

Μηχανική υποστήριξη της καρδιάς Κλινική εφαρμογή και μοριακή διάσταση

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα σύνδρομο με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Τις τελευταίες δεκαετίες παρουσιάζει σταθερά αυξανόμενη επίπτωση, η οποία, σε συνδυασμό με την ανεπαρκή προσφορά καρδιακών μοσχευμάτων, καθιστά επιτακτική την ανεύρεση και εφαρμογή νέων θεραπευτικών μεθόδων. Η μηχανική υποστήριξη του ανεπαρκούς μυοκαρδίου με ειδικού τύπου συσκευές έχει τύχει καθολικής υποδοχής, ως εναλλακτική μορφή θεραπείας της νόσου. Μεταξύ των συσκευών αυτών συγκαταλέγονται ο ενδοαορτικός ασκός, οι συσκευές μηχανικής υποστήριξης της λειτουργίας των κοιλιών και η τεχνητή καρδιά. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται επιλεκτική αναφορά στις ευρύτερα χρησιμοποιούμενες και πλέον αντιπροσωπευτικές εμφυτευόμενες αντλίες υποστήριξης της αριστερής κοιλίας, καθώς επίσης και στην τεχνητή καρδιά. Οι συσκευές αυτές αναλαμβάνουν το εξωθητικό έργο της καρδιάς και στοχεύουν στη διασφάλιση επαρκούς ιστικής αιμάτωσης. Η μηχανική υποστήριξη χρησιμοποιείται κυρίως ως «γέφυρα για μεταμόσχευση», ως «γέφυρα για ανάνηψη» και ως μέσο μόνιμης υποκατάστασης της καρδιακής λειτουργίας. Η χρήση της ως «γέφυρας για μεταμόσχευση» φαίνεται να υποσκελίζεται από την προοπτική της «γέφυρας για ανάνηψη». Οι έρευνες των τελευταίων ετών συγκλίνουν στο ότι η μηχανική υποστήριξη επάγει μια λιγότερο παθολογική κατάσταση και βελτιώνει σε άλλοτε άλλο βαθμό την καρδιακή λειτουργία, αναστρέφοντας το φαινότυπο της καρδιακής ανεπάρκειας. Σε κυτταρικό επίπεδο, η διεργασία αναιρέσης των δομικών και λειτουργικών μεταβολών, οι οποίες στοιχειοθετούν την καρδιακή ανεπάρκεια, έχει οριστεί ως ανάστροφη αναδιαμόρφωση και επισυμβαίνει μετά από μακροχρόνια μηχανική υποστήριξη. Η ανάστροφη αναδιαμόρφωση, αν και κατά πολύ άγνωστη, εγκαινιάζει μια νέα εποχή στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας και κατ' επέκταση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας.

1. ΕΜΦΥΤΕΥΟΜΕΝΕΣ ΑΝΤΛΙΕΣ

Η καρδιακή ανεπάρκεια έχει αναχθεί, τις τελευταίες δεκαετίες, σε μείζον κλινικό σύνδρομο, δεδομένου ότι παρουσιάζει σταθερά αυξανόμενη επίπτωση και σημαντική νοσηρότητα. Τα χαρακτηριστικά της νόσου, σε συνδυασμό με την ανεπαρκή προσφορά καρδιακών μοσχευμάτων, ώθησαν στην αναζήτηση εναλλακτικών μορφών υποστήριξης της καρδιακής λειτουργίας. Η μηχανική υποστήριξη της καρδιάς, με ειδικού τύπου συσκευές, αποτελεί την πλέον ελπιδοφόρα εναλλακτική θεραπευτική στρατηγική. Αν και η ιδέα της μηχανικής υποστήριξης διατυπώθηκε ήδη από τις αρχές του 19ου αιώνα από τον Le Gallois,¹ μόλις το 1953 κατέστη δυνατή η κλινική εφαρμογή της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης

από τον Gibbon.² Ακολούθησαν αξιόλογες προσπάθειες μηχανικής υποστήριξης του κυκλοφορικού συστήματος.³⁻⁷ Το 1984 πραγματοποιήθηκε από τον Oyer⁸ η πρώτη επιτυχής εμφύτευση συσκευής ως «γέφυρας για μεταμόσχευση» σε ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου, ο οποίος ήταν υποψήφιος για μεταμόσχευση καρδιάς. Οι συσκευές υποστήριξης της καρδιακής λειτουργίας είναι μηχανικές αντλίες, οι οποίες αναλαμβάνουν πλήρως ή μερικώς το εξωθητικό έργο του ανεπαρκούς μυοκαρδίου και συγχρόνως βελτιώνουν την αιμοδυναμική κατάσταση, εξασφαλίζοντας επαρκή αιμάτωση στους ιστούς.⁹ Επί του παρόντος, η μηχανική υποστήριξη χρησιμοποιείται ως γέφυρα για μεταμόσχευση, ως γέφυρα για ανάνηψη και ως μέσο μόνιμης υποκατάστασης της καρδιακής λειτουργίας.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2004, 21(1):13-25
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2004, 21(1):13-25

Α. Ψηλοπαναγιώτη,¹
Π. Μάλλιαρης,¹
Ι. Παπαγεωργίου,¹
Π. Αθεξόπουλος,¹
Α.Γ. Παπαβασιλείου,²
Δ. Δουγένης¹

¹Καρδιοθωρακοχειρουργική Κλινική,
²Εργαστήριο Βιοχημείας, Πανεπιστήμιο
Πατρών, Ιατρικό Τμήμα, Πάτρα

Mechanical circulatory support:
A clinical and molecular approach

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αναδιαμόρφωση
Εμφυτευόμενες αντλίες
Καρδιακή ανεπάρκεια
Μηχανική υποστήριξη
Τεχνητή καρδιά

Υποβλήθηκε 25.2.2003

Εγκρίθηκε 22.5.2003

1.1. Περιγραφή αρχών λειτουργίας των συσκευών μηχανικής υποστήριξης

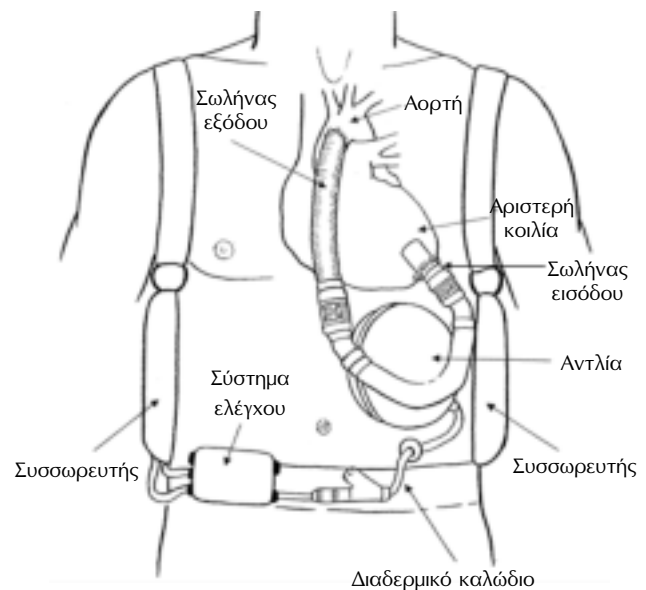
Τα συστήματα μηχανικής υποστήριξης της καρδιακής λειτουργίας διακρίνονται σε διάφορες κατηγορίες, με βάση τα τεχνικά χαρακτηριστικά και κατ' επέκταση τις κλινικές εφαρμογές τους. Στον πίνακα 1 γίνεται επιλεκτική αναφορά των κυριότερων συσκευών, οι οποίες έχουν ευρεία εφαρμογή στη σύγχρονη κλινική πρακτική.

Τα συστήματα μακροχρόνιας υποστήριξης της καρδιακής λειτουργίας αποτελούνται αδρά από τρία τμήματα. Το πρώτο είναι η αντλία του αίματος, η οποία μπορεί να είναι είτε εμφυτευμένη στο σώμα του ασθενούς, είτε εξωσωματική. Το αίμα αντλείται από την κορυφή της αριστερής κοιλίας μέσω ενός σωλήνα εισόδου (inflow) και προωθείται με ένα σωλήνα εξόδου (outflow) στην ανιούσα αορτή. Οι δύο σωλήνες διαθέτουν βαλβίδες μονής κατεύθυνσης, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται απρόσκοπτα η αιματική ροή (εικ. 1).

Η αντλία συνδέεται με το εξωτερικό σύστημα ελέγχου (το δεύτερο τμήμα της συσκευής) με ένα διαδερμικό καλώδιο, το οποίο εξέρχεται περίπου 2 cm περιφερικά του ομφαλού. Μέσω του συστήματος αυτού, πραγματοποιείται η ρύθμιση των λειτουργικών χαρακτηριστικών της αντλίας, έτσι ώστε η αιματική παροχή να ανταποκρίνεται στις εκάστοτε ανάγκες του οργανισμού. Επιπλέον, αποτελεί τον κύριο λόγο περιορισμού της κινητικότητας του ασθενούς, δεδομένου ότι πρέπει να βρίσκεται σε συνεχή σύνδεση με την αντλία. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι υπάρχουν και φορητά συστήματα

ελέγχου, τα οποία προσαρμόζονται στο σώμα του ασθενούς, επιτρέποντας σχεδόν απεριόριστη κινητικότητα (HeartMate VE, Vented Electric) (εικ. 1).

Το τρίτο τμήμα αποτελεί η πηγή ενέργειας, η οποία τροφοδοτεί την αντλία. Υπάρχουν δύο βασικοί τρόποι τροφοδότησης των αντλιών. Στον πρώτο, το αίμα προωθείται από την αντλία με παλμούς πεπιεσμένου αέρα μέσω της δημιουργίας αρνητικών και θετικών πιέσεων (pneumatically driven). Σε αυτή την περίπτωση, το δια-



Εικόνα 1. Εμφυτευόμενη συσκευή μηχανικής υποστήριξης της αριστερής κοιλίας τύπου Heartmate (Electric Vented).

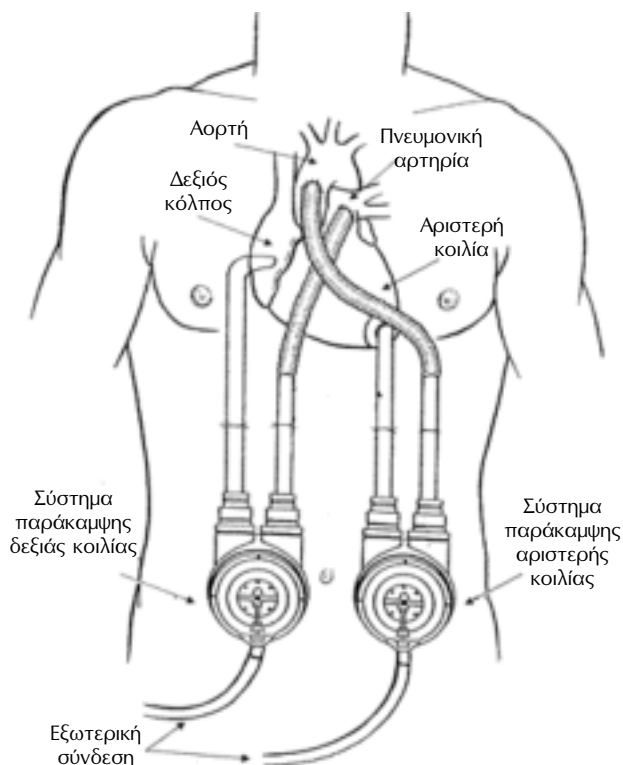
Πίνακας 1. Τεχνικά χαρακτηριστικά των κυριότερων συσκευών μηχανικής υποστήριξης.

Τύπος	Berlin Heart	Thoratec	Novacor	Heartmate	Abiomed	Micromed DeBakey	Jarvik 2000
Θέση	Εξωτερική	Εξωτερική	Εξωτερική	Εξωτερική	Εξωτερική	Εσωτερική	Εσωτερική
Υποστήριξη κοιλίας	Αριστερής ή/και δεξιάς	Αριστερής ή/και δεξιάς	Αριστερής	Αριστερής	Αριστερής ή/και δεξιάς	Αριστερής	Αριστερής
Χρονική υποστήριξη	Βραχεία	Μέση μακροχρόνια	Μακροχρόνια	Μακροχρόνια	Μέση	Μακροχρόνια	Μακροχρόνια
Τρόπος λειτουργίας	Πεπιεσμένος αέρας	Πεπιεσμένος αέρας	Ηλεκτρική ενέργεια	Ηλεκτρική ενέργεια ή πεπιεσμένος αέρας	Πεπιεσμένος αέρας	Ηλεκτρική ενέργεια	Ηλεκτρική ενέργεια
Όγκος παλμού	80 mL	65 mL	70 mL	85 mL	80 mL		60 mL
Μέγιστη παροχή αίματος/min		7 L	7-8 L	10-12 L	5 L	5-6 L	6 L
Αντιπηκτική αγωγή	Ναι	Ναι	Ναι	Μη απαραίτητη	Ναι	Ναι	Όχι

δερμικό καλώδιο σύνδεσης περιέχει, εκτός από τους αισθητήρες που ελέγχουν τις παραμέτρους λειτουργίας, σωλήνες για τη μεταφορά του αέρα. Με αυτόν το μηχανισμό λειτουργούν η Thoratec (εικ. 2) και η -παρομοίων με αυτή αρχών- Abiomed, καθώς επίσης και η Heartmate IP (Implantable Pneumatic). Στη δεύτερη παραλλαγή, ο τρόπος τροφοδοσίας της αντλίας είναι η μετατροπή της ηλεκτρικής ενέργειας σε μηχανική. Η ηλεκτρική αυτή ενέργεια μπορεί να προέρχεται είτε από το εξωτερικό σύστημα ελέγχου, είτε από φορητούς συσσωρευτές (μπαταρίες). Στην κατηγορία αυτή εμπίπτουν οι αντλίες της Novacor, της Berlin Heart (της οποίας ο τρόπος λειτουργίας προσομοιάζει με αυτόν της Novacor), της HeartMate VE (Vented Electric), της Micromed DeBakey¹⁰ και της Jarvik 2000 Heart¹¹ (εικ. 3).

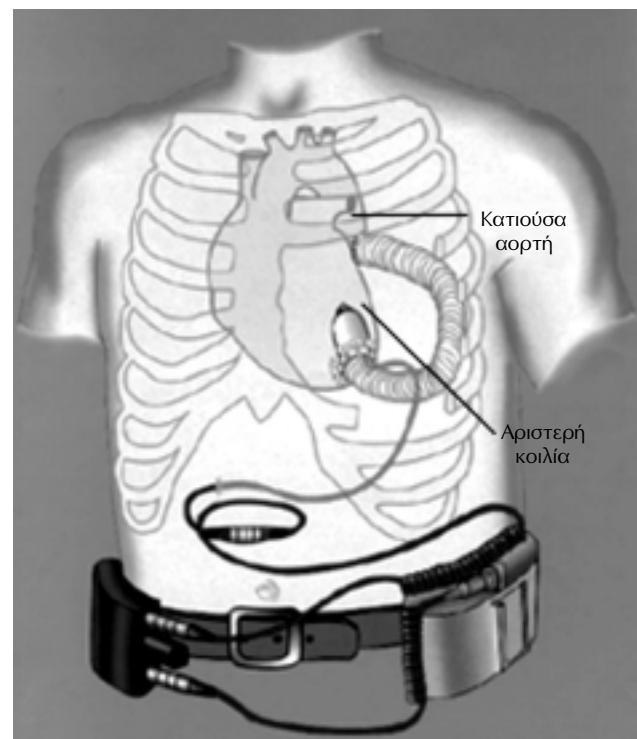
Ο όγκος παλμού, η μέγιστη αιματική παροχή και η ανάγκη ή όχι αντιπηκτικής αγωγής για καθεμιά από αυτές τις συσκευές αναφέρονται στον πίνακα 1.

Ιδιαίτερης αναφοράς χρήζουν οι δεύτερης γενιάς αντλίες και κατά μείζονα λόγο η Jarvik 2000 Heart, η



Εικόνα 2. Συστήματα υποστήριξης αριστερής και δεξιάς κοιλίας με αντλία τύπου Thoratec. Διακρίνονται οι σωλήνες εισόδου-εξόδου, οι αντλίες και η συνδεσμολογία εξωτερικής σύνδεσης. Ο τύπος της συγκεκριμένης μηχανικής υποστήριξης χρησιμοποιείται σε ανεπάρκεια τόσο της αριστερής όσο και της δεξιάς κοιλίας.

οποία χρησιμοποιείται σε κλινικές εφαρμογές τόσο ως γέφυρα για μεταμόσχευση, όσο και για μόνιμη μηχανική υποστήριξη.¹² Το σημαντικότερο ίσως πλεονέκτημα της Jarvik 2000 Heart είναι το μικρό της μέγεθος, περίπου όσο ο αντίχειρας. Οι διαστάσεις της ανέρχονται στα 2,4 cm σε διάμετρο και στα 5,5 cm σε μήκος.¹¹ Λόγω των διαστάσεών της, τοποθετείται εξ ολοκλήρου στην αριστερή κοιλία και δεν χρειάζεται σωλήνα εισόδου.¹¹ Η προσπέλαση γίνεται με αριστερή θωρακοτομή στο έκτο μεσοπλεύριο διάστημα και η αντλία εμφυτεύεται στην κορυφή της αριστεράς κοιλίας παράλληλα στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα.^{12,13} Το αίμα προωθείται με ένα σωλήνα εξόδου στην κατιούσα θωρακική αορτή. Σε ό,τι αφορά την πηγή ενέργειας, στην κλινική πρακτική έχουν χρησιμοποιηθεί δύο διαφορετικές μορφές.¹¹ Στην περίπτωση που εμφυτεύεται ως γέφυρα για μεταμόσχευση, ένα λεπτό καλώδιο, το οποίο εξέρχεται διαμέσου του κοιλιακού τοιχώματος, συνδέεται με το φορητό σύστημα ελέγχου. Αντίθετα, στους ασθενείς με ένδειξη για μόνιμη υποστήριξη, ένα σύστημα μεταβίβασης της ηλεκτρικής ενέργειας τοποθετείται στην οπισθο-ωτιαία περιοχή και το καλώδιο ανέρχεται ως τη βάση του κρανίου. Τα πλεονεκτήματα της Jarvik 2000 Heart είναι η μικρότερη



Εικόνα 3. Jarvik 2000 Heart. Εμφυτευόμενη αντλία υποστήριξης της αριστερής κοιλίας. Η αντλία εμφυτεύεται στην κορυφή της αριστερής κοιλίας και ο σωλήνας εξόδου στην κατιούσα θωρακική αορτή. Η τοποθέτησή της γίνεται με αριστερή θωρακοτομή.

χειρουργική τομή, η προσπέλαση με αριστερή θωρακοτομή και η πλήρης εμφύτευση στην αριστερή κοιλία, σε αντίθεση με τις αντλίες προηγούμενης γενιάς, που, εκτός από τη μέση στερνοτομή, απαιτούν και τη διατομή του κοιλιακού τοιχώματος, προκειμένου να δημιουργηθεί η θήκη υποδοχής της αντλίας^{9,11,12} (εικ. 1).

1.2. Επιλογή ασθενών

Οι ενδείξεις και οι αντενδείξεις, σχετικές και απόλυτες, της εμφύτευσης συσκευών μηχανικής υποστήριξης καταγράφονται στους πίνακες 2 και 3, αντίστοιχα.

1.3. Τεχνική εμφύτευσης συσκευών

Κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης εφαρμόζεται γενική αναισθησία και καρδιοπνευμονική παράκαμψη. Ο τρόπος εμφύτευσης ποικίλλει ανάλογα με τη συσκευή. Η παρούσα αναφορά δεν εξαντλεί διεξοδικά τις χειρουργικές τεχνικές, αλλά περιορίζεται στην παρουσίαση μερικών μόνο γενικών αρχών.

Η προσπέλαση γίνεται με μέση στερνοτομή και υπερομφάλια κοιλιοτομή.¹⁴ Σε όλες τις συσκευές, εκτός από

Πίνακας 2. Κριτήρια επιλογής ασθενών για μηχανική υποστήριξη.

Επιλεγμένος υποψήφιος για καρδιακή μεταμόσχευση
Υποστήριξη αιματικής κυκλοφορίας με ινóτροπα
Υποστήριξη αιματικής κυκλοφορίας με ενδοαορτικό ασκό
Πίεση αριστερού κόλπου ή πίεση ενσφόνωσης πνευμονικών τριχοειδών ≥ 20 mmHg με:
Καρδιακό δείκτη ≤ 2 L/min*m ² ή συστολική πίεση ≤ 80 mmHg

Πίνακας 3. Απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις χρήσης συσκευών μηχανικής υποστήριξης.

Απόλυτες αντενδείξεις

- Βαριά δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια
- Μη αναστρέψιμη νεφρική και ή ηπατική βλάβη
- Συστηματική νόσος που απειλεί τη ζωή

Σχετικές αντενδείξεις

- Ηλικία >70
- Πνευμονική εμβολή
- Αναπνευστική ανεπάρκεια που απαιτεί διασωλήνωση
- Νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί αιμοδιάλυση
- Μη αναστρέψιμο αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο
- Μη αποδεκτό ψυχοκοινωνικό ιστορικό
- Σοβαρές διαταραχές πήξης

την Jarvik 2000 Heart, στην οποία, όπως ήδη αναφέρθηκε, η αντλία εμφυτεύεται στην αριστερή κοιλία, ο σωλήνας εισόδου συνδέεται με την κορυφή της αριστερής κοιλίας.¹⁵ Ο σωλήνας εξόδου αναστομώνεται με την ανιούσα αορτή, αν δεν υπάρχει κάποιο ανατομικό κώλυμα, με εξαίρεση τη Jarvik 2000 Heart, όπου η αναστόμωση γίνεται με την κατιούσα θωρακική αορτή. Στην Abiomed και στη Thoratec, όταν τοποθετείται εξωσωματικά, οι σωλήνες αυτοί εξέρχονται κάτω από το πλευρικό τόξο. Στη Novacor, στη Berlin και στις HeartMate (IP, VE) η αντλία τοποθετείται σε μια θήκη που παρασκευάζεται στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα στο επιγάστριο.¹⁶ Το διαδερμικό καλώδιο εξέρχεται στο ύψος του ομφαλού και συνδέεται με το φορητό σύστημα ελέγχου και τους φορητούς συσσωρευτές. Το εξωτερικό σύστημα ελέγχου στηρίζεται σε μια ειδική ζώνη, η οποία τοποθετείται κάτωθεν του ομφαλού (εικ. 1).

1.4. Μετεγχειρητική φροντίδα

Ο ασθενής, μετά το πέρας της εγχείρησης, μεταφέρεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας, όπου ενδέχεται να χρειαστεί μηχανική υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας για 48 ώρες. Για την αποφυγή ευκαιριακής λοίμωξης, χορηγούνται προφυλακτικά αντιβιοτικά και αντιμυκητιασικά σκευάσματα. Το προφυλακτικό σχήμα, το οποίο περιλαμβάνει βανκομυκίνη, κεφταζιδίμη και φλουκοναζόλη,¹⁷ εφαρμόζεται για 5 ημέρες τουλάχιστον. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην επαναφορά της φυσικής κατάστασης του ασθενούς, μέσω σωστής διατροφής και άσκησης. Η ένταση της τελευταίας αυξάνεται σταδιακά, έως ότου ο ασθενής αποκτήσει την ικανότητα να αυτοεξυπηρετείται, στις βασικές του ανάγκες.

Σημαντική διαφορά ανάμεσα στα είδη των συσκευών μηχανικής υποστήριξης παρατηρείται στη μετεγχειρητική αντιπηκτική αγωγή. Η ειδική βιολογική επικάλυψη των εραπτόμενων με το αίμα επιφανειών της αντλίας HeartMate ελαχιστοποιεί την ανάγκη για αντιπηκτικά.¹⁸ Έτσι, η αντιπηκτική αγωγή περιορίζεται στη λήψη ασπιρίνης και διπυριδαμόλης. Στην περίπτωση της Jarvik 2000 Heart, η απουσία σωλήνα εισόδου μειώνει σημαντικά την επιφάνεια επαφής του αίματος με εξωσωματικές δομές. Με τον τρόπο αυτόν, αίρεται ένας από τους κύριους λόγους σχηματισμού θρόμβων και η αντιπηκτική αγωγή καθίσταται μη απαραίτητη. Αντίθετα, ασθενείς που υποστηρίζονται από αντλίες τύπου Thoratec ή Novacor λαμβάνουν ισχυρή αντιπηκτική αγωγή για αρκετό χρονικό διάστημα, λόγω του αυξημένου κινδύνου σχηματισμού θρόμβων. Το σχήμα αποτελείται από συνδυασμό δεξτραίνης, διπυριδαμόλης και ηπαρίνης ή βαρφαρίνης.

1.5. Επιπλοκές

Οι κυριότερες επιπλοκές της μηχανικής υποστήριξης του κυκλοφορικού συστήματος είναι:^{9,11}

- α. Η αιμορραγία, η οποία αποτελεί την πλέον κοινή επιπλοκή και σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών ελέγχεται μόνο με επανεγχείρηση.
- β. Η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία αποτελεί συχνό αίτιο θνητότητας κατά την πρώιμη μεταεγχειρητική περίοδο. Συσχετίζεται συνήθως με περιεγχειρητική αιμορραγία και με την ανάγκη για μετάγγιση αίματος.
- γ. Οι ενδοσσοκομειακές λοιμώξεις και οι σχετιζόμενες με αποικισμό υλικών της συσκευής λοιμώξεις. Η πηγή εισόδου των μικροβιακών στελεχών εντοπίζεται συχνότερα στο σημείο εξόδου του διαδερμικού καλωδίου.
- δ. Οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές, οι οποίες αποτέλεσαν κατά το παρελθόν τον κύριο περιοριστικό παράγοντα για τη γενικευμένη χρήση των συσκευών μηχανικής υποστήριξης. Η τελειοποίηση των τεχνικών χαρακτηριστικών και της ποιότητας των υλικών των συσκευών, σε συνδυασμό με τη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας, ελαχιστοποιούν και, στην περίπτωση της Jarvik 2000 Heart, σχεδόν εκμηδενίζουν την πιθανότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων.
- ε. Τέλος, η πολυσυστηματική οργανική ανεπάρκεια, η οποία εμφανίζεται στην περίπτωση αποτυχίας της μηχανικής υποστήριξης και συνοδεύεται από εκσεμασμένη θνητότητα.

2. ΤΕΧΝΗΤΗ ΚΑΡΔΙΑ

Το 1969, έτος-ορόσημο στην ιστορία της μηχανικής υποστήριξης του κυκλοφορικού συστήματος, οι Cooley et al^{5,19} πραγματοποίησαν την πρώτη εμφύτευση τεχνητής καρδιάς σε ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου.¹⁹ Η τεχνητή καρδιά υποστήριξε τον ασθενή για 3 ημέρες, μέχρις ότου βρεθεί συμβατό καρδιακό μόσχευμα. Η επιτυχία του εγχειρήματος εγκαινίασε μια νέα εποχή, τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο. Έκτοτε, η τεχνητή καρδιά βρίσκεται σε εξελικτικό μονοπάτι. Έχει επιτευχθεί σημαντική βελτίωση πολλών παραμέτρων, όπως είναι η συμβατότητα των υλικών κατασκευής, η τροποποίηση των εξωτερικών μονάδων, έτσι ώστε οι ασθενείς να μη μένουν κλινίκες, και η χορήγηση κατάλληλων φαρμακευτικών σχημάτων, με στόχο τον περιορισμό των επιπλοκών. Εντούτοις, τα όρια

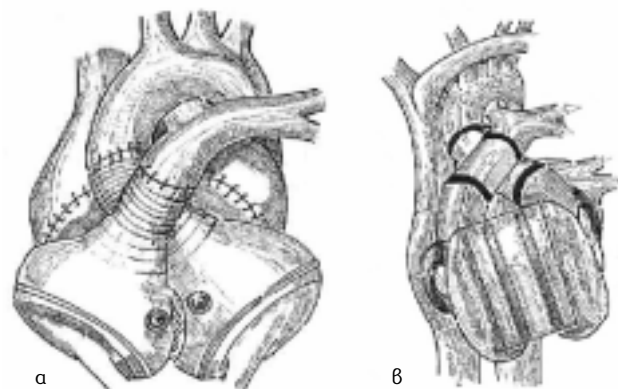
της κλινικής εφαρμογής της παραμένουν πεπερασμένα. Η τεχνητή καρδιά αποτελεί σήμερα μια ακόμη «γέφυρα για μεταμόσχευση», μαζί με τις εμφυτευόμενες συσκευές μηχανικής υποστήριξης της καρδιακής λειτουργίας.

2.1. Περιγραφή των μηχανικών τμημάτων της τεχνητής καρδιάς

Στο βασικό μοντέλο των συσκευών τεχνητής καρδιάς περιλαμβάνονται δύο τμήματα: το εσωτερικό σύστημα των τεχνητών κοιλιών, το οποίο υποκαθιστά τις καρδιακές κοιλίες και τις βαλβίδες, και η εξωτερική μονάδα πηγής ενέργειας. Το βασικό αυτό πρότυπο τροποποιείται, με αποτέλεσμα να προκύπτουν συσκευές διαφορετικής «φιλοσοφίας». Οι σημαντικότερες και ευρύτερα χρησιμοποιούμενες από αυτές είναι η Cardio West Total Artificial Heart^{20,21} και η Abio Cor Implantable Replacement Heart (εικ. 4).

Ο τρόπος λειτουργίας της Cardio West βασίζεται στη διοχέτευση πεπιεσμένου αέρα σε ένα σύστημα πολλών διαφραγμάτων, μέσω ειδικών διαδερμικών γραμμών.

Η Abio Cor αποτελείται από το εμφυτευόμενο σύστημα κοιλιών και βαλβίδων και το σύστημα εξώθησης του αίματος, το οποίο τροφοδοτείται από έναν εσωτερικό επαναφορτιζόμενο συσσωρευτή. Η συσκευή, αντί των διαδερμικών γραμμών, διαθέτει ένα πρωτοποριακό σύστημα παραγωγής ηλεκτρομαγνητικού πεδίου, το οποίο διαπερνά το φραγμό των μεσολαβούντων ιστών και επαναφορτίζει έξωθεν τον εσωτερικό συσσωρευτή.²²



Εικόνα 4. (α) Εσωτερικό τμήμα της Cardio West Total Artificial Heart, η οποία λειτουργεί με τη διοχέτευση πεπιεσμένου αέρα (pneumatic). (β) Εσωτερική μονάδα της Abio Cor Implantable Replacement Heart, η οποία λειτουργεί με τη βοήθεια παραγωγής ηλεκτρομαγνητικού πεδίου και εσωτερικού συσσωρευτή.

2.2. Τεχνική τοποθέτησης

Η εμφύτευση της τεχνητής καρδιάς γίνεται μόνο σε ειδικά κέντρα των ΗΠΑ, του Καναδά και σε επιλεγμένα κέντρα της Ευρώπης, με σημαντική εμπειρία στις καρδιοπνευμονικές μεταμόσχευσεις.²⁰

Η τεχνική εμφύτευσης της τεχνητής καρδιάς χρησιμοποιεί τις ίδιες γενικές αρχές με τη μεταμόσχευση. Στόχος είναι η διατήρηση των κόλπων, των εκβολών των μεγάλων φλεβών και του τμήματος του ινώδους δακτυλίου, το οποίο περιβάλλει τις κολποκοιλιακές βαλβίδες.²⁰ Αφαιρούνται, δηλαδή, οι κοιλίες μαζί με τις βαλβίδες, αφήνοντας ένα κατά το δυνατό μεγαλύτερο κολόβωμα αορτής και πνευμονικής αρτηρίας (εικ. 5). Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην τοποθέτηση των κοιλιών στο χώρο, για την αποφυγή μετεγχειρητικών ανατομικών προβλημάτων.²⁰ Είναι απαραίτητος ο πλήρης διαχωρισμός των τεχνητών κοιλιών από τον πνευμονικό ιστό. Εάν δεν επαρκεί το περικάρδιο, χρησιμοποιούνται προσθετικά υλικά (περικάρδιο βοοειδούς),²⁰ προκειμένου να αποφευχθεί ο σχηματισμός συμφύσεων με το πνευμονικό παρέγχυμα.



Εικόνα 5. Κολόβωμα δεξιού και αριστερού κόλπου. Διαγραμματική παράσταση της επέμβασης του λήπτη: Έχει αφαιρεθεί, με καρδιοπνευμονική παράκαμψη, η αριστερή και η δεξιά κοιλία μαζί με τις βαλβίδες τους και είναι εμφανή τα κολοβώματα του κορμού της πνευμονικής αρτηρίας και της αορτής.

2.3. Ενδείξεις τοποθέτησης

Η καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου με πολυσυστηματική οργανική ανεπάρκεια αποτελεί την κυριότερη ένδειξη τοποθέτησης τεχνητής καρδιάς ως «γέφυρας για μεταμόσχευση», με την προϋπόθεση ότι ο λήπτης δεν πληροί τα κριτήρια για μηχανική υποστήριξη με εμφυτευόμενες αντλίες.²¹

Στον πίνακα 4 αναφέρονται τα χαρακτηριστικά των υποψηφίων ληπτών τεχνητής καρδιάς.²⁰ Τα όρια της επιφάνειας σώματος είναι αυστηρώς καθορισμένα, προκειμένου να υπάρχει απόλυτη ανατομική συμβατότητα με τη συσκευή.²¹ Στην τελική επιλογή των ληπτών τεχνητής καρδιάς υπεισέρχονται και άλλες παράμετροι, οι οποίες συσχετίζονται με την ικανότητα του ασθενούς να δεχθεί καρδιακό μόσχευμα στο απώτερο μέλλον. Ασθενής που έχει αντένδειξη για μεταμόσχευση καρδιάς, προς το παρόν δεν θα πρέπει να θεωρείται κατάλληλος λήπτης τεχνητής καρδιάς.²¹

2.4. Μετεγχειρητικές επιπλοκές

Οι σοβαρότερες επιπλοκές, οι οποίες συνδέονται με την εμφύτευση της τεχνητής καρδιάς είναι η θρομβοεμβολική νόσος και οι λοιμώξεις.²⁰⁻²⁴

Για την πρόληψη των θρομβώσεων εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς αντιπηκτικό σχήμα, η έναρξη του οποίου γίνεται άμεσα μετεγχειρητικά με ηπαρίνη και διπυριδαμόλη και το οποίο αντικαθίσταται από κουμαρινικά αντιπηκτικά, ασπιρίνη και τικλοπιδίνη, όταν καταστεί δυνατή η από του στόματος φαρμακευτική αγωγή.²⁰

Οι λοιμώξεις σε ποσοστό 70% είναι συστηματικές και αφορούν πρωτίστως στο αναπνευστικό και το ουροποιητικό σύστημα. Το υπόλοιπο 30% περιλαμβάνει

Πίνακας 4. Ενδείξεις τοποθέτησης τεχνητής καρδιάς.²

Ηλικία	24–60 (μέσος όρος 46 έτη)
Επιφάνεια σώματος	2,0±0,24 m ²
Κατηγορία κατά NYHA	IV
Εξάρτηση από ινóτροπα	Ναι
Μέση δόση ινοτρόπων	Dopamine 6,4 µg/kg/min Dobutrex 16 µg/kg/min Epinephrine 0,4 µg/kg/min
Μέση πνευμονική πίεση	202 dyne.cm (-5)
Κεντρική φλεβική πίεση	19±6 mmHg
Κρεατινίνη ορού	1,4±0,4 mg/dL
Ολική χοληρυθρίνη	1,9±1,2 mg/dL

νει εντοπισμένες λοιμώξεις (προσθετική ενδοκαρδίτιδα), οι οποίες σχετίζονται με τα μηχανικά εξωτερικά τμήματα του συστήματος και τους κεντρικούς καθετήρες. Σειρές ασθενών, στους οποίους τοποθετήθηκε η CardioWest²¹ ως «γέφυρα για μεταμόσχευση», κατά το χρονικό διάστημα της υποστήριξης εμφάνισαν λοίμωξη σε ποσοστό 93%. Ωστόσο, μόνο το 3% κατέληξε από λοιμώξεις, οι οποίες εκδηλώθηκαν σε βεβαρημένο προεγχειρητικό υπόστρωμα. Στην Abio Cor τα ποσοστά των λοιμώξεων είναι περιορισμένα.¹⁹ Στην ελαττωμένη επίπτωση των λοιμώξεων συμβάλλει το ηλεκτρομαγνητικό σύστημα μεταφοράς ενέργειας, που καταργεί τις διαδερμικές γραμμές, οι οποίες αποτελούν πιθανή εστία λοίμωξης.

Διάφορα αντιβιοτικά σχήματα χρησιμοποιούνται για την πρόληψη των λοιμώξεων, τόσο περιεγχειρητικά, όσο και σε όλο το χρονικό διάστημα εφαρμογής της τεχνητής καρδιάς. Ένα αντίστοιχο προτεινόμενο σχήμα είναι η περιεγχειρητική ενδοφλέβια χορήγηση βανκομυκίνης, αμινογλυκοσίδης και κεφαλοσπορίνης τρίτης γενιάς και στη συνέχεια η από του στόματος χορήγηση δικλοξακιλίνης.^{20,21}

2.5. Αποτελέσματα και περιορισμοί

Η εφαρμογή της τεχνητής καρδιάς σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της κλινικής εικόνας και των εργαστηριακών παραμέτρων.²¹ Η φυσιολογικοποίηση της αιμοδυναμικής κατάστασης μπορεί να αναστρέψει την πολυσυστηματική οργανική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς μεταπίπτουν από το στάδιο IV στο στάδιο I της λειτουργικής κατάταξης κατά NYHA, με αποτέλεσμα να ελαχιστοποιείται η περιεγχειρητική θνητότητα μεταμόσχευσης καρδιακού μοσχεύματος στο μέλλον. Επιπλέον, καθίσταται περιττή η χρήση αντιαρρυθμικών και ινοτρόπων φαρμάκων.²¹

Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα που προκύπτουν από την εφαρμογή της, υπάρχουν παράγοντες που περιορίζουν τη γενικευμένη χρήση της τεχνητής καρδιάς. Ένας από τους πλέον ουσιώδεις είναι η δυσκολία απόλυτης ανατομικής συμβατότητας μεταξύ της συσκευής και των σωματικών χαρακτηριστικών του λήπτη. Οι λειτουργικές δυνατότητες της τεχνητής καρδιάς ανταποκρίνονται στις ανάγκες ενός ενήλικα άνδρα βάρους 90 κιλών περίπου.²³ Κατά συνέπεια, αποκλείονται πολλές κατηγορίες ασθενών, μεταξύ των οποίων και τα παιδιά με καρδιαγγειακά νοσήματα.²⁵ Επιπροσθέτως, οι ασθενείς υποχρεούνται να είναι συνεχώς συνδεδεμένοι με το σύστημα ενεργειακής τροφοδοσίας (CardioWest)²⁰ ή να έχουν μια περίπου ώρα ενεργειακής αυτονομίας και

σχετικής ελευθερίας κινήσεων (AbioCor).²³ Όμως, η συχνή επαναφόρτιση του συσσωρευτή μέσω του ηλεκτρομαγνητικού πεδίου προκαλεί θερμικές αλλοιώσεις στους ιστούς. Τέλος, παρά την αντιπηκτική θεραπεία, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια παρουσιάζουν αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα στους ασθενείς με εμφυτεύματα τεχνητής καρδιάς.²⁰⁻²³

Πριν από αρκετές δεκαετίες, η υποκατάσταση της βιολογικής καρδιάς από μια τεχνητή, ενδεχομένως, να φάνταζε ουτοπική. Η ουτοπία αυτή μετουσιώθηκε σε πραγματικότητα, αλλά εξακολουθούν να υφίστανται περιορισμοί. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα, προκειμένου η τεχνητή καρδιά να αποτελέσει στο μέλλον μια εξαιρετικά αποτελεσματική και παράλληλα ασφαλή θεραπευτική μέθοδο.

3. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ: Η ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΣΤΑΣΗ

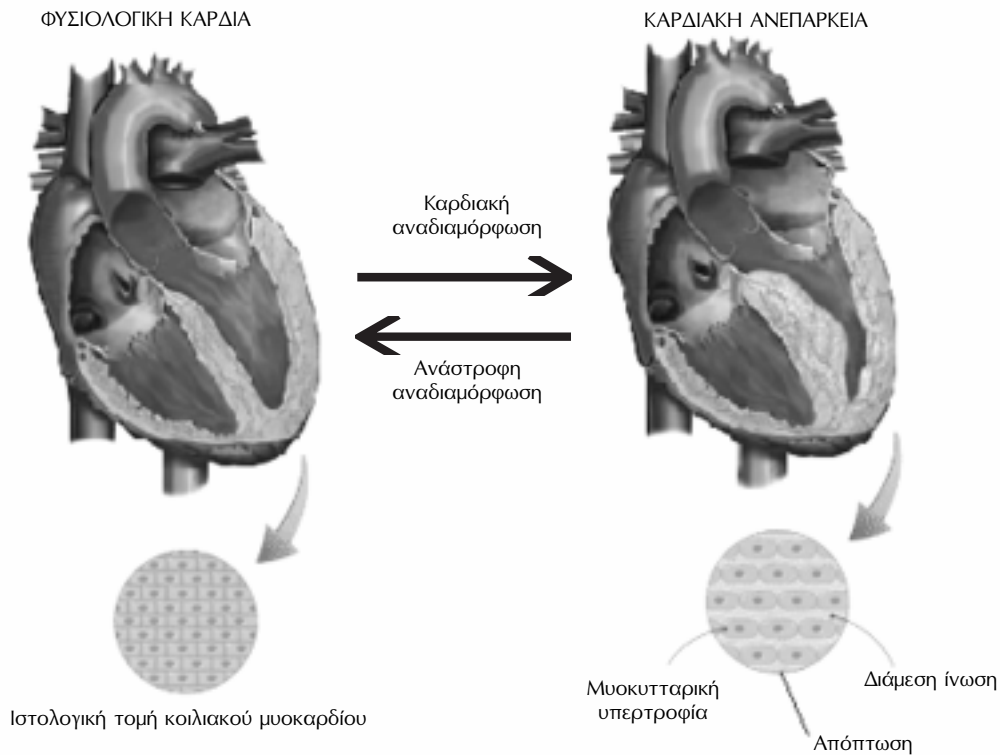
Η μηχανική υποστήριξη της καρδιακής λειτουργίας με εμφυτευόμενες αντλίες τύπου Novacor και Heartmate συγκαταλέγεται στις πλέον καινοτόμες «στρατηγικές» στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας τελικού σταδίου.²⁶ Η αρχική της χρήση ως «γέφυρας για μεταμόσχευση» φαίνεται να υποσκελίζεται από την προοπτική της «γέφυρας για ανάνηψη».²⁷ Σύμφωνα με τις κλινικές παρατηρήσεις των τελευταίων ετών, ένας σχετικά μικρός αριθμός ασθενών, μετά από μακρόχρονη υποστήριξη, επιδεικνύει θεαματική βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, η οποία διατηρείται ακόμα και μετά από την απομάκρυνση της συσκευής, καθιστώντας πλέον τη μεταμόσχευση καρδιάς μη αναγκαία.²⁷ Οι εμφυτευόμενες αντλίες, επομένως, δεν αποτρέπουν απλά την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά κυρίως ανατρέπουν την προϊούσα πορεία της, επαναφέροντας τον καρδιακό μυ ανατομικά και λειτουργικά. Η κλινική εμπειρία αυτών των περιπτώσεων, αν και παραμένει ανεκδοτολογική,^{9,27} είναι επαρκής για να καταρρίψει το «μύθο του μη αναστρέψιμου» της καρδιακής ανεπάρκειας και να ωθήσει, ερευνητικά, στη διαλεύκανση των βασικών μοριακών μηχανισμών της διεργασίας αναστροφής της νόσου²⁸ (εικ. 6).

3.1. Στοιχεία μοριακής παθοφυσιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας

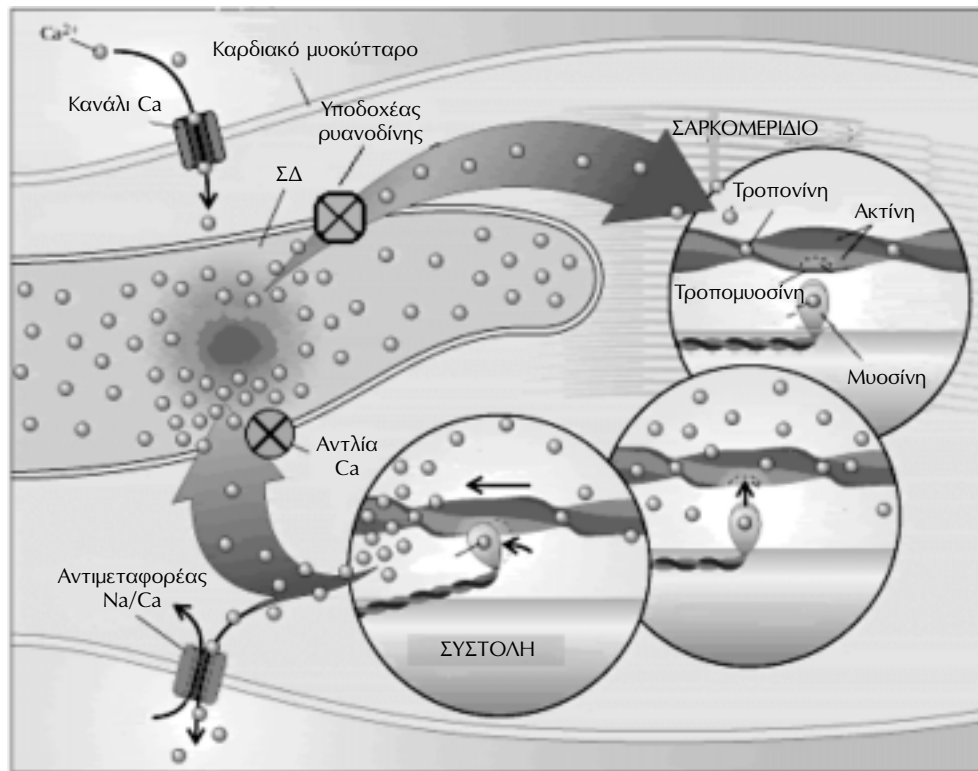
Η καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα ανατομικών, φυσιολογικών και κλινικών δυσλειτουργιών. Οι δομικές αλλαγές και οι μεταβολές της βιολογίας του καρδιακού μυοκυττάρου στοιχειοθετούν την *καρδιακή αναδιαμόρφωση* (cardiac remodeling).²⁹

Η έννοια της αναδιαμόρφωσης είναι πολυσύνθετη και αφορά κυρίως στην αριστερή κοιλία. Επιγραμματικά, θα μπορούσαν να αναφερθούν τα εξής στοιχεία. Οι καρδιακές κοιλότητες παρουσιάζονται υπερτροφικές και διατεταμένες και το σχήμα της αριστερής κοιλίας από ελλειπτικό τείνει να γίνει σφαιρικό.^{27,29} Αυξάνεται η εναπόθεση κολλαγόνου, με αποτέλεσμα διάμεση ίνωση²⁹ (εικ. 6). Τα καρδιακά μυοκύτταρα υπερτρέφονται και επιταχύνεται ο ρυθμός απόπτωσής τους. Σχετικά, έχει αναφερθεί καταστολή της έκφρασης αντι-αποπτωτικών γονιδίων, όπως το *Bcl-2*.³⁰ Μειώνεται η έκφραση συσταλτικών πρωτεϊνών και ιδιαίτερα των βαριών αλυσίδων της μυοσίνης, και ιοντικών αντλιών, με σημαντικότερη τη σαρκοπλασματική Ca^{++} -ΑΤΡάση και ειδικά τον υπότυπο 2a (SERCA 2a)^{29,30} (εικ. 7). Αλλάζει το γενετικό προφίλ του μυοκυττάρου, δεδομένου ότι εκφράζονται οι εμβρυϊκές ισομορφές των συσταλτικών πρωτεϊνών²⁷ και επανεκφράζονται γονίδια, τα οποία μετά τη γέννηση, φυσιολογικά, «σιωπούν», δηλαδή παύουν να μεταγράφονται και να μεταφράζονται. Τα «σιωπηλά» γονίδια αφορούν κυρίως σε αυξητικούς παράγοντες,

πρωτο-ογκογονίδια και μεταγραφικούς παράγοντες.²⁶ Την καρδιακή αναδιαμόρφωση επάγουν και συντηρούν η τοπική αιμοδυναμική υπερφόρτιση και η περιφερική νευροορμονική ενεργοποίηση. Η αιμοδυναμική υπερφόρτιση υποβάλλει τα κύτταρα του μυοκαρδίου σε μηχανικό stress, το οποίο είναι πιθανό να επάγει άμεσα την κυτταρική αύξηση.²⁷ Είναι γνωστή και ευρέως αποδεκτή η ύπαρξη μονοπατιών μηχανικής σηματοδότησης και η ευαισθησία του προτύπου ανάπτυξης πολλών ιστών σε αλλαγές της μηχανικής πίεσης.³¹ Σε ό,τι αφορά τους νευροχυμικούς παράγοντες, η πλήρης ή μερική αδυναμία της καρδιάς να λειτουργήσει ως αντλία ενεργοποιεί αντιρροπιστικά συστήματα, με στόχο τη διατήρηση επαρκούς ιστικής αιμάτωσης.³² Οι κυριότεροι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί, οι οποίοι αναγράφονται στον πίνακα 5, ασκούν «τοξική» δράση στα μυοκαρδιακά κύτταρα, επάγοντας και συντηρώντας την υπερτροφία. Συγχρόνως, απελευθερώνονται αυξητικοί παράγοντες (TGF- β , αυξητική ορμόνη) και φλεγμονώδεις μεσολαβητές (TNF), οι οποίοι συνδέονται αιτιολογικά με τη μυοκυτταρική υπερτροφία και τη συσταλτική δυσλειτουργία.²⁷



Εικόνα 6. Σχηματική παράσταση της καρδιακής αναδιαμόρφωσης, που υφίσταται το μυοκάρδιο στη φάση της καρδιακής ανεπάρκειας, και της ανάστροφης αναδιαμόρφωσης, που μπορεί να συμβεί όταν το ανεπαρκές μυοκάρδιο υποστηρίζεται μηχανικά. Υποσημαίνεται η διάμεση ίνωση, αποτέλεσμα αυξημένης εναπόθεσης κολλαγόνου, η μυοκυτταρική υπερτροφία και η απόπτωση, που συμβαίνουν στην καρδιακή ανεπάρκεια και υποστρέφουν μετά από παρατεταμένη μηχανική υποστήριξη, κατά τη διάρκεια της οποίας λαμβάνει χώρα η ανάστροφη αναδιαμόρφωση.



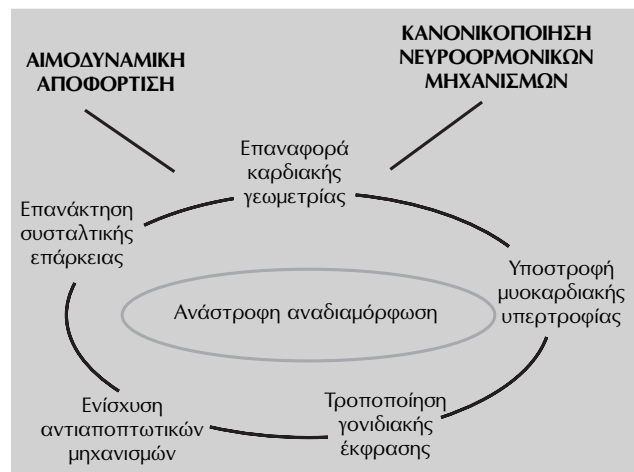
Εικόνα 7. Διαγραμματική παράσταση, σε κυτταρικό επίπεδο, της αλληλεπίδρασης ακτίνης-μυοσίνης. Αρχικά, κατά τη φάση της συστολής, ασβέστιο εισέρχεται, από ειδικά κανάλια της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, στο κυτταρόπλασμα. Ακολουθεί η απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο μέσω του υποδοχέα της ρυανοδίνης. Κατά τη χάλαση, το ασβέστιο επαναπρολαμβάνεται κυρίως από τη σαρκοπλασματική αντλία ασβεστίου (SERCA 2a) και σε μικρότερο βαθμό από τον αντιμεταφορέα Na/Ca. ΣΔ=Σαρκοπλασματικό δίκτυο.

Πίνακας 5. Αντιρροπιστικοί νευροορμονικοί μηχανισμοί στην καρδιακή ανεπάρκεια.

- Ενεργοποίηση συμπαθητικού νευρικού συστήματος
- Ενεργοποίηση άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης
- Απελευθέρωση αγγειοδραστικών μορίων
 - Ενδοθηλίνη
 - Μονοξειδίο του αζώτου
 - Προσταγλανδίνες
 - Νατριουρητικά πεπτίδια

3.2. Μηχανική υποστήριξη και ανάστροφη αναδιαμόρφωση

Εξίσου σύνθετη και πολυπαραγοντική είναι και η *ανάστροφη αναδιαμόρφωση* (reverse remodeling), μετά από παρατεταμένη μηχανική υποστήριξη (εικ. 8). Η αναστροφη αναδιαμόρφωση οριοθετεί ένα σύνολο δομικών, λειτουργικών και μοριακών αλλαγών του μυοκαρδιακού κυττάρου.³² Η αιμοδυναμική αποφόρτιση που επιφέρει η μηχανική υποστήριξη αναδεικνύει ένα υποθετικό δυναμικό του καρδιακού μυός για ανάνηψη.³⁰ Ανα-



Εικόνα 8. Διαγραμματική παράσταση του συνόλου των αλλαγών που λαμβάνουν χώρα κατά τη διεργασία της αναστροφής αναδιαμόρφωσης.

πόφευκτα, εγείρονται εύλογα ερωτήματα σχετικά με το βαθμό στον οποίο μπορούν να αναστραφούν οι παθολογικές διαδικασίες της καρδιακής αναδιαμόρφωσης. Η ακριβής αλληλουχία των γεγονότων που λαμβάνουν χώρα δεν είναι γνωστή. Αναλυτικά, τα στοιχεία

που συνθέτουν τη μοριακή προσαρμογή της καρδιάς στην αιμοδυναμική αποφόρτιση είναι τα ακόλουθα:

3.2.1. Καρδιακή γεωμετρία. Οι αλλαγές στην αρχιτεκτονική της καρδιακής σιλουέτας επισυμβαίνουν συγχρόνως σε οργανικό και κυτταρικό επίπεδο. Σε ό,τι αφορά το πρώτο, παρατηρήθηκε μείωση του μεγέθους της αριστερής κοιλίας^{32,33} και σημαντική μείωση της μάζας της αριστερής κοιλίας από 347 ± 63 g σε 193 ± 23 g.²⁸ Οι μακροσκοπικές ανατομικές αλλαγές αντικατοπτρίζουν τις μεταβολές σε κυτταρικό επίπεδο. Ο κυτταρικός όγκος μειώθηκε κατά 28% και το μήκος κατά 20%, ενώ παράλληλα σημειώθηκε μείωση του εύρους κατανομής του μήκους των μυοκαρδιακών κυττάρων. Ενδεικτικά, αναφέρεται ότι, σύμφωνα με την ερευνητική εργασία των Zafeiridis et al,²⁸ σε καρδιακή ανεπάρκεια μόνο 20% των κυττάρων έχουν μήκος μικρότερο των 150 μm, ενώ η αντίστοιχη τιμή μετά τη μηχανική υποστήριξη πλησιάζει το 40%. Το σχήμα των μυοκυττάρων και των κοιλοτήτων καθορίζει τις μηχανικές ιδιότητες του καρδιακού μυός. Κατ' επέκταση, η υποστρόφη της μυοκυτταρικής υπερτροφίας και η επαναφορά της καρδιακής αρχιτεκτονικής συναρτώνται άμεσα με την ικανότητα της καρδιάς να λειτουργήσει επαρκώς ως αντλία.^{28,34}

3.2.2. Συσταλτική ικανότητα. Πριν από την εμφύτευση των συσκευών μηχανικής υποστήριξης παρατηρείται συσταλτική δυσλειτουργία, η οποία έχει συνδεθεί με αλλαγές στην ανακύκλωση του ασβεστίου, δηλαδή μείωση της έκφρασης της SERCA 2a και αύξηση της έκφρασης του αντιμεταφορέα νατρίου/ασβεστίου.³⁰ Μετά τη μηχανική υποστήριξη, καταγράφεται αύξηση των επιπέδων της SERCA 2a.^{32,33,35,36} Η σαρκοπλασματική αντλία ασβεστίου είναι πολύ σημαντική για την ομοίωση του ασβεστίου και για τη σύζευξη διέγερσης-συστολής. Η υπερέκφραση της SERCA 2a σε πειραματόζωα *in vivo* συνεπάγεται βελτίωση των συσταλτικών παραμέτρων, ενώ σε ανθρώπινα μυοκαρδιακά κύτταρα μεταφράζεται σε φυσιολογικοποίηση των χαρακτηριστικών του ρεύματος ασβεστίου, με αποτέλεσμα την αύξηση της δύναμης συστολής και των ταχυτήτων συστολής και διαστολής.³⁷ Οι Heerd et al³⁶ παρατήρησαν επαγωγή τριών ιοντικών διαύλων: της SERCA 2a, του αντιμεταφορέα νατρίου/ασβεστίου και του υποδοχέα της ρυανιδίνης. Στην παραπάνω μελέτη, υπήρχε αύξηση των επιπέδων του mRNA και των τριών γονιδίων, αλλά μόνο τα επίπεδα της πρωτεΐνης SERCA 2a αυξήθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Η λειτουργική σημασία της αύξησης των επιπέδων της αντλίας SERCA 2a επιβεβαιώθηκε από την αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου από τη μεμβράνη του σαρκοπλασματικού δικτύου.

3.2.3. Απόπτωση. Πριν από τη μηχανική υποστήριξη, ο μυοκυτταρικός φαινότυπος είναι επιρρεπής στην απόπτωση, δεδομένου ότι μειώνεται η έκφραση των αντι-αποπτωτικών γονιδίων *Bcl-2*, *Bcl-x_L*, *FasExo6Del* και *Bak* σε σχέση με τα φυσιολογικά μυοκαρδιακά κύτταρα. Τα μυοκύτταρα υπόκεινται με αυξημένο ρυθμό στη διαδικασία του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο αποπτωτικός κατακερματισμός του DNA.^{29,30} Μετά την εμφύτευση της συσκευής παρατηρήθηκε αύξηση του mRNA του γονιδίου *Bcl-x_L*, σε τέτοιο βαθμό που η μεταγραφή του γονιδίου έφθασε τη μέση τιμή των δοτών καρδιακού μοσχεύματος μετά από περίπου 130 ημέρες μηχανικής υποστήριξης.³⁰ Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην έκφραση των *Bcl-2* και *Bak*, ενώ ο κατακερματισμός του DNA μειώθηκε σημαντικά.³⁰

3.2.4. Γενετική ταυτότητα. Η αιμοδυναμική αποφόρτιση φαίνεται να έχει παρόμοια επίδραση στη γονιδιακή ταυτότητα του μυοκαρδιακού κυττάρου με την υπερφόρτιση. Επάγει την έκφραση του εμβρυϊκού γενετικού προγράμματος και την επανέκφραση «σιωπηλών» γονιδίων. Οι πλέον σημαντικές αλλαγές είναι η αύξηση της έκφρασης των β-βαριών αλυσίδων της μυοσίνης (β-MHC), δηλαδή της εμβρυϊκής ισομορφής της συγκεκριμένης συσταλτικής πρωτεΐνης, του αυξητικού παράγοντα TGF-β και του πρωτο-ογκογονιδίου *c-fos*. Πιθανολογείται ότι η μεταγραφική ενεργοποίηση αποτελεί τη μοριακή βάση για τη λειτουργική βελτίωση του μυοκαρδίου. Η μηχανική υποστήριξη, παρότι δεν φαίνεται να αναστρέφει το γονιδιακό προφίλ, ίσως εγκαθιστά και πάλι ένα προσαρμοστικό μοτίβο και δημιουργεί μια νέα κατάσταση ισορροπίας.^{26,33}

Ο ακριβής μηχανισμός της ανάστροφης αναδιαμόρφωσης παραμένει, κατά πολύ, άγνωστος. Οι περισσότερες έρευνες συγκλίνουν στο ότι πρόκειται για συνδυασμό της αιμοδυναμικής αποφόρτισης, που επιτελείται μέσω της μηχανικής υποστήριξης, και της ελαττωμένης έκθεσης του μυοκαρδίου στους αντιρροπιστικούς νευροορμονικούς παράγοντες.²⁸ Η μηχανική υποστήριξη δημιουργεί κατάσταση χαμηλού μηχανικού stress, ελαττώνοντας την τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας και το μηχανικό της έργο.³² Συγκριτική μελέτη της επίδρασης των εμφυτευόμενων αντλιών στα ανατομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά των δεξιών και αριστερών κοιλοτήτων κατέδειξε ότι οι ευεργετικές επιδράσεις της παρατεταμένης μηχανικής υποστήριξης αφορούν κατά μείζονα λόγο στην αριστερή κοιλία, ενώ οι αλλαγές που παρατηρούνται στη δεξιά κοιλία δεν είναι στατιστικά σημαντικές.³² Αν πρωταρχικός παράγοντας της ανάστρο-

φης αναδιαμόρφωσης ήταν η φυσιολογικοποίηση των νευροορμονικών μηχανισμών, δεν θα υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο καρδιακών διαμερισμάτων. Η επαρκής ιστική αιμάτωση αίρει την έκθεση του μυοκαρδίου στο επιβλαβές βιοχημικό περιβάλλον των αγγειοδραστικών παραγόντων και φλεγμονωδών μεσολαβητών (πίν. 5). Παρατηρείται εντυπωσιακή μείωση των επιπέδων πολλών νευροχυμικών ουσιών στο πλάσμα. Ενδεικτικά, αναφέρεται η μείωση της αγγειοτασίνης II (από 237 U/L σε 14 U/L) και της επινεφρίνης (από 6800 pg/mL σε 46 pg/mL).²⁷ Η ομαλοποίηση του βιοχημικού περιβάλλοντος έχει ιδιαίτερη σημασία, δεδομένου ότι παύει να συντηρείται ο φαύλος κύκλος της υπερτροφίας, της απόπτωσης και των λειτουργικών διαταραχών που επιφέρουν οι αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις.^{27,28,32}

Η μοριακή βιολογία της ανάστροφης αναδιαμόρφωσης καθιστά εμφανή τη φαινοτυπική «πλαστικότητα», την οποία μπορούν να επιδείξουν τα μυοκαρδιακά κύτταρα υπό την επίδραση των κατάλληλων μηχανικών και χυμικών ερεθισμάτων. Η χαρτογράφηση των μονοπατιών που συνδέονται με το μοντέλο της ανάστροφης αναδιαμόρφωσης, το οποίο περιγράφηκε, ενδέχεται στο

μέλλον να βοηθήσει σε άλλες θεραπευτικές στρατηγικές για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως η μεταμόσχευση μυοκαρδιακών κυττάρων, η γονιδιακή θεραπεία και η επιλεκτική φαρμακευτική στόχευση μεταγωγικών μονοπατιών.

Συμπερασματικά, τα τελευταία χρόνια έχει συντελεστεί σημαντική πρόοδος σε ό,τι αφορά τη μηχανική υποστήριξη της καρδιάς. Η σταδιακή βελτίωση των τεχνικών χαρακτηριστικών των συσκευών, τόσο των εμφυτευόμενων αντλιών, όσο και της τεχνητής καρδιάς, συμβάλλει στη γενίκευση και απλοποίηση της χρήσης τους σε κλινικό επίπεδο. Απαιτούνται, ωστόσο, συστηματική έρευνα και περαιτέρω κλινικές εφαρμογές, προκειμένου η «μηχανική θεραπεία» της καρδιακής ανεπάρκειας τελικού σταδίου να είναι αποτελεσματική και συγχρόνως ασφαλής. Μελλοντικά, είναι πιθανή η εφαρμογή εναλλακτικών θεραπευτικών μεθόδων, μηχανικών και γονιδιακών, που όχι απλά ανατρέπουν την προϊούσα πορεία της νόσου, αλλά κυρίως αναστρέφουν τις γεωμετρικές και λειτουργικές ανωμαλίες του ανεπαρκούς μυοκαρδίου.

ABSTRACT

Mechanical circulatory support: A clinical and molecular approach

A. PSILOPANAGIOTI,¹ P. MALLIARIS,¹ I. PAPAGEORGIOU,¹ P. ALEXOPOULOS,¹
A.G. PAPAVALASSILIOU,² D. DOUGENIS¹

¹Department of Cardiothoracic Surgery,

²Department of Biochemistry, University School of Medicine, Rion, Patras, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2004, 21(1):13-25

The increasing prevalence and poor prognosis of end-stage heart failure in combination with the restricted availability of donor organs necessitate the development of alternative therapeutic strategies. During the past few years, mechanical circulatory support has been widely accepted as alternative treatment for patients with severe cardiac failure. A wide range of devices are available in clinical practice, offering various levels of cardiac support, including the total artificial heart and left ventricular assist devices. Mechanical blood pumps are currently being used as a “bridge to transplantation”, as a “bridge to recovery” and for permanent support of the failing myocardium. Recent studies suggest that long-term support with a left ventricular assist device might lead to normalization of myocardial structure and function, at the cellular level, and reverse the deteriorating natural course of heart failure. In molecular terms, this process has been defined as reverse remodeling. The exact mechanism underlying this recovery is unknown. Although the future direction of mechanical circulatory support has not been clearly specified, further research will pave the way for the establishment of novel therapeutic options which not only prevent the progression of cardiac failure but also reverse the heart failure phenotype.

Key words: Heart failure, Mechanical circulatory support, Remodeling, Total artificial heart, Ventricular assist devices

Βιβλιογραφία

- GIBBON JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954, 37:171
- GALLOIS CJJ. Experiences on the principle of life. Philadelphia, Charles C Thomas, 1813. Translation of Le Gallois CJJ: *Experience sur la principe de la vie*. Paris, 1812
- DeBAKEY ME, LIOTTA D, HALL CW. Left heart bypass using an implantable blood pump. Proceedings of a conference sponsored by The Committee on Trauma, 1964. Washington DC. National Academy of Science, National Research Council, 1966:223
- DeBAKEY ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *Am J Cardiol* 1971, 27:3–11
- COOLEY DA, LIOTTA D, HALLMAN GL, BLOODWELL RD, LEACHMAN RD, MILAM JD. Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. *Am J Cardiol* 1969, 24:723–730
- NORMAN JC, BROOK MI, COOLEY DA, KLIMA T, KAHAN BD, FRAZIER OH ET AL. Total support of the circulation of a patient with post-cardiotomy stone-heart syndrome by a partial artificial heart (ALVAD) for 5 days followed by heart and kidney transplantation. *Lancet* 1978, 8074:1125–1127
- COOLEY DA, AKUTSU T, NORMAN JC. Total artificial heart in two-staged cardiac transplantation. *Cardiovascular Diseases*, Bulletin of the Texas Heart Institute, 1981, 8:305
- PORTNER PM, OYER PE, MCGREGOR CG. First human use of an electrically powered implantable ventricular assist system (abstract). *Artif Organs* 1985, 9:36
- GOLDSTEIN D, OZ M, ROSE E. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med* 1998, 339:1522–1533
- NOON G, MORLEY D, IRWIN S, ABDELSAYED S, BENKOWSKI R, LYNCH B. Clinical experience with the MicroMed DeBakey ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 2001, 71:S133–S138
- WESTABY S, FRAZIER OH, BEYERSDORF F, SAITO S, SIEGENTHALER M, PIGOTT D ET AL. The Jarvik 2000 Heart. Clinical validation of the intraventricular position. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002, 22:228–232
- WESTABY S, FRAZIER OH, PIGOTT D, SAITO S, JARVIK R. Implant technique for the Jarvik 2000 Heart. *Ann Thorac Surg* 2002, 73:1337–1340
- SIEGENTHALER M, MARTIN J, FRAZIER OH, BEYERSDORF F. Implantation of the permanent Jarvik-2000 left-ventricular-assist-device: surgical technique. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002, 21:546–548
- SUN B, CATANESE K, SPANIER T, FLANNERY M, GARDOCKI M, MARCUS L ET AL. 100 long-term implantable left ventricular assist devices: The Columbia Presbyterian Interim Experience. *Ann Thorac Surg* 1999, 68:688–694
- LEY SJ, HILL JD. Thoratec ventricular assist device. In: Quaal SJ (ed) *Cardiac mechanical assistance beyond balloon pumping*. CV Mosby, St Louis, 1993:67
- LOISANCE D, COOPER GJ, DELEUZE PH, CASTANIE JB, MAZZUCOTELLI JP, ABE Y ET AL. Bridge to transplantation with the wearable Novacor left ventricular assist system: operative technique. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995, 9:95–98
- HOLMAN W, MURRAH C, FERGUSON E, BOURGE R, MCGIFFIN D, KIRKLIN J. Infections during extended circulatory support: University of Alabama at Birmingham experience 1989 to 1994. *Ann Thorac Surg* 1996, 6:366–371
- GAGNON D, PETTY M, LAPHOR JR. HeartMate family of left ventricular assist systems. *Perfusion* 2000, 15:345–354
- COOLEY DA, FRAZIER OH. The past 50 years of cardiovascular surgery. *Circulation* 2000, 102:IV87–IV93
- ARABIA FA, COPELAND JG, PAVIE A, SMITH RG. Implantation technique for the CardioWest total artificial heart. *Ann Thorac Surg* 1999, 68:698–704
- COPELAND JG, ARABIA FA, SMITH RG, SETHI GK, NOLAN PE, BANCHY ME. Arizona experience with CardioWest total artificial heart bridge to transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999, 68:756–760
- PUERS R, VANDEVOORDE G. Recent progress on transcatheter energy transfer for total artificial heart systems. *Artif Organs* 2001, 25:400–405
- ZAREBA KM. The artificial heart: past, present, and future. *Med Sci Monit* 2002, 8:RA72–RA77
- ARABIA FA, COPELAND JG, SMITH RG, BANCHY ME, SETHI GK, FOY B ET AL. Infections with the CardioWest total artificial heart. *ASAIO J* 1998, 44:M336–M339
- STILLER B, DAHNERT I, BERGER F, WENG Y, LOEBE M, ALEXI-MESKHISHVILI V ET AL. Artificial heart in terminal stage of dilated cardiomyopathy in childhood. *Z Kardiol* 2000, 89:1039–1045
- DEPRE C, DAVIES P, TAEGTMEYER H. Transcriptional adaptation of the heart to mechanical unloading. *Am J Cardiol* 1999, 83:58H–63H
- YOUNG J. Healing the heart with ventricular assist device therapy: mechanisms of cardiac recovery. *Ann Thorac Surg* 2001, 71:S210–S219
- ZAFEIRIDIS A, JEEVANANDAM V, HOUSER S, MARGULIES K. Regression of cellular hypertrophy after left ventricular assist device support. *Circulation* 1998, 98:656–662
- MANN D. Mechanisms and models in heart failure. *Circulation* 1999, 100:999–1008
- BARTLING B, MILTING H, SCHUMANN H, DARMER D, ARUSOGLU L, KOERNER MM ET AL. Myocardial gene expression of regulators of myocyte apoptosis and myocyte calcium homeostasis during hemodynamic unloading by ventricular assist devices in patients with end-stage heart failure. *Circulation* 1999, 100(Suppl II):II216–II223
- PEVERALI F, BASDRA E, PAPAVALASSIOU A. Stretch-mediated activation of selective MAPK subtypes and potentiation of AP-1 binding in human osteoblastic cells. *Mol Med* 2001, 7:68–78
- BARBONE A, HOLMES J, HEERDT P, THE A, NAKA Y, JOSHI N ET AL. Comparison of right and left ventricular responses to left ventricular assist device support in patients with severe heart failure. *Circulation* 2001, 104:670–675
- MADIGAN J, BARBONE A, CHOUDHRI A, MORALES D, CAI B, OZ M ET AL. Time course of reverse remodeling of the left ventricle during support with a left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001, 121:902–908

34. BARBONE A, OZ M, BURKHOFF D, HOLMES J. Normalized diastolic properties after left ventricular assist result from reverse remodeling of chamber geometry. *Circulation* 2001, 104(Suppl 1):I229–I232
35. DEL MONTE F, WILLIAMS E, LEBECHE D, SCHMIDT U, ROSENZWEIG A, GWATHMEY J ET AL. Improvement in survival and cardiac metabolism after gene transfer of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in a rat model of heart failure. *Circulation* 2001, 104:1424–1429
36. HEERDT P, HOLMES J, CAI B, BARBONE A, MADIGAN J, REIKEN S ET AL. Chronic unloading by left ventricular assist device reverses contractile dysfunction and alters gene expression in end-stage heart failure. *Circulation* 2000, 102:2713–2719
37. DEL MONTE F, HARDING S, SCHMIDT U, MATSUI T, KANG ZB, DEC W ET AL. Restoration of contractile function in isolated cardiomyocytes from failing human hearts by gene transfer of SERCA 2a. *Circulation* 1999, 100:2308–2311

Corresponding address:

D. Dougenis, Department of Cardiothoracic Surgery, University School of Medicine, Patras, GR-265 00 Patras, Greece
e-mail: ddougen@med.upatras.gr

.....