα για την ανάπτυξη
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Opie, LH. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. 7th ed. United States of America: Elsevier Saunders; 2007. 457-89 p.
2. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002;415(6868):198-205.
3. Li L, Chu G, Kranias EG, Bers DM. Cardiac myocyte calcium transport in phospholamban knockout mouse: relaxation and endogenous CaMKII effects. *The American journal of physiology*. 1998;274(4 Pt 2):H1335-47.
4. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105(11):1387-93.
5. Colucci WS BE. Pathophysiology of Heart Failure. In: Zipes DP LP, Bonow RO, Braunwald E, editor. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. USA: Elsevier Saunders; 2007. p. 509-38.
6. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation*. 2002;105(12):1503-8.
7. Cory CR, Grange RW, Houston ME. Role of sarcoplasmic reticulum in loss of load-sensitive relaxation in pressure overload cardiac hypertrophy. *The American journal of physiology*. 1994;266(1 Pt 2):H68-78.
8. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovascular research*. 1999;43(2):344-53.
9. Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG. Load dependent diastolic dysfunction in heart failure. *Heart failure reviews*. 2000;5(4):345-55.

10. Crozatier B. Stretch-induced modifications of myocardial performance: from ventricular function to cellular and molecular mechanisms. *Cardiovascular research*. 1996;32(1):25-37.
11. Heyndrickx GR, Paulus WJ. Effect of asynchrony on left ventricular relaxation. *Circulation*. 1990;81(2 Suppl):Iii41-7.
12. Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2005;289(2):H501-12.
13. Mirsky I, Cohn PF, Levine JA, Gorlin R, Herman MV, Kreulen TH, et al. Assessment of left ventricular stiffness in primary myocardial disease and coronary artery disease. *Circulation*. 1974;50(1):128-36.
14. GAasch WH, Izzi G. Clinical diagnosis and management of left ventricular dysfunction. In: Hori M, Suga H., Baan J., Yellin EL., editor. *Cardiac mechanics and function in the normal and disease heart*. New York, USA: Springer-Verlag; 1989. p. 296.
15. Cazorla O, Freiburg A, Helmes M, Centner T, McNabb M, Wu Y, et al. Differential expression of cardiac titin isoforms and modulation of cellular stiffness. *Circulation research*. 2000;86(1):59-67.
16. Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *The Journal of clinical investigation*. 1976;58(3):751-60.
17. Matsubara H, Takaki M, Yasuhara S, Araki J, Suga H. Logistic time constant of isovolumic relaxation pressure-time curve in the canine left ventricle. Better alternative to exponential time constant. *Circulation*. 1995;92(8):2318-26.

18. Carroll JD, HO. Assessment of normal and abnormal cardiac function. In: Zipes DP LP, Bonow RO, Braunwald E, editor. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. USA: Elsevier Saunders; 2007. p. 491-508.
19. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Alteration of left ventricular diastolic function by desflurane, isoflurane, and halothane in the chronically instrumented dog with autonomic nervous system blockade. *Anesthesiology*. 1991;74(6):1103-14.
20. Leong DP, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Heart failure with normal ejection fraction: the complementary roles of echocardiography and CMR imaging. *JACC Cardiovascular imaging*. 2010;3(4):409-20.
21. Kudelka AM, Turner DA, Liebson PR, Macioch JE, Wang JZ, Barron JT. Comparison of cine magnetic resonance imaging and Doppler echocardiography for evaluation of left ventricular diastolic function. *The American journal of cardiology*. 1997;80(3):384-6.
22. Rathi VK, Doyle M, Yamrozik J, Williams RB, Caruppattan K, Truman C, et al. Routine evaluation of left ventricular diastolic function by cardiovascular magnetic resonance: a practical approach. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2008;10:36.
23. Rubinshtein R, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Kirsch J, Syed IS, et al. Comparison of magnetic resonance imaging versus Doppler echocardiography for the evaluation of left ventricular diastolic function in patients with cardiac amyloidosis. *The American journal of cardiology*. 2009;103(5):718-23.
24. Petersen SE, Jung BA, Wiesmann F, Selvanayagam JB, Francis JM, Hennig J, et al. Myocardial tissue phase mapping with cine phase-contrast mr imaging: regional wall motion analysis in healthy volunteers. *Radiology*. 2006;238(3):816-26.

25. Jung B, Foll D, Bottler P, Petersen S, Hennig J, Markl M. Detailed analysis of myocardial motion in volunteers and patients using high-temporal-resolution MR tissue phase mapping. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2006;24(5):1033-9.
26. Bonow RO. Radionuclide angiographic evaluation of left ventricular diastolic function. *Circulation*. 1991;84(3 Suppl):I208-15.
27. Noble MI. The contribution of blood momentum to left ventricular ejection in the dog. *Circulation research*. 1968;23(5):663-70.
28. Parmley WW, Sonnenblick EH. Relation between mechanics of contraction and relaxation in mammalian cardiac muscle. *The American journal of physiology*. 1969;216(5):1084-91.
29. Tamiya K, Kikkawa S, Gunji A, Hori M, Sakurai Y. Maximum rate of tension fall during isometric relaxation at end-systolic fiber length in canine papillary muscle. *Circulation research*. 1977;40(6):584-9.
30. Brutsaert DL, de Clerck NM, Goethals MA, Housmans PR. Relaxation of ventricular cardiac muscle. *The Journal of physiology*. 1978;283:469-80.
31. Brutsaert DL, Housmans PR, Goethals MA. Dual control of relaxation. Its role in the ventricular function in the mammalian heart. *Circulation research*. 1980;47(5):637-52.
32. Gaasch WH, Blaustein AS, Andrias CW, Donahue RP, Avitall B. Myocardial relaxation. II. Hemodynamic determinants of rate of left ventricular isovolumic pressure decline. *The American journal of physiology*. 1980;239(1):H1-6.
33. Leite-Moreira AF, Gillebert TC. Nonuniform course of left ventricular pressure fall and its regulation by load and contractile state. *Circulation*. 1994;90(5):2481-91.
34. Gillebert TC, Lew WY. Influence of systolic pressure profile on rate of left ventricular pressure fall. *The American journal of physiology*. 1991;261(3 Pt 2):H805-13.

35. Elzinga G, Westerhof N. Pressure and flow generated by the left ventricle against different impedances. *Circulation research*. 1973;32(2):178-86.
36. Murgo JP, and Westerhof N. Arterial reflections and pressure waveforms in humans. In: FCP Y, editor. *Ventricular/Vascular coupling: Clinical, physiological, and engineering Aspects*. New York, USA: Springer-Verlag; 1987. p. 140-58.
37. Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, Yaginuma T, Murgo JP, Pepine CJ, et al. Effects of age on ventricular-vascular coupling. *The American journal of cardiology*. 1985;55(9):1179-84.
38. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension*. 1990;15(4):339-47.
39. O'Rourke MF, Kelly RP, Avolio AP, Hayward C. Effects of arterial dilator agents on central aortic systolic pressure and on left ventricular hydraulic load. *The American journal of cardiology*. 1989;63(19):38i-44i.
40. Schreuder JJ, Maisano F, Donelli A, Jansen JR, Hanlon P, Bovelander J, et al. Beat-to-beat effects of intraaortic balloon pump timing on left ventricular performance in patients with low ejection fraction. *The Annals of thoracic surgery*. 2005;79(3):872-80.
41. Hori M, Inoue M, Kitakaze M, Tsujioka K, Ishida Y, Fukunami M, et al. Ejection timing as a major determinant of left ventricular relaxation rate in isolated perfused canine heart. *Circulation research*. 1984;55(1):31-8.
42. Yano M, Kohno M, Konishi M, Takahashi T, Seki K, Matsuzaki M. Influence of left ventricular regional nonuniformity on afterload-dependent relaxation in intact dogs. *The American journal of physiology*. 1994;267(1 Pt 2):H148-54.
43. Prabhu SD. Load sensitivity of left ventricular relaxation in normal and failing hearts: evidence of a nonlinear biphasic response. *Cardiovascular research*. 1999;43(2):354-63.

44. Eichhorn EJ, Willard JE, Alvarez L, Kim AS, Glamann DB, Risser RC, et al. Are contraction and relaxation coupled in patients with and without congestive heart failure? *Circulation*. 1992;85(6):2132-9.
45. De Hert SG, Gillebert TC, Ten Broecke PW, Moulijn AC. Length-dependent regulation of left ventricular function in coronary surgery patients. *Anesthesiology*. 1999;91(2):379-87.
46. Stewart JT, Grbic M, Sigwart U. Left atrial and left ventricular diastolic function during acute myocardial ischaemia. *British heart journal*. 1992;68(4):377-81.
47. Kass DA, Midei M, Brinker J, Maughan WL. Influence of coronary occlusion during PTCA on end-systolic and end-diastolic pressure-volume relations in humans. *Circulation*. 1990;81(2):447-60.
48. Chuck LH, Goethals MA, Parmley WW, Brutsaert DL. Load-insensitive relaxation caused by hypoxia in mammalian cardiac muscle. *Circulation research*. 1981;48(6 Pt 1):797-803.
49. Leone BJ, Norris RM, Safwat A, Foex P, Ryder WA. Effects of progressive myocardial ischaemia on systolic function, diastolic dysfunction, and load dependent relaxation. *Cardiovascular research*. 1992;26(4):422-9.
50. Applegate RJ. Load dependence of left ventricular diastolic pressure-volume relations during short-term coronary artery occlusion. *Circulation*. 1991;83(2):661-73.
51. Kurnik PB, Courtois MR, Ludbrook PA. Diastolic stiffening induced by acute myocardial infarction is reduced by early reperfusion. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;12(4):1029-36.
52. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*. 2008;117(2):296-329.

53. Leite-Moreira AF, Gillebert TC. Myocardial relaxation in regionally stunned left ventricle. *The American journal of physiology*. 1996;270(2 Pt 2):H509-17.

54. Gillebert TC, Lew WY. Nonuniformity and volume loading independently influence isovolumic relaxation rates. *The American journal of physiology*. 1989;257(6 Pt 2):H1927-35.

55. Lew WY. Asynchrony and ryanodine modulate load-dependent relaxation in the canine left ventricle. *The American journal of physiology*. 1995;268(1 Pt 2):H17-24.

56. Miura T, Bhargava V, Guth BD, Sunnerhagen KS, Miyazaki S, Indolfi C, et al. Increased afterload intensifies asynchronous wall motion and impairs ventricular relaxation. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1993;75(1):389-96.

57. Gibson D, Mehmel H, Schwarz F, Li K, Kubler W. Asynchronous left ventricular wall motion early after coronary thrombosis. *British heart journal*. 1986;55(1):4-13.

58. Lee AP, Zhang Q, Yip G, Fang F, Liang YJ, Xie JM, et al. LV mechanical dyssynchrony in heart failure with preserved ejection fraction complicating acute coronary syndrome. *JACC Cardiovascular imaging*. 2011;4(4):348-57.

59. Millar HD, Baker LE. A stable ultraminiature catheter-tip pressure transducer. *Medical & biological engineering*. 1973;11(1):86-9.

60. Nichols WW, Pepine CJ, Millar HD, Christie LG, Jr., Conti CR. Percutaneous left ventricular catheterisation with an ultraminiature catheter-tip pressure transducer. *Cardiovascular research*. 1978;12(9):566-8.
61. Jacobs R, Killam H, Barefoot C, Millar H. Human application of a catheter with tip-mounted pressure and flow transducers. *Review of surgery*. 1972;29(2):149-52.
62. Solomon SB, Glantz SA. Regional ischemia increases sensitivity of left ventricular relaxation to volume in pigs. *The American journal of physiology*. 1999;276(6 Pt 2):H1994-2005.
63. Solomon SB, Barbier P, Glantz SA. Changes in porcine transmitral flow velocity pattern and its diastolic determinants during partial coronary occlusion. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(3):854-66.
64. Applegate RJ, Cheng CP, Little WC. Simultaneous conductance catheter and dimension assessment of left ventricle volume in the intact animal. *Circulation*. 1990;81(2):638-48.
65. Mouloupoulos SD, Topaz S, Kolff WJ. Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta--a mechanical assistance to the failing circulation. *American heart journal*. 1962;63:669-75.
66. Kantrowitz A. Origins of intraaortic balloon pumping. *The Annals of thoracic surgery*. 1990;50(4):672-4.
67. Matre K, Birkeland S, Hessevik I, Segadal L. Comparison of transit-time and Doppler ultrasound methods for measurement of flow in aortocoronary bypass grafts during cardiac surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 1994;42(3):170-4.
68. Laustsen J, Pedersen EM, Terp K, Steinbruchel D, Kure HH, Paulsen PK, et al. Validation of a new transit time ultrasound flowmeter in man. *European journal of vascular*

and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 1996;12(1):91-6.

69. Walpoth BH, Mohadjer A, Gersbach P, Rogulenko R, Walpoth BN, Althaus U. Intraoperative internal mammary artery transit-time flow measurements: comparative evaluation of two surgical pedicle preparation techniques. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1996;10(12):1064-8; discussion 9-70.

70. Lundell A, Bergqvist D, Mattsson E, Nilsson B. Volume blood flow measurements with a transit time flowmeter: an in vivo and in vitro variability and validation study. *Clinical physiology (Oxford, England)*. 1993;13(5):547-57.

71. Glower DD, Spratt JA, Snow ND, Kabas JS, Davis JW, Olsen CO, et al. Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: the concept of preload recruitable stroke work. *Circulation*. 1985;71(5):994-1009.

72. Thompson DS, Waldron CB, Juul SM, Naqvi N, Swanton RH, Coltart DJ, et al. Analysis of left ventricular pressure during isovolumic relaxation in coronary artery disease. *Circulation*. 1982;65(4):690-7.

73. Yang B, Larson DF, Ranger-Moore J. Biphasic change of tau (τ) in mice as arterial load acutely increased with phenylephrine injection. *PloS one*. 2013;8(4):e60580.

74. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J. Load as an acute determinant of end-diastolic pressure-volume relation. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2001;280(1):H51-9.

75. Amano J, Thomas JX, Jr., Lavallee M, Mirsky I, Glover D, Manders WT, et al. Effects of myocardial ischemia on regional function and stiffness in conscious dogs. *The American journal of physiology*. 1987;252(1 Pt 2):H110-7.

76. Williamson BD, Lim MJ, Buda AJ. Transient left ventricular filling abnormalities (diastolic stunning) after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1990;66(12):897-903.
77. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *The New England journal of medicine*. 2001;345(20):1435-43.
78. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, et al. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *The New England journal of medicine*. 2006;355(18):1873-84.
79. Birks EJ, George RS, Hedger M, Bahrami T, Wilton P, Bowles CT, et al. Reversal of severe heart failure with a continuous-flow left ventricular assist device and pharmacological therapy: a prospective study. *Circulation*. 2011;123(4):381-90.
80. Drakos SG, Kfoury AG, Stehlik J, Selzman CH, Reid BB, Terrovitis JV, et al. Bridge to recovery: understanding the disconnect between clinical and biological outcomes. *Circulation*. 2012;126(2):230-41.
81. Slaughter MS, Silver MA, Farrar DJ, Tatooles AJ, Pappas PS. A new method of monitoring recovery and weaning the Thoratec left ventricular assist device. *The Annals of thoracic surgery*. 2001;71(1):215-8.
82. Maybaum S, Epstein S, Beniaminovitz A, Di Tullio M, Oz M, Bergmann SR, et al. Partial loading of the left ventricle during mechanical assist device support is associated with improved myocardial function, blood flow and metabolism and increased exercise capacity. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2002;21(4):446-54.
83. Kajimoto M, O'Kelly Priddy CM, Ledee DR, Xu C, Isern N, Olson AK, et al. Myocardial reloading after extracorporeal membrane oxygenation alters substrate metabolism

while promoting protein synthesis. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(4):e000106.

84. Slaughter MS, Sobieski MA, Koenig SC, Pappas PS, Tatooles AJ, Silver MA. Left ventricular assist device weaning: hemodynamic response and relationship to stroke volume and rate reduction protocols. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2006;52(3):228-33.

85. Pirbodaghi T, Axiak S, Weber A, Gempp T, Vandenberghe S. Pulsatile control of rotary blood pumps: Does the modulation waveform matter? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2012;144(4):970-7.

86. Nanas JN, Poyiadjis A, Charitos C, Nanas SN, Kontoyiannis D, Anastasiou-Nana M, et al. Additional salutary hemodynamic effects of the combined use of the paraaortic counterpulsation device and intraaortic balloon pump versus a paraaortic counterpulsation device alone. *ASAIO transactions / American Society for Artificial Internal Organs*. 1990;36(3):M505-9.

87. Stamatelopoulos SF, Nanas JN, Saridakis NS, Zakopoulos NA, Lyropoulos S, Makrakis G, et al. Treating severe cardiogenic shock by large counterpulsation volumes. *The Annals of thoracic surgery*. 1996;62(4):1110-7.

88. Drakos SG, Terrovitis JV, Anastasiou-Nana MI, Nanas JN. Reverse remodeling during long-term mechanical unloading of the left ventricle. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2007;43(3):231-42.

89. Khan T, Delgado RM, Radovancevic B, Torre-Amione G, Abrams J, Miller K, et al. Dobutamine stress echocardiography predicts myocardial improvement in patients supported by left ventricular assist devices (LVADs): hemodynamic and histologic evidence of improvement before LVAD explantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2003;22(2):137-46.