

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Εξελίξεις στην ενδοαορτική αντϊώθηση Ο ρόλος των *in vitro* πειραματικών μοντέλων

Οι συσκευές ενδοαορτικής αντλίας εισήχθησαν στην κλινική πράξη για την αιμοδυναμική υποστήριξη ασθενών τη δεκαετία του 1960. Η λειτουργία τους στηρίζεται στην αρχή της αντϊώθησης. Τα συστήματα ενδοαορτικής αντλίας χρησιμοποιούνται κυρίως επί καρδιογενούς καταπληξίας σε έδαφος οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, επί αιμοδυναμικής αστάθειας, καθώς και υποβοηθητικά σε υψηλού κινδύνου ασθενείς που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Οι εν λόγω συσκευές έχουν σημαντικά θεωρητικά παθοφυσιολογικά οφέλη, με κυριότερο την αύξηση της διαστολικής αορτικής πίεσης με συνέπεια την αύξηση της πίεσης αιμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών. Παράλληλα, επιτυγχάνεται μείωση της τελοδιαστολικής αορτικής πίεσης με αποτέλεσμα την ελάττωση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας, ενώ μειώνεται ταυτόχρονα και η συστολική αορτική πίεση με αποτέλεσμα την ελάττωση του συστολικού έργου της αριστερής κοιλίας. Οι *in vitro* μελέτες έχουν συμβάλει καθοριστικά στη διερεύνηση και την επιβεβαίωση των ευεργετικών αιμοδυναμικών χαρακτηριστικών των συστημάτων ενδοαορτικής αντϊώθησης, καθώς και στη βελτιστοποίηση της λειτουργίας τους. Στις *in vitro* μελέτες του κυκλοφορικού συστήματος δημιουργούνται εργαστηριακά πρότυπα (μοντέλα) αυτού, γνωστά ως "mock circulation systems" (MCS). Τα συστήματα MCS μπορεί να αποτελούν απλές διατάξεις μη παλμικής ροής ή να μιμούνται τη φυσική αιμοδυναμική συμπεριφορά του ανθρώπινου κυκλοφορικού συστήματος ενσωματώνοντας ειδικά χαρακτηριστικά αυτής (π.χ. αρτηριακή ενδοτικότητα), ενώ άλλες περιλαμβάνουν επί πλέον την προσομοίωση και της πνευμονικής κυκλοφορίας. Ο ακριβής σχεδιασμός ενός τέτοιου συστήματος εξαρτάται από τα εκάστοτε ερευνητικά ερωτήματα. Στο παρόν άρθρο ανασκόπησης περιγράφονται οι κύριες εξελίξεις που έχουν προκύψει από *in vitro* μελέτες σχετικά με τη λειτουργία και την απόδοση των συσκευών ενδοαορτικής αντλίας αντϊώθησης.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα συστήματα ενδοαορτικής αντλίας με μπαλόνι (intra-aortic balloon pump, IABP) εισήχθησαν στην κλινική πράξη στις αρχές της δεκαετίας του 1960 και βασίζονται στην αρχή της ενδοαρτηριακής αντϊώθησης (intra-arterial counterpulsation) για την υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος. Σήμερα, τα εν λόγω συστήματα χρησιμοποιούνται συχνά (α) επί καρδιογενούς καταπληξίας σε έδαφος οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, (β) επί εμμένουσας ή υποτροπιάζουσας αιμοδυναμικής αστάθειας, με ενδείξεις μυοκαρδιακής ισχαιμίας πριν ή μετά από στεφανιαίο καθετηριασμό και επί μηχανικών επιπλοκών εμφράγματος του μυοκαρδίου και (γ) ως υποβοήθηση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη και παρουσιάζουν σημεία μυοκαρδιακής ισχαιμίας.¹ Σημειώνεται ότι η

τεκμηρίωση οφέλους επιβίωσης από τη χρήση IABP μέσω τυχαιοποιημένων προοπτικών κλινικών μελετών αποτελεί αντικείμενο συζήτησης.¹⁻³ Παρ' όλα αυτά, η χρήση της IABP συνδέεται θεωρητικά με σημαντικό παθοφυσιολογικό όφελος, το οποίο έχει τεκμηριωθεί από αρκετές *in vitro* μελέτες.

Η χρήση *in vitro* μοντέλων (προτύπων) για τη μελέτη της ανθρώπινης κυκλοφορίας και των αιμοδυναμικών παραμέτρων είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη. Τα εργαστηριακά πρότυπα του κυκλοφορικού συστήματος είναι γνωστά στη λατινική ορολογία ως "mock circulation systems" (MCS). Η χρήση συστημάτων MCS είναι, επίσης, ιδιαίτερα σημαντική για τη μελέτη της ενδοαρτηριακής αντϊώθησης. Ο λατινικός όρος "*in vitro*" κατά λέξη σημαίνει «εντός υάλου» και αφορά σε μελέτες εντός δοκιμαστικού σωλήνα. Αντίθετα, ο όρος "*in vivo*" αναφέρεται σε μελέτες που διεξάγονται σε

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2015, 32(4):433-440
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2015, 32(4):433-440

Δ.Α. Βραχάτης,
Θ.Γ. Παπαιωάννου,
Μ. Βαβουρανάκης,
Δ. Τούσουλης

Μονάδα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας,
Α΄ Καρδιολογική Κλινική και Ομώνυμο
(Α΄ Καρδιολογικό-Αιμοδυναμικό)
Εργαστήριο, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό
Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Αθήνα

Advances in intra-arterial
counterpulsation: The role
of *in vitro* studies

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ενδοαρτηριακή αντϊώθηση
Ενδοαορτική αντλία
Πειραματικές μελέτες
Συσκευές υποβοήθησης
αριστερής κοιλίας

Υποβλήθηκε 12.12.2014
Εγκρίθηκε 21.12.2014

ζώντες οργανισμούς (ανθρώπους ή πειραματόζωα). Οι *in vitro* μελέτες επιτρέπουν στους ερευνητές την απομόνωση συγκεκριμένων βιολογικών παραγόντων και τη μελέτη τους, χωρίς την παρουσία των αλληλεπιδράσεων που θα υπήρχαν εντός του οργανισμού. Επιπρόσθετα, οι *in vitro* μελέτες πλεονεκτούν έναντι των *in vivo* μελετών όσον αφορά στην ασφάλειά τους, την επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων, την ευελιξία στο σχεδιασμό, τα ζητήματα ηθικής και δεοντολογίας και, τέλος, το κόστος.

Τα *in vitro* συστήματα προσομοίωσης του κυκλοφορικού συστήματος χρησιμοποιούνται ευρέως για τη διερεύνηση της απόδοσης/αποτελεσματικότητας, της βιωσιμότητας, της ασφάλειας και της αντοχής τεχνητών οργάνων, όπως π.χ. οι αντλίες που χρησιμοποιούνται για τη μηχανική υποστήριξη της ανθρώπινης κυκλοφορίας. Ένα από τα πλέον μελετημένα και διαδεδομένα συστήματα αντλιών για την προσωρινή υποστήριξη μιας ανεπαρκούς καρδιάς είναι η ενδοαορτική αντλία μπαλονιού (αεροθαλάμου). Η λειτουργία της IABP βασίζεται στην αρχή της αντλώθησης. Η σύλληψη και η ανάπτυξη συστημάτων ενδοαορτικής αντλώθησης με μπαλόνι προήλθε από *in vitro* πειράματα. Για πρώτη φορά το 1961 οι Μουλορούλιος et al διερεύνησαν την τεχνική της αντλώθησης τόσο σε πειραματόζωα (κύνες) όσο και σε ένα *in vitro* μοντέλο, το οποίο απεικονίζεται σχηματικά στην εικόνα 1.⁴

Ακολούθησαν αρκετοί ερευνητές, οι οποίοι δημιούργησαν *in vitro* συστήματα προσομοίωσης των χαρακτηριστικών της κυκλοφορίας του αίματος υπό διαφορετικές

παθοφυσιολογικές καταστάσεις με σκοπό να διερευνήσουν την άμεση αιμοδυναμική απόδοση της IABP, να βελτιώσουν τη σχεδίαση και τα χαρακτηριστικά λειτουργίας της και, τελικά, να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητά της.

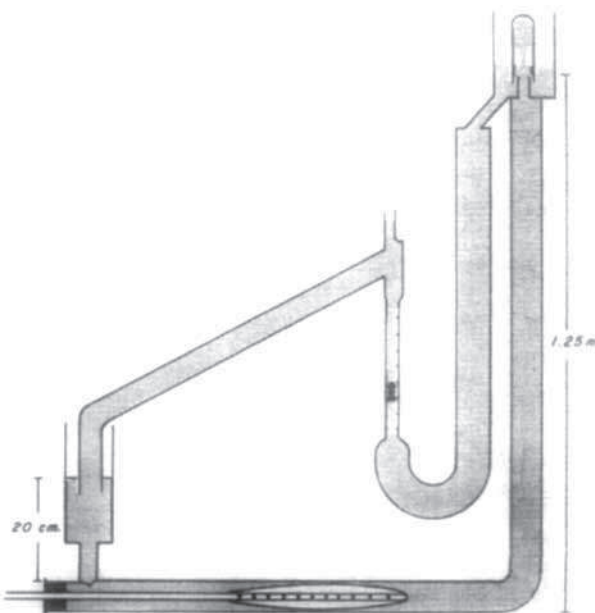
Στο παρόν άρθρο περιγράφονται οι κύριες εξελίξεις που έχουν προκύψει από *in vitro* μελέτες σχετικά με τη λειτουργία και την απόδοση της ενδοαορτικής αντλίας.

2. IN VITRO ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ – ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Τα μοντέλα κυκλοφορικού συστήματος (MCS) αποτελούν μια αποδεκτή μέθοδο για την *in vitro* αξιολόγηση της απόδοσης και της βιωσιμότητας των τεχνητών αντλιών αίματος, των καρδιακών βαλβίδων, των αγγειακών μοσχευμάτων, των ενδοπροθέσεων (stents), της τεχνητής καρδιάς και των άλλων τεχνητών οργάνων που χρησιμοποιούνται στο καρδιαγγειακό σύστημα. Μάλιστα, μετά τη δημοσίευση της σύστασης της κοινής ομάδας εργασίας της «Αμερικανικής Εταιρείας για τα τεχνητά εσωτερικά όργανα» και της «Εταιρείας Χειρουργών Θώρακος» σχετικά με τη μακροπρόθεσμη αξιοπιστία των MCS, η κλινική εφαρμογή των εν λόγω μοντέλων γνώρισε σημαντική ώθηση.⁵

Ο σχεδιασμός και τα βασικά χαρακτηριστικά των MCS στοχεύουν στην προσομοίωση των προσδοκώμενων συνθηκών (δηλαδή των αιμοδυναμικών, αγγειακών και καρδιακών ιδιοτήτων) που καθορίζονται εξ αρχής σε κάθε πείραμα. Οι προσομοιούμενες αυτές συνθήκες βασίζονται σε δεδομένα που προέρχονται από παθοφυσιολογικές παρατηρήσεις σε ανθρώπους. Μπορούν δε να τροποποιούνται επί πλέον βάσει του σχεδιασμού, της λειτουργίας και των τεχνικών χαρακτηριστικών της συσκευής ή του τεχνητού οργάνου που βρίσκεται υπό αξιολόγηση.

Υπάρχουν αρκετοί τύποι και διατάξεις μοντέλων MCS, που ποικίλλουν ανάλογα με τους εκάστοτε πειραματικούς στόχους. Τα συγκεκριμένα συστήματα μπορεί να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους όσον αφορά στην πολυπλοκότητά τους. Τα σύγχρονα MCS περιλαμβάνουν απλές διατάξεις, όπως για παράδειγμα κυκλώματα μη παλμικής (μόνιμης) ροής ή σύνθετα συστήματα που μιμούνται τη φυσική αιμοδυναμική του ανθρώπινου κυκλοφορικού συστήματος, ενσωματώνοντας χαρακτηριστικά όπως η ενδοτικότητα (compliance), η αντίσταση (resistance), η αδράνεια των υγρών (fluid inertia), η παλμικότητα της ροής κ.ά. Μερικές πειραματικές διατάξεις αφορούν μόνο στη συστηματική κυκλοφορία (χρησιμοποιούνται συχνά για τον έλεγχο συσκευών υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας και συσκευών IABP), ενώ άλλες περιλαμβάνουν επί πλέον την προσομοίωση και της πνευμονικής κυκλοφορίας.



Εικόνα 1. Σχεδιάγραμμα του πρώτου *in vitro* μοντέλου που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της λειτουργίας της IABP⁴ (αναπαράγεται με άδεια).

Μια απλή πειραματική διάταξη, όπως το μοντέλο εντοπισμένων στοιχείων τύπου Windkessel (lumped element Windkessel model), έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως και με επιτυχία για τη μελέτη της βασικής αιμοδυναμικής συμπεριφοράς συσκευών IABP. Πιο σύνθετες διατάξεις, όπως μοντέλα κατανεμημένων και ελεγχόμενων ιδιοτήτων μέσω μηχανισμών ανάδρασης ή υβριδικά μοντέλα, επιτυγχάνουν μια πιο ρεαλιστική προσομοίωση της ανθρώπινης κυκλοφορίας, συμπεριλαμβάνοντας, επίσης, την πνευμονική εκτός από τη συστηματική κυκλοφορία, καθώς και μηχανισμούς αυτορρύθμισης του κυκλοφορικού συστήματος.

Τα απλά συστήματα MCS αποτελούνται από ένα δοχείο ή μια δεξαμενή σταθερής πίεσης που εξασφαλίζει την παροχή συνεχούς ροής και από μια βαλβίδα αντίστασης, η οποία μεταβάλλει την κλίση πίεσης. Τα περισσότερο εξελιγμένα συστήματα MCS περιλαμβάνουν χαρακτηριστικά, όπως (α) η προσομοίωση και η δημιουργία χρονικά μεταβαλλόμενων κυμάτων πίεσης και ροής, τα οποία προσεγγίζουν με αρκετή ακρίβεια τα φυσιολογικά σφυγμικά κύματα, (β) η αδράνεια του ρέοντος υγρού, (γ) η κολπική συστολή, (δ) τα αρτηριακά δίκτυα της συστηματικής και της πνευμονικής κυκλοφορίας και (ε) η ύπαρξη μεσοκολπικών ελλειμμάτων, βαλβιδικών ανεπαρκειών και άλλα.

Ο σχεδιασμός κάθε MCS εξαρτάται από τους ακριβείς στόχους κάθε πειράματος. Όσον αφορά στην αξιολόγηση και τη μελέτη συσκευών IABP έχει προταθεί μια σειρά από διαφορετικά μοντέλα.^{6,7}

3. ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΚΑΙ ΑΠΟΔΟΣΗ ΣΥΣΚΕΥΩΝ IABP: *IN VITRO* ΜΕΛΕΤΕΣ

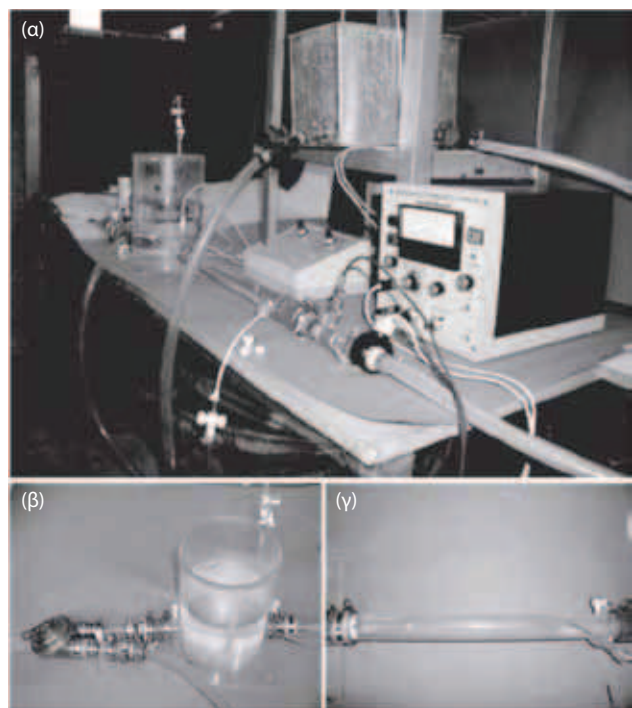
Διάφορες αιμοδυναμικές και καρδιαγγειακές παράμετροι οι οποίες επηρεάζουν τη συμπεριφορά και την απόδοση των συσκευών IABP έχουν μελετηθεί σε πειραματικό επίπεδο. Οι μελέτες αυτές προσέφεραν σημαντικές γνώσεις και συμπεράσματα σχετικά με τις ιδανικές συνθήκες και τις ρυθμίσεις της λειτουργίας της ενδοαορτικής αντλίας αντϊώθησης.

3.1. Η επίδραση της αρτηριακής ενδοτικότητας στη λειτουργία των IABP

Η αρτηριακή ενδοτικότητα (arterial compliance) είναι μια σημαντική εμβιο-μηχανική ιδιότητα του αρτηριακού δικτύου, με ιδιαίτερη παθοφυσιολογική σημασία.⁸⁻¹⁰ Η ενδοτικότητα καθορίζει τη δυνατότητα του αρτηριακού συστήματος να αποθηκεύει αίμα κατά τη διάρκεια ενός καρδιακού κύκλου χωρίς αυτό να προκαλεί επί πλέον αύξηση της πίεσης. Ειδικότερα, η ενδοτικότητα της αορτής είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που

καθορίζουν την κεντρική (αορτική) πίεση και το καρδιακό μεταφορτίο. Η μείωση της ενδοτικότητας περιορίζει την «απόσβεση» (damping) των κυμάτων πίεσης και ροής και οδηγεί στην αύξηση του φορτίου της αριστερής κοιλίας, με αντίστοιχες συνέπειες στη λειτουργία της. Επί πλέον, η μείωση της ενδοτικότητας προκαλεί αύξηση της ταχύτητας διάδοσης του κύματος πίεσης με συνέπεια την άφιξη (επιστροφή) των ανακλώμενων κυμάτων στην κεντρική αορτή νωρίτερα κατά τη διάρκεια της συστολής. Αυτό έχει ως συνέπεια την αύξηση της μέγιστης συστολικής πίεσης, καθώς και της διαφορικής πίεσης (πίεση παλμού). Αντίστοιχα, η χαμηλότερη διαστολική πίεση ενδέχεται να περιορίζει την παροχή αίματος στο στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο.

Χρησιμοποιώντας ένα πειραματικό *in vitro* μοντέλο της συστηματικής κυκλοφορίας, οι Pparaioannou et al^{11,12} έδειξαν ότι η αρτηριακή ενδοτικότητα αποτελεί καθοριστική φυσιολογική παράμετρο της αποδοτικότητας της ενδοαορτικής αντλίας, ανεξάρτητα από το επίπεδο πίεσης. Πιο συγκεκριμένα, κατασκεύασαν ένα υδραυλικό μοντέλο εντοπισμένων στοιχείων τύπου Windkessel (εικ. 2) για να αξιολογήσουν και να ποσοτικοποιήσουν την ανεξάρτητη επίδραση της αρτηριακής ενδοτικότητας στην απόδοση της IABP υπό διάφορες αιμοδυναμικές συνθήκες. Τα επί



Εικόνα 2. (α) Φωτογραφία ενός απλού υδραυλικού συστήματος εντοπισμένων στοιχείων τύπου Windkessel για την αξιολόγηση της IABP. (β) Συσκευή υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας σε σειρά με κλειστό δοχείο νερού-αέρα για την προσομοίωση της αορτικής ενδοτικότητας. (γ) Καθετήρας με μπαλόνι και τμήμα μετρήσεων⁹ (αναπαράγεται με άδεια).

μέρους στοιχεία του μοντέλου συνδέθηκαν κατά σειρά μέσω σχεδόν άκαμπτων σωληνώσεων. Η προσομοίωση της αρτηριακής ενδοτικότητας πραγματοποιήθηκε μέσω ενός κλειστού, τύπου Windkessel, κυλινδρικού δοχείου, το οποίο ήταν κατασκευασμένο από plexiglass και στο οποίο ήταν δυνατή η ρύθμιση του περιεχόμενου όγκου αέρα. Η αύξηση της μέσης πίεσης του κυκλώματος επιτυγχανόταν μέσω της ανύψωσης ενός αποθηκευτικού, ανοικτού δοχείου (reservoir) με υπερχειλίση, το οποίο ήταν πλήρες ύδατος. Η προσομοίωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας πραγματοποιήθηκε με τη χρήση συσκευής υποβοήθησης λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, η οποία καθοδηγείτο από ένα δεύτερο οδηγό πνευματικό σύστημα (driving system). Ως μέσο ροής χρησιμοποιήθηκε το νερό. Σε αυτή την πειραματική μελέτη,¹¹ η μέγιστη απόδοση της IABP (η οποία ορίστηκε από τη μέγιστη αύξηση της διαστολικής πίεσης, τη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας) επιτεύχθηκε κατά τα χαμηλότερα επίπεδα της αρτηριακής ενδοτικότητας και της καρδιακής συχνότητας. Αντίστοιχα, τα κατώτερα επίπεδα δεικτών απόδοσης καταγράφηκαν υπό τη μέγιστη αρτηριακή ενδοτικότητα και τη μέγιστη καρδιακή συχνότητα.¹⁷

Τα ανωτέρω πειραματικά ευρήματα επιβεβαιώθηκαν *in vivo*, από την ίδια ερευνητική ομάδα, σε ασθενείς με καρδιογενή καταπληξία λόγω οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.¹² Σε αντίθεση με τα εν λόγω ευρήματα, μια μελέτη από τους Minich et al,¹³ όπου εφαρμόστηκε ένα μοντέλο παιδιατρικής αριστερής καρδιακής κυκλοφορίας, η χρήση IABP οδήγησε σε αύξηση της διαστολικής πίεσης και μείωση του μεταφορτίου, ακόμη και σε «αορτές» μεγαλύτερης ενδοτικότητας.

3.2. Επίδραση της θέσης του σώματος στη λειτουργία των IABP

Η επίδραση της θέσης του σώματος στη λειτουργία των συσκευών IABP έχει επίσης μελετηθεί πειραματικά. Ο τρόπος με τον οποίο εκπνύσσεται και συμπνύσσεται ένα μπαλόνι εντός ενός γυάλινου σωλήνα έχει μελετηθεί σε διάφορες γωνίες σε σχέση με την οριζόντια θέση. Επί πλέον, έχουν μελετηθεί οι διαφορές πίεσης και ροής μεταξύ του εγγύς και του άπω τμήματος του μπαλονιού ως συνάρτηση της κλίσης αυτού και της συχνότητας της αντλίας.¹⁴

Το πειραματικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε για τους παραπάνω σκοπούς ενσωματώνει μια φυσιολογική κατανομή της περιφερικής αντίστασης και της αρτηριακής ενδοτικότητας και χρησιμοποιεί επί πλέον μια βάση ελεγχόμενης κλίσης. Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις σε διάφορες θέσεις λειτουργίας (από 0–45°), οι οποίες προσομοίαζαν την

ημιπλάγια θέση ενός νοσηλευόμενου ασθενούς σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Σε αυτή την πειραματική μελέτη δείχθηκε ότι τα αιμοδυναμικά οφέλη της IABP μειώνονται με την αύξηση της γωνίας. Μάλιστα, η μέγιστη απόδοση της IABP επιτεύχθηκε σε οριζόντια θέση και σε συχνότητα υποβοήθησης 1:1.¹⁵

3.3. Επίδραση της IABP στη στεφανιαία κυκλοφορία

Οι Kolyva et al, σε μια *in vitro* μελέτη, διερεύνησαν τον όγκο αίματος που διοχετεύεται στη στεφανιαία κυκλοφορία κατά τη λειτουργία του ενδοαορτικού μπαλονιού.¹⁶ Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο καταναμημένων ιδιοτήτων αποτελούμενο από αρκετά διαφορετικά στοιχεία αντίστασης και ενδοτικότητας. Το σύστημα περιελάμβανε μια διάταξη αορτής (από σιλκόνη) με 14 κύριους κλάδους (κοιλιακή, σπληνική, αριστερή και δεξιά στεφανιαία, καρωτίδα, υποκλείδιος, νεφρικές, μηριαίες, εν τω βάθει μηριαίοι κλάδοι). Οι τιμές της τελικής αντίστασης και της ενδοτικότητας κάθε κλάδου βασίζονταν στις τιμές που χρησιμοποιήθηκαν στο μονοδιάστατο μαθηματικό μοντέλο, το οποίο έχει περιγραφεί από τους Stergiopoulos et al.¹⁷ Το μοντέλο τροποποιήθηκε όσον αφορά στους αρτηριακούς κλάδους, οι οποίοι μειώθηκαν από 55 σε 14. Η ροή κάθε κλάδου διοχετεύονταν σε έναν κοινό σωλήνα παροχέτευσης, ο οποίος συνδεόταν με μια δεξαμενή υπερχειλίσης ύδατος.¹⁶ Η καρδιακή λειτουργία προσομοιώθηκε μέσω μιας συσκευής μηχανικής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας, η οποία λειτουργούσε με τη βοήθεια μιας αντλίας εμβόλου. Τα πειράματα έδειξαν ότι ο όγκος αίματος που διοχετεύεται προς τη στεφανιαία κυκλοφορία αποτελεί μικρό μόνο ποσοστό του συνολικού ονομαστικού όγκου της ενδοαορτικής αντλίας. Παρ' όλα αυτά, σημειώνεται ότι ο εν λόγω όγκος αποτελεί σημαντικό τμήμα της αρχικής στεφανιαίας κυκλοφορίας.

3.4. Αξιολόγηση καθετήρων ενδοαορτικής αντλίας

Η επίδραση του καθετήρα και της αρτηριακής διαμέτρου στη ροή σε απομακρυσμένα σημεία από τη θέση του ενδοαορτικού μπαλονιού έχει επίσης μελετηθεί με τη χρήση MCS από τους Ohley et al.¹⁸ Η πειραματική διάταξη αποτελείτο από μια σειρά διαφορετικών σωλήνων κατασκευασμένων από πολυβινυλοχλωρίδιο. Ως ρέον μέσο χρησιμοποιήθηκε ένα υγρό με ιξώδες ανάλογο με αυτό του αίματος (1/3 polypropylene glycol και 2/3 νερό). Η θερμοκρασία ελεγχόταν από ειδική συσκευή και διατηρείτο σταθερή. Η περιφερική αντίσταση μπορούσε να ρυθμιστεί με ακρίβεια, με τη χρήση μιας φυγόκεντρου αντλίας συνεχούς πίεσης σε συνδυασμό με μια αντλία βελόνης. Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτής της μελέτης, η διάμετρος

τόσο του αγγείου όσο και του καθετήρα είχαν μια σαφή, μη γραμμική σχέση με τη ροή σε απομακρυσμένο σημείο. Στην πραγματικότητα, αγγεία διαμέτρου >5 mm δεν παρουσίασαν ιδιαίτερη μείωση της ροής για την πλειονότητα των καθετήρων μπαλονιού με ή χωρίς θηκάρι. Αντίθετα, σε αγγεία μικρότερης διαμέτρου η μείωση της ροής μπορεί να είναι σημαντική και για το λόγο αυτόν η απουσία θηκαρίου ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική όσον αφορά στην απομακρυσμένη από τον καθετήρα αιματική ροή.¹⁸

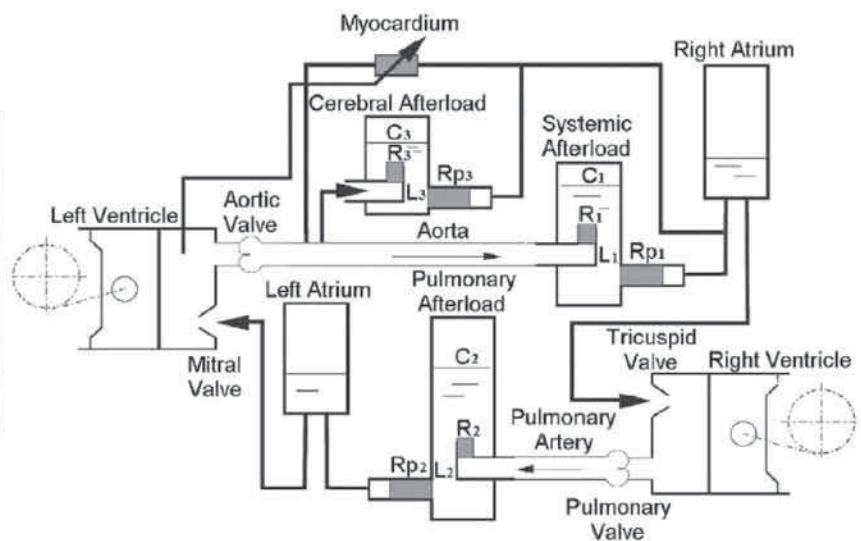
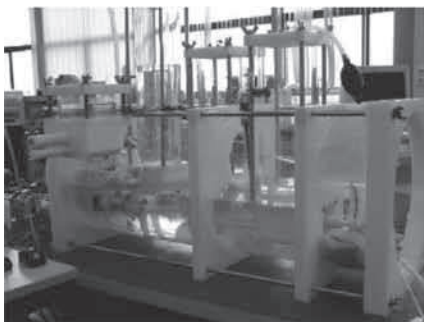
Αντικείμενο πειραματικής μελέτης έχει, επίσης, αποτελέσει η απόδοση ενδοαορτικών μπαλονιών διαφορετικού σχήματος και μάλιστα υπό διάφορες γωνίες τοποθέτησης του μπαλονιού ως προς τον οριζόντιο άξονα.¹⁹ Μπαλόνια διαφορετικών γεωμετρικών σχημάτων (αλλά του ίδιου όγκου με ένα κυλινδρικό μπαλόνι) είχαν καλύτερο αιμοδυναμικό αποτέλεσμα όσον αφορά στην έκπτυξη και στη σύμπτυξή τους, τόσο στην οριζόντια όσο και σε διάφορες επικλινείς θέσεις. Ειδικότερα, το μπαλόνι με διάμετρο μειούμενη από το εγγύς προς το άπω άκρο είχε καλύτερη συμπεριφορά όσον αφορά στη δυναμική αιμάτωση των στεφανιαίων και στην ελάττωση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας.¹⁹

Οι Sakamoto et al,²⁰ σε μια άλλη μελέτη, διερεύνησαν τις αλλαγές στον όγκο του ενδοαορτικού μπαλονιού σε τέσσερις διαφορετικές, εμπορικά διαθέσιμες συσκευές. Η πειραματική διάταξη που χρησιμοποίησαν αποτελείται από παχείς ελαστικούς σωλήνες σιλικόνης με δύο διαμερίσματα και τρία στοιχεία αντίστασης. Το διαμέρισμα στο οποίο είχε τοποθετηθεί η ενδοαορτική αντλία ήταν κατά ένα τμήμα του κατασκευασμένο από ακρυλικό υλικό, ώστε να είναι δυνατή η παρακολούθηση της δυναμικής συμπεριφοράς

του μπαλονιού. Φυσιολογικός ορός χρησιμοποιήθηκε ως ρέον μέσο. Σε αυτό το μοντέλο, αμφότερες οι κοιλίες προσομοιώθηκαν με τη χρήση μεγάλου ακρυλικού σωλήνα, ο οποίος περιείχε ελαστικούς σωλήνες από latex ως συστατικό στοιχείο. Ο σωλήνας οδηγείτο από μια πνευματική παλμικού τύπου αντλία. Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες τύπου Omnicarbon χρησιμοποιήθηκαν εντός των δύο κοιλιών, επειδή αυτός ο τύπος συνοδεύεται από τη μικρότερη δυνατή παλίνδρομη ροή (ανεπάρκεια). Αλλαγές στην καρδιακή συχνότητα πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια μιας παλμογεννήτριας. Στη μελέτη αυτή δείχθηκε ότι ο όγκος του μπαλονιού μειώνεται με την αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της μέσης αορτικής πίεσης. Ωστόσο, η έκταση της εν λόγω μείωσης ήταν διαφορετική ανάμεσα στις τέσσερις εμπορικά διαθέσιμες συσκευές IABP.²⁰

3.5. Σύγκριση συσκευών IABP με άλλες συσκευές υποβοήθησης

Αρκετά *in vitro* πειράματα έχουν διεξαχθεί με σκοπό τη σύγκριση της υδροδυναμικής αποτελεσματικότητας της IABP και της συμπεριφοράς άλλων συσκευών μηχανικής υποβοήθησης του κυκλοφορικού συστήματος. Οι Schampaert et al²¹ χρησιμοποίησαν μια πειραματική διάταξη για να συγκρίνουν την αιμοδυναμική απόδοση της IABP και του διαδερμικού συστήματος Impella 2.5. Σε αυτή την MCS διάταξη (εικ. 3) οι κοιλίες προσομοιώθηκαν από εμβολοφόρες αντλίες. Το αρτηριακό δίκτυο μοντελοποιήθηκε με έναν εύκαμπτο σωλήνα, ο οποίος είχε χαρακτηριστικά (διαστάσεις και ενδοτικότητα) που προσέγγιζαν τα ανθρώπινα αγγεία.



Εικόνα 3. Το πειραματικό μοντέλο του κυκλοφορικού συστήματος (φωτογραφία επάνω αριστερά) που χρησιμοποίησαν οι Schampaert et al²¹ και σχηματική αναπαράσταση αυτού (αναπαράγεται με άδεια).

Το σύστημα περιελάμβανε στο εγγύς τμήμα κλάδο δίκην των βραχιοκεφαλικών αρτηριών, καθώς και ένα φυσιολογικά ορθό μοντέλο στεφανιαίας κυκλοφορίας. Κατά τα λοιπά, η συστηματική και η πνευμονική εμπέδηση προσομοιώθηκε με τη χρήση μοντέλων Windkessel τεσσάρων στοιχείων.²¹ Ως ρέον μέσο χρησιμοποιήθηκε το νερό. Σε αυτή τη μελέτη, η αύξηση της στεφανιαίας ροής και της αρτηριακής πίεσης εξετάστηκε και με τα δύο συστήματα υποβοήθησης τόσο υπό φυσιολογικές όσο και υπό παθολογικές συνθήκες. Οι αιμοδυναμικές διαφορές μεταξύ των δύο συστημάτων ήταν μικρές.

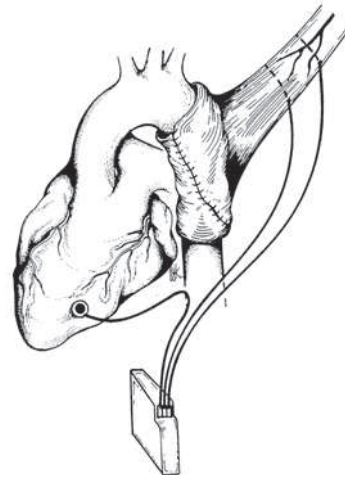
Σε μια αντίστοιχη μελέτη, οι Vandenberghe et al²² συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της μηχανικής υποβοήθησης μεταξύ των συσκευών IABP και PUCA II. Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε αποτελείτο από ένα σύστημα αναπαραγωγής σφυγμού και από ένα δίκτυο σωλήνων κατασκευασμένο από σιλικόνη, το οποίο αναπαριστούσε τη συστηματική κυκλοφορία. Το σύστημα αναπαραγωγής σφυγμού αποτελείτο από δύο ασκούς σιλικόνης (που αντιστοιχούσαν στον αριστερό κόλπο και την αριστερή κοιλία) και λειτουργούσε με ελεγχόμενο, από ηλεκτρονικό υπολογιστή, πνευματικό μηχανισμό. Μια δίπτυχη και μια βόειος περικαρδιακή βαλβίδα χρησιμοποιήθηκαν δίκην μιτροειδούς και αορτικής βαλβίδας, αντίστοιχα. Ως ρέον μέσο χρησιμοποιήθηκε διάλυμα 60% ύδατος – 40% γλυκερίνης. Το υγρό διοχετευόταν σε ένα συλλέκτη από τον οποίο επαναντλείτο σε μια δεξαμενή προφορτίου που προσομοίωνε τους πνεύμονες.

Το αρτηριακό δένδρο προσομοιώθηκε χρησιμοποιώντας έναν αγωγό κωνικού σχήματος με οκτώ κλάδους, οι οποίοι αναπαριστούσαν την αορτή και τις κύριες αρτηρίες

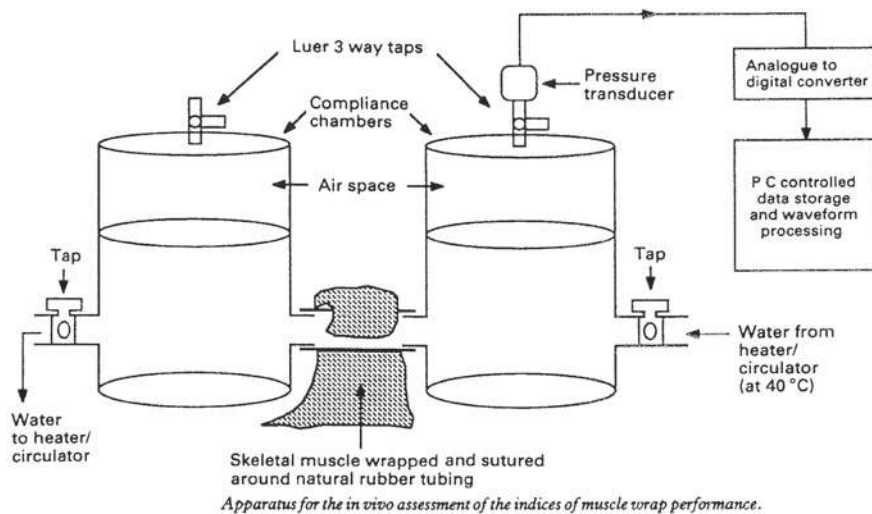
προς τον εγκέφαλο, τα ενδοκοιλιακά σπλάγχνα, τα άνω και τα κάτω άκρα τόσο στο δεξιό όσο και στο αριστερό ημισώμα.²² Κάθε κλάδος κατέληγε σε μια αντίσταση με συμπιεστό αφρό και ένα σύστημα φλεβικής υπερχειλίσσης. Η σχετική μελέτη έδειξε ότι η συσκευή υποβοήθησης PUCA II δεν υπερέχει όσον αφορά στα μετρήσιμα αιμοδυναμικά αποτελέσματα έναντι της παραδοσιακής IABP, όταν οι συσκευές λειτουργούσαν υπό τον ίδιο πνευματικό μηχανισμό.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι και τεχνικές εξωαορτικής αντιώθησης με τη χρήση σκελετικών μυών (εικ. 4) έχουν επίσης δοκιμαστεί *in vitro*.

Συγκεκριμένα, η πειραματική διάταξη που παρουσιάζεται στην εικόνα 5 χρησιμοποιήθηκε από τους Cumming et al²³ για να εκτιμηθεί η αιμοδυναμική απόδοση της εξωαορτικής αντιώθησης. Το σύστημα αποτελείτο από δύο κλειστά



Εικόνα 4. Σκαρίφημα της εξωαορτικής μυϊκής αντιώθησης.²³



Εικόνα 5. Πειραματικό μοντέλο του κυκλοφορικού συστήματος που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της εξωαορτικής αντιώθησης των σκελετικών μυών.²³

διαμερίσματα, πλήρη υγρού (και ρυθμιζόμενου όγκου αέρα) για την προσομοίωση της ενδοτικότητας τόσο της αορτής όσο και του περιφερικού αρτηριακού δικτύου. Τα δύο δοχεία συνδέονταν με ένα σωλήνα κατασκευασμένο από σχετικά ελαστικό υλικό, ο οποίος προσομοίαζε την εγγύς κατιούσα θωρακική αορτή, ενώ ως ρέον μέσο χρησιμοποιήθηκε νερό ρυθμιζόμενης θερμοκρασίας. Η συγκεκριμένη πειραματική μελέτη έδειξε ότι ο σκελετικός μυς ήταν ικανός να επιφέρει σημαντικό αιμοδυναμικό αποτέλεσμα, ενώ η σύσπασή του ήταν δυνατό να προκαλέσει πλήρη απόφραξη του ελαστικού σωλήνα.²³

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ιστορία της Καρδιολογίας βρίθκει πρωτοποριακών

συλλήψεων και τεχνολογικών επιτευγμάτων. Ένα από αυτά είναι η μηχανική υποβοήθηση της κυκλοφορίας και ειδικότερα ο μηχανισμός της αντιώθησης. Τα πειραματικά μοντέλα του κυκλοφορικού συστήματος (MCS) συνέβαλαν ιδιαίτερα στην κατανόηση των αιμοδυναμικών φαινομένων, καθώς και στην αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων που προκύπτουν από την εφαρμογή τεχνικών αορτικής αντιώθησης. Η αορτική αντιώθηση αποτέλεσε διαχρονικά ένα ενδιαφέρον πεδίο έρευνας και οι *in vitro* μελέτες έχουν συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση και τη βελτιστοποίηση της μεθόδου. Εξ άλλου, τα πειράματα ανέκαθεν υπήρξαν σημαντικά στην επιστήμη και όχι μόνο. «Όλη η ζωή είναι ένα πείραμα. Όσο περισσότερα πειράματα κάνεις, τόσο το καλύτερο», *Ralph Waldo Emerson (1803–1884, Αμερικανός φιλόσοφος).*

ABSTRACT

Advances in intra-arterial counterpulsation: The role of *in vitro* studies

D.A. VRACHATIS, T.G. PAPAIOANNOU, M. VAVURANAKIS, D. TOUSOULIS

Biomedical Engineering Unit, First Department of Cardiology, National and Kapodistrian University of Athens, "Hippokration" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2015, 32(4):433–440

Intra-aortic balloon pump (IABP) devices were introduced in clinical practice in the 1960's. The fundamental function of the IABP is aortic counterpulsation. The IABP is utilized mainly to support patients in post myocardial infarction cardiogenic shock and as an adjunctive treatment during high risk cardiac surgery. An increase in the diastolic blood pressure, which results in increased coronary artery perfusion, is the major pathophysiological benefit derived from IABP utilization. End-diastolic aortic pressure is reduced, with a subsequent decrease in left ventricular afterload. Additionally, systolic aortic pressure is decreased, resulting in reduced left ventricular systolic work. *In vitro* experimental studies have played a crucial role in the investigation, optimization and confirmation of these beneficial effects of IABP. Special experimental models, known as "mock circulation systems" (MCS), are widely used for the *in vitro* study of artificial organs. Such experimental set-ups may refer either to simple models of non-pulsatile flow or to complex models offering a more realistic simulation of human circulation, which may include pulmonary as well as systemic circulation, and auto-regulatory mechanisms of circulation. The exact specifications of these systems depend on the specific investigational objectives. This is a review of the major advances in the function and efficacy of IABPs that have been derived from *in vitro* studies.

Key words: Intra-aortic balloon pump, Intra-arterial counterpulsation, *In vitro* studies, Left ventricular assist devices

Βιβλιογραφία

1. KAPELIOS CJ, TERROVITIS JV, SISKAS P, KONTOGIANNIS C, REPASOS E, NANAS JN. Counterpulsation: A concept with a remarkable past, an established present and a challenging future. *Int J Cardiol* 2014, 172:318–325
2. PERERA D, LUMLEY M, PIJLS N, PATEL MR. Intra-aortic balloon pump trials: Questions, answers, and unresolved issues. *Circ Cardiovasc Interv* 2013, 6:317–321
3. DE WAHA S, DESCH S, EITEL I, FUERNAU G, LURZ P, SANDRI M ET AL. Reprint of "Intra-aortic balloon counterpulsation – basic principles and clinical evidence". *Vascul Pharmacol* 2014, 61:30–34
4. MOULOPOULOS SD, TOPAZ S, KOLFF WJ. Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta – a mechanical assistance to the failing circulation. *Am Heart J* 1962, 63:669–675

5. ALTIERI F, BERSON A, BOROVETZ H, BUTLER K, BYRD G, CIARKOWSKI AA ET AL. Long-term mechanical circulatory support system reliability recommendation: American Society for Artificial Internal Organs and Society of Thoracic Surgeons: Long-term mechanical circulatory support system reliability recommendation. *ASAIO J* 1998, 44:108–114
6. KOLYVA C, BIGLINO G, PEPPER JR, KHIR AW. A mock circulatory system with physiological distribution of terminal resistance and compliance: Application for testing the intra-aortic balloon pump. *Artif Organs* 2012, 36:E62–E70
7. FERRARI G, NICOLETTI A, DE LAZZARI C, CLEMENTE F, TOSTI G, GUARAGNO M ET AL. A physical model of the human systemic arterial tree. *Int J Artif Organs* 2000, 23:647–657
8. MARCHAIS SJ, GUERIN AP, PANNIER B, DELAVALD G, LONDON GM. Arterial compliance and blood pressure. *Drugs* 1993, 46(Suppl 2):82–87
9. VAN BORTEL LM, SPEK JJ. Influence of aging on arterial compliance. *J Hum Hypertens* 1998, 12:583–586
10. VARDOULIS O, PAPAIOANNOU TG, STERGIOPULOS N. On the estimation of total arterial compliance from aortic pulse wave velocity. *Ann Biomed Eng* 2012, 40:2619–2626
11. PAPAIOANNOU TG, MATHIOULAKIS DS, NANAS JN, TSANGARIS SG, STAMATELOPOULOS SF, MOULOPOULOS SD. Arterial compliance is a main variable determining the effectiveness of intra-aortic balloon counterpulsation: Quantitative data from an *in vitro* study. *Med Eng Phys* 2002, 24:279–284
12. PAPAIOANNOU TG, MATHIOULAKIS DS, STAMATELOPOULOS KS, GIALAFOS EJ, LEKAKIS JP, NANAS J ET AL. New aspects on the role of blood pressure and arterial stiffness in mechanical assistance by intra-aortic balloon pump: *In vitro* data and their application in clinical practice. *Artif Organs* 2004, 28:717–727
13. MINICH LL, TANI LY, HAWKINS JA, BARTKOWIAK RR, ROYALL ML, PANTALOS GM. *In vitro* evaluation of the effect of aortic compliance on pediatric intra-aortic balloon pumping. *Pediatr Crit Care Med* 2001, 2:139–144
14. KHIR AW, PRICE S, HALE C, YOUNG DA, PARKER KH, PEPPER JR. Intra-aortic balloon pumping: Does posture matter? *Artif Organs* 2005, 29:36–40
15. BIGLINO G, KOLYVA C, KHIR AW. Pressure-wave energy relationship during IABP counterpulsation in a mock circulation: Changes with angle and assisting frequency. *Int J Artif Organs* 2012, 35:15–24
16. KOLYVA C, PANTALOS GM, PEPPER JR, KHIR AW. How much of the intraaortic balloon volume is displaced toward the coronary circulation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010, 140:110–116
17. STERGIOPULOS N, YOUNG DF, ROGGE TR. Computer simulation of arterial flow with applications to arterial and aortic stenoses. *J Biomech* 1992, 25:1477–1488
18. OHLEY WJ, ANTONELLI L, LESCHINSKY B. Influence of catheter and arterial diameter on flow distal to an intra-aortic balloon insertion site: A theoretic examination and *in vitro* assessment. *ASAIO J* 1998, 44:786–793
19. KHIR AW, BRUTI G. Intra-aortic balloon shape change: Effects on volume displacement during inflation and deflation. *Artif Organs* 2013, 37:E88–E95
20. SAKAMOTO T, AKAMATSU H, SWARTZ MT, SHOJI Y, KAZAMA S, FUJIYOSHI K ET AL. Changes of intraaortic balloon volume during pumping in a mock circulation system. *Artif Organs* 1996, 20:275–277
21. SCHAMPAERT S, VAN'T VEER M, VAN DE VOSSE FN, PIJLS NH, DE MOL BA, RUTTEN MC. *In vitro* comparison of support capabilities of intra-aortic balloon pump and Impella 2.5 left percutaneous. *Artif Organs* 2011, 35:893–901
22. VANDENBERGHE S, SEGERS P, JOSEMANS H, VAN LOON JP, RAKHORST G, VERDONCK P. *In vitro* assessment of the unloading and perfusion capacities of the PUCA II and the IABP. *Perfusion* 2004, 19:25–32
23. CUMMING DVE, SHAH SS, SINCLAIR RL, PATTISON CW, PEPPER JR, YACOUB MH. Skeletal muscle counterpulsation. *Basic Appl Myol* 1992, 2:73–81

Corresponding author:

D.A. Vrachatis, Biomedical Engineering Unit, First Department of Cardiology, National and Kapodistrian University of Athens, "Hippokraton" General Hospital, 114 Vassilisis Sofias Ave., GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: dvrachatis@gmail.com