

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ



ΕΠΙΛΕΞΑΝΤΕΣ ΜΕΤΑΡΧΟΝΤΕΣ
ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ & ΑΔΕΙΟΛΟΓΗΣΤΕΣ
ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟΙ
ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟΙ
ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟΙ



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000199857



A. 611 AA
JUL 2003
610
1747
2003

323

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY
540 EAST 58TH STREET
CHICAGO, ILLINOIS 60637





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Δ/ντής: Δ.Α. Σιδεράς, Καθηγητής Καρδιολογίας

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΦΟΡΤΙΣΗΣ ΣΤΗΝ
ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ ΤΩΝ ΚΟΙΛΙΩΝ
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΠΑΠΠΑΣ
ΙΑΤΡΟΣ – ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ιωάννινα 2003



Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Ε.Β. Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας

Ημερομηνία αίτησης: 8-4-1993

Έγκριση παράτασης χρόνου με τη Γ.Σ. 506α/10-6-03

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. 242α/30-6-93

Ανασυγκροτήθηκε με την Γ.Σ. 399α/29-2-2000

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Δ. Σιδερίης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Επιβλέπων

Κ. Σιαμόπουλος, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Μέλος

Ι. Γουδέβενος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Μέλος

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 14-7-1993

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

Δ.Σιδερίης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Επιβλέπων

Κ. Σιαμόπουλος, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Μέλος

Κ. Αναγνωστόπουλος, Καθηγητής Κραδιοχειρουργικής, Μέλος

Μ. Ελισάφ, Καθηγητής Παθολογίας, Μέλος

Ι. Γουδέβενος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Μέλος

Λ. Μιχάλης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Μέλος

Γ. Δρόσος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής, Μέλος

Βαθμός Διδακτορικής Διατριβής: ΑΡΙΣΤΑ

Ημερομηνία κατάθεσης της Διατριβής: 25-11-2003



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα»

Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2



Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Ε.Β. Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας

Ημερομηνία αίτησης: 8-4-1993

Έγκριση παράτασης χρόνου με τη Γ.Σ. 506α/10-6-03

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. 242α/30-6-93

Ανασυγκροτήθηκε με την Γ.Σ. 399α/29-2-2000

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Δ. Σιδεράς, Καθηγητής Καρδιολογίας, Επιβλέπων

Κ. Σιαμόπουλος, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Μέλος

Ι. Γουδέβενος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Μέλος

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 14-7-1993

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

Δ. Σιδεράς, Καθηγητής Καρδιολογίας, Επιβλέπων

Κ. Σιαμόπουλος, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Μέλος

Κ. Αναγνωστόπουλος, Καθηγητής Κραδιοχειρουργικής, Μέλος

Μ. Ελισάφ, Καθηγητής Παθολογίας, Μέλος

Ι. Γουδέβενος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Μέλος

Λ. Μιχάλης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Μέλος

Γ. Δρόσος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής, Μέλος

Βαθμός Διδακτορικής Διατριβής: ΑΡΙΣΤΑ

Ημερομηνία κατάθεσης της Διατριβής: 25-11-2003



ΤΕΛΙΚΟ ΚΟΛΛΕΓΙΟ

ΣΕΛΑΓΟΠ

Α. ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ

1. Σκοπός

2. Οργάνωση

3. Αρμοδιότητες

Στους ανθρώπους που αγαπώ ιδιαίτερα

ΟΙ ΜΕΡΧΑΝΕΣ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ

1. Αρχές της τεχνικής εκπαίδευσης

2. Σκοπός της τεχνικής εκπαίδευσης

3. Οργάνωση της τεχνικής εκπαίδευσης

4. Αρμοδιότητες του εκπαιδευτικού

5. Η αξία της τεχνικής εκπαίδευσης

6. Η τεχνική εκπαίδευση στην Ελλάδα

7. Η τεχνική εκπαίδευση στην Ευρώπη

8. Η τεχνική εκπαίδευση στην Αμερική

9. Η τεχνική εκπαίδευση στην Ιαπωνία

10. Η τεχνική εκπαίδευση στην Γαλλία

11. Η τεχνική εκπαίδευση στην Γερμανία

12. Η τεχνική εκπαίδευση στην Ολλανδία

13. Η τεχνική εκπαίδευση στην Αγγλία

14. Η τεχνική εκπαίδευση στην Σουηδία

15. Η τεχνική εκπαίδευση στην Δανία

16. Η τεχνική εκπαίδευση στην Νορβηγία

17. Η τεχνική εκπαίδευση στην Φινλανδία

18. Η τεχνική εκπαίδευση στην Σλοβενία

19. Η τεχνική εκπαίδευση στην Πολωνία

20. Η τεχνική εκπαίδευση στην Τσεχία

21. Η τεχνική εκπαίδευση στην Ουγγαρία

22. Η τεχνική εκπαίδευση στην Αυστρία

23. Η τεχνική εκπαίδευση στην Γερμανία

24. Η τεχνική εκπαίδευση στην Γαλλία

25. Η τεχνική εκπαίδευση στην Ιαπωνία

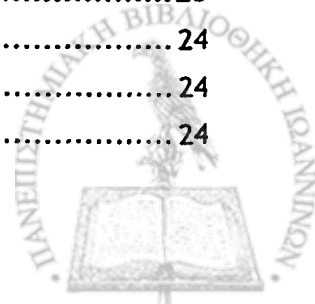
Την Εύη και τον Δημήτρη



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
A. ΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ	3
1. Ιστορική αναδρομή	3
2. Ορισμοί - ταξινόμηση	3
3. Αίτια κοιλιακών αρρυθμιών	5
3.1. Καρδιακά νοσήματα	5
3.2. Εξωκαρδιακά νοσήματα	5
3.3. Φαρμακολογικοί και άλλοι παράγοντες	6
4. Κλινική σημασία κοιλιακών αρρυθμιών.....	6
5. Θεραπεία κοιλιακών αρρυθμιών	11
B: ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ	16
1. Ανώμαλη παραγωγή του ερεθίσματος	16
1.1. Αυτοματισμός.....	16
1.2. Πυροδοτούμενη δραστηριότητα.....	17
2. Παθολογική αγωγή του ερεθίσματος.....	17
2.1. Αποκλεισμός της αγωγής και «διαφυγή» από έκτοπο βηματοδότη.....	17
2.2. Μονοδρομικός αποκλεισμός και επανείσδος	17
3. Μικτή διαταραχή παραγωγής και αγωγής του ερεθίσματος	18
4. Μηχανοηλεκτρική σύζευξη	18
Γ. ΜΗΧΑΝΟΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΑΤΡΟΦΟΔΟΤΗΣΗ	19
1. Γενικά	19
2. Ηλεκτρομηχανική ζεύξη.....	20
3. Μηχανισμός της μηχανοηλεκτρικής ανατροφοδότησης.....	20
3.1. Διαστολική φόρτιση και δίαυλοι που ενεργοποιούνται μηχανικά με διάταση (stretch)	20
3.2. Συστολική φόρτιση και αλλαγές του Ca^{2+}	21
4. Η μηχανοηλεκτρική ανατροφοδότηση στους ανατομικούς σχηματισμούς της καρδιάς.....	21
4.1. Φλεβόκομβος.....	21
4.2. Ινοβλάστες του φλεβοκόμβου.....	22
4.3. Ίνες Purkinje	22
4.4. Κοιλίες.....	22
5. Η μηχανοηλεκτρική ανατροφοδότηση και το ΗΚΓ	23
5.1. QT διάστημα του ΗΚΓ/φήματος.....	24
5.2. Έπαρμα T	24
5.3. Έπαρμα U	24



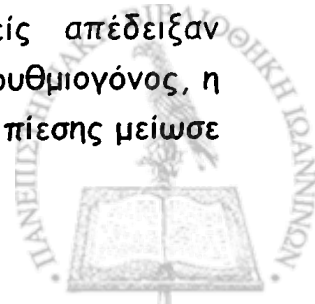
5.4. Σύμπλεγμα QRS	24
6. Ο ρυθμιστικός ρόλος της μηχανοηλεκτρικής ανατροφοδότησης	25
6.1. Ρύθμιση της καρδιακής συχνότητας και του ρυθμού.....	25
6.2. Ρύθμιση της μηχανικής λειτουργίας της καρδιάς.....	25
7. Κλινική σημασία της μηχανοηλεκτρικής ανατροφοδότησης.....	26
Δ. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ	27
1. Κοιλιακό επίπεδο	27
1.1. Πιεσοεξάρτητη αρρυθμογένεση	27
1.2. Κρίσιμη αρρυθμογόνος πίεση	27
1.3. Είδη και χαρακτηριστικά πιεσοεξάρτητων αρρυθμιών	28
1.4. Αίτια πιεσοεξάρτητων αρρυθμιών.....	29
1.5. Μηχανισμός πιεσοεξάρτητων αρρυθμιών	30
1.6. Περιοχή έναρξης των πιεσοεξάρτητων αρρυθμιών.....	33
1.7. Κλινική σημασία των πιεσοεξάρτητων αρρυθμιών	33
2. Κολπικό επίπεδο	35
2.1. Πιεσοεξάρτητες υπερκοιλιακές αρρυθμίες.....	35
2.2. Μηχανισμός πιεσοεξάρτητων υπερκοιλιακών αρρυθμιών	36
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	38
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	39
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΩΝ.....	43
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	62
Είδος εμφανισθεισών αρρυθμιών	62
Επιτευχθείσες μεταβολές της συστολικής και διαστολικής κοιλιακής πίεσης.....	62
Επιτευχθείσες μεταβολές του κοιλιακού όγκου	63
Συσχέτιση κοιλιακών αρρυθμιών και μεταβολών της κοιλιακής πίεσης και του κοιλιακού όγκου	63
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	66
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	72
SUMMARY	74
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	76



Πρόλογος

Αν και η παρατήρηση ότι οι μεταβολές του τόνου του καρδιακού μύος μπορούν να προκαλέσουν καρδιακή συστολή είναι παλιά, η έρευνα του φαινομένου της μηχανοηλεκτρικής ζεύξης, κατά το οποίο οι μηχανικές αλλαγές του μυοκαρδίου προκαλούν ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές καθυστέρησε σχετικά, αφού επί μακρόν είχε εστιάσει την προσοχή της στο αντίθετο φαινόμενο της ηλεκτρομηχανικής ζεύξης, όπου οι ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές προηγούνται και δίνουν γένεση στην καρδιακή συστολή. Τα τελευταία χρόνια, με την εξέλιξη της έρευνας, διαπιστώθηκε ότι η διάταση και η συστολή του καρδιακού μύος ενεργοποιούν μεμβρανικούς διαύλους προκαλώντας διαμεμβρανικές κινήσεις ιόντων που είναι υπεύθυνες για ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές σε όλους τους καρδιακούς σχηματισμούς. Σχετικά πρόσφατα προτιμήθηκε ο όρος μηχανοηλεκτρική ανατροφοδότηση, που περιγράφει καλύτερα το λειτουργικό ρόλο που μπορεί να έχει το φαινόμενο στην καρδιά, αφού η αλληλεπίδραση μεταξύ της ηλεκτρομηχανικής και της μηχανοηλεκτρικής ζεύξης μπορεί να σταθεροποιεί την καρδιακή λειτουργία κάτω από φυσιολογικές συνθήκες.

Η αρτηριακή υπέρταση είναι πολύ συχνό πρόβλημα στις ανεπτυγμένες κοινωνίες και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια και αύξηση της θνησιμότητας. Από παλιά είχε παρατηρηθεί συσχέτιση της αρτηριακής πίεσης με την εμφάνιση κοιλιακών εκτάκτων συστολών, αλλά παρά το γεγονός ότι η αρτηριακή υπέρταση και οι καρδιακές αρρυθμίες είναι κοινά προβλήματα, το θέμα έμεινε επί μακρόν παραμελημένο από την έρευνα. Τα τελευταία χρόνια οι Σιδερής και συν μετά από εκτεταμένες πειραματικές μελέτες πάνω στις διαταραχές του καρδιακού ρυθμού που συνοδεύουν τις οξείες μεταβολές της πίεσης, απέδειξαν ότι η οξεία αύξηση της πίεσης με μηχανικά ή φαρμακευτικά μέσα προκαλεί κοιλιακές αρρυθμίες, ενώ η μείωσή της τις εξαφανίζει. Τα πειραματικά ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και κλινικά, αφού η οξεία αύξηση της πίεσης σε ασθενείς με ιστορικό κοιλιακών εκτάκτων συστολών προκάλεσε κοιλιακή εκτοπία ή αύξησε την επίπτωσή της, χωρίς η χορήγηση κινιδίνης να τους προστατεύσει. Οι ίδιοι συγγραφείς απέδειξαν πειραματικά και κλινικά ότι, ενώ η οξεία αύξηση της πίεσης είναι αρρυθμιολύτικη, η μείωσή της φαίνεται να έχει αντιαρρυθμική δράση. Η οξεία μείωση της πίεσης μείωσε



ή εξαφάνισε τις κοιλιακές αρρυθμίες που προκλήθηκαν σε σκυλιά μετά από απολίνωση στεφανιαίας αρτηρίας. Σε ασθενείς με αυτόχθονες κοιλιακές έκτακτες συστολές η οξεία μείωση της πίεσης τις εξαφάνισε, ενώ η χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων προκάλεσε μείωση τους.

Ο μηχανισμός με τον οποίο δημιουργούνται οι αρρυθμίες κατά τις οξείες μεταβολές της πίεσης φαίνεται να είναι αυτός της μηχανοηλεκτρικής ανατροφοδότησης. Η αυξημένη πίεση φορτίζει μηχανικά το μυοκάρδιο και μεταβάλλει τις ηλεκτροφυσιολογικές του ιδιότητες. Αυτή η μεταβολή δεν είναι σταθερή σε όλες τις μελέτες. Η ταχύτητα αγωγής μπορεί να αυξάνεται, να μειώνεται ή να μη μεταβάλλεται με την αύξηση της πίεσης, ενώ το ίδιο μπορεί να συμβαίνει και με την επίδραση της πίεσης στον αυτοματισμό, την επαναπόλωση και την ανερεθιστότητα. Επίσης είναι πιθανό οι μεταβολές αυτές να μην είναι ίδιες σε όλη την έκταση του μυοκαρδίου. Μέχρι σήμερα δεν έχει διερευνηθεί πλήρως ο μηχανισμός των πιεσοεξάρτητων αρρυθμιών, αν και είναι φανερό ότι οι ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές που προκαλούνται από τις οξείες μεταβολές της πίεσης συμμετέχουν στη γένεση τους.

Ενώ η αρρυθμιογόνος επίδραση της υπέρτασης είναι αναμφισβήτητη, φαίνεται ότι το αίτιο της αρρυθμίας δεν είναι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης αλλά η αύξηση της κοιλιακής πίεσης. Η αύξηση της συστολικής (μεταφόρτιο) και της διαστολικής (προφόρτιο) πίεσης της αριστερής κοιλίας προκαλεί αρρυθμίες, χωρίς να είναι βέβαιο ποια από τις δύο φορτίσεις είναι η υπεύθυνη. Σε συνηθισμένες συνθήκες είναι δύσκολος ο διαχωρισμός του προφορτίου από το μεταφόρτιο, αφού αλλαγές του ενός προκαλούν ανάλογες αλλαγές και του άλλου. Σε μελέτες που διαχώρισαν τις δύο φορτίσεις διαπιστώθηκε ότι και οι δύο μπορούν να προκαλέσουν ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές στον καρδιακό μυ, χωρίς αυτές να είναι σταθερές. Οι Σιδερής και συν εστίασαν την προσοχή τους στην επίδραση της κοιλιακής φόρτισης στην κοιλιακή εκτοπία. Πειραματικά προκάλεσαν μεταβολή της αορτικής πίεσης και της πίεσης του αριστερού κόλπου προς αντίθετες κατευθύνσεις με ταυτόχρονη μετάγγιση στη μία κοιλότητα και αιμορραγία στην άλλη και έδειξαν ότι η εμφάνιση κοιλιακής αρρυθμίας σχετίζεται με αυξημένο μεταφόρτιο. Στα πειράματα αυτά δεν εξετάσθηκαν οι αλλαγές του κοιλιακού όγκου, ενώ οι μεταβολές της κοιλιακής φόρτισης έγιναν με αλλαγές του κυκλοφορούντος όγκου αίματος. Η ιδέα πρόκλησης παρόμοιων αντίθετων μεταβολών στην κοιλιακή φόρτιση με μηχανικό τρόπο και χωρίς αλλαγές του κυκλοφορούντος όγκου οδήγησε στην παρούσα μελέτη.

Το βασικό πρόβλημα που αντιμετωπίσαμε ήταν να διαχωρίσουμε μηχανικά το προφόρτιο από το μεταφόρτιο. Η χρήση ανελαστικής περιίδεσης των κοιλιών προκάλεσε ένα πρότυπο συμπίεσης με αύξηση της διαστολικής και μείωση της συστολικής κοιλιακής πίεσης με ταυτόχρονη μείωση του κοιλιακού όγκου, ενώ η



εφαρμογή αρνητικής πίεσης γύρω από τις κοιλίες οδήγησε σε μείωση των πιέσεων και κοιλιακή διάταση. Στο γενικό μέρος της διατριβής μου γίνεται αναφορά στις κοιλιακές αρρυθμίες, τα αίτια, τους μηχανισμούς και την κλινική τους σημασία. Ακολουθεί εκτενής ανάλυση του φαινομένου της μηχανοηλεκτρικής ανατροφοδότησης και του μηχανισμού του και αναφέρονται οι υπάρχουσες γνώσεις για την επίδρασή του στους διάφορους καρδιακούς σχηματισμούς και στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Το γενικό μέρος ολοκληρώνεται με την περιγραφή των πιεσο-εξάρτητων διαταραχών του ρυθμού, των μηχανισμών που τις προκαλούν και της κλινικής τους σημασίας. Στο ειδικό μέρος καταγράφονται και συνοψίζονται τα αποτελέσματα των 17 πειραμάτων και ουσιαστικά αποτελεί επέκταση της ήδη δημοσιευμένης εργασίας στο Journal of Electrocardiology και στην Καρδιολογική επιθεώρηση.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω και να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη στον Καθηγητή κ. Δημήτρη Σιδερά, για την ανάθεση αυτής της μελέτης, που είναι μία ακόμη πράξη του έργου που για εκείνον αποτελεί έργο ζωής. Τον ευχαριστώ επίσης θερμά για την καθοδήγηση και την συνεχή συμπαράστασή του σε όλες τις φάσεις της εκπόνησης, επισημαίνοντας ότι με τα πειράματα αυτά ξεκίνησε και η λειτουργία του πειραματικού εργαστηρίου της καρδιολογικής κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, που ήδη έχει διανύσει σημαντικό δρόμο.

Ευχαριστώ επίσης τον Καθηγητή κ. Κ. Σιαμόπουλο και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ι. Γουδέβενο που αποτελούν και μέλη της Τριμελούς Επιτροπής και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Λ. Μιχάλη, για τις πολύτιμες συμβουλές και την συμπαράστασή τους.

Για την βοήθεια και συμπαράσταση στην εκτέλεση του πειραματικού μέρους της διατριβής μου ευχαριστώ θερμά τους συναδέλφους κ.κ. Κ. Σιόγκα, διευθυντή της καρδιολογικής κλινικής του νοσοκομείου Χατζηκώστα, Γ. Γραϊκα και Ουρανία Αργύρη, επιμελητών Α της καρδιολογικής κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και Ε. Κουντούρη, επιμελητή Β της καρδιολογικής κλινικής του νοσοκομείου Χατζηκώστα.

Τέλος, για την δομή και την εμφάνιση αυτής της συγγραφής, ευχαριστώ θερμά τον φίλο Γιώργο Παπανικολάου.

27



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κοιλιακές αρρυθμίες είναι καθημερινό πρόβλημα για τους καρδιολόγους στην κλινική πράξη, αφού μπορούν να συνδεύουν το σύνολο των οργανικών καρδιοπαθειών, επηρεάζοντας την πρόγνυσή τους. Παρά το γεγονός ότι στο Δυτικό κόσμο, ο συνδυασμός οργανικής καρδιοπάθειας και κοιλιακών αρρυθμιών αποτελεί συχνή αιτία θανάτου, ο μηχανισμός τους δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως και η θεραπεία τους μπορεί να είναι ανεπιτυχής¹. Η χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων, αν και πέτυχε να μειώσει την επίπτωση των κοιλιακών εκτάκτων συστολών, δεν βελτίωσε, αλλά αντίθετα επιδείνωσε, τη θνησιμότητα μέσω του φαινομένου της προαρρυθμίας, ειδικά σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο². Αναγνώριση και περιορισμός των αιτιών που προκαλούν κοιλιακές αρρυθμίες, όπου αυτό είναι δυνατόν, θα αποτελούσε μία λογική προσέγγιση του προβλήματος.

Η χορήγηση φαρμάκων που μειώνουν τη μηχανική φόρτιση της καρδιάς είχε ευεργετική επίδραση στην επιβίωση ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια^{3,5} όπως επίσης και μετεμφραγματικών ασθενών^{6,7}. Μολονότι το θετικό αυτό αποτέλεσμα μπορεί σε μεγάλο βαθμό να αποδοθεί στη βελτίωση της απόδοσης της αριστερής κοιλίας, η μείωση των αιφνιδίων θανάτων καθίστά πολύ πιθανή και την έμμεση αντιαρρυθμική δράση των φαρμάκων αυτών. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται και από κλινικές μελέτες που έδειξαν μείωση των κοιλιακών αρρυθμιών με τη χορήγηση ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια^{8,9}.



Τα γεγονότα αυτά επανέφεραν στην επικαιρότητα ένα δυνητικό μηχανισμό αρρυθμιογένεσης, το φαινόμενο της μηχανοηλεκτρικής ζεύξης ή ανάδρασης σύσπασης-διέγερσης (contraction-excitation feedback) που αναφέρεται στις μεταβολές των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων του μυοκαρδίου τις προκαλούμενες από φόρτιση πίεσης ή όγκου. Ενώ από παλιά είχε παρατηρηθεί ότι υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ μυοκαρδιακής διάτασης^{10,11}, ή αρτηριακής πίεσης^{12,13} και κοιλιακών εκτάκτων συστολών, η αναγνώριση της αρτηριακής πίεσης σαν αιτίας πρόκλησης κοιλιακών αρρυθμιών είναι σχετικά πρόσφατη. Πολλές πειραματικές μελέτες τα τελευταία χρόνια ασχολήθηκαν με την επίδραση της μηχανικής φόρτισης στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του κοιλιακού μυοκαρδίου¹⁴⁻¹⁶, ή επικεντρώθηκαν στις αρρυθμίες στην καρδιακή ανεπάρκεια^{17,18} και λιγότερο στη σχέση αρτηριακής πίεσης και αρρυθμιών. Οι Σιδερός και συν απέδειξαν πειραματικά^{19,20} και κλινικά^{21,22} ότι η οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ανεξάρτητα από τις ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές που προκαλεί στο μυοκάρδιο, οδηγεί σε εμφάνιση ή επιδείνωση κοιλιακών αρρυθμιών, ενώ η μείωσή της τις εξαλείφει²³. Πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι μηχανικές αλλαγές μπορούν να επιδράσουν και στο κολπικό μυοκάρδιο και να προκαλέσουν κολπικές αρρυθμίες^{24,25}, ενώ πειραματικά αποδείχθηκε ότι η αύξηση της κολπικής πίεσης αυξάνει την τάση των κόλπων να μαρμαίρουν κατά την ταχεία κολπική βηματοδότηση²⁶.

Ενώ πολλές μελέτες απέδειξαν ότι και το προφόρτιο (αύξηση της διάτασης) και το μεταφόρτιο (αύξηση της σύσπασης) των κοιλιών επιδρούν στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου²⁷⁻³¹, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι δραστική κοιλιακή αρρυθμία επιτυγχάνεται κυρίως με μεταβολές του μεταφορτίου^{32,33}. Κάτω από συνηθισμένες συνθήκες, κάθε αύξηση ή μείωση του προφόρτιου προκαλεί αντίστοιχη μεταβολή και του μεταφορτίου και αντιστρόφως, καθιστώντας δύσκολη τη διάκριση μεταξύ αρρυθμιών που εξαρτώνται από την προφόρτιση και αυτών που εξαρτώνται από τη μεταφόρτιση. Αυτή η διάκριση όμως μπορεί να είναι κλινικά σημαντική, αφού θα μπορούσαμε μειώνοντας την φόρτιση της κατάλληλης φάσης του καρδιακού κύκλου να περιορίσουμε την αρρυθμία.



A. ΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

1. Ιστορική αναδρομή

Η παρουσία περιοδικών σφυγμικών διαλείψεων είχε προσελκύσει την προσοχή και το ενδιαφέρον των ερευνητών ήδη από την αρχαιότητα. Το 600 π.Χ., ο Κινέζος γιατρός Pien Chio, διαπίστωσε ότι ασθενείς με διαλείψεις του σφυγμού είχαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου³⁴. Πολύ αργότερα, με την ανακάλυψη της ηλεκτροκαρδιογραφίας στις αρχές του αιώνα μας, οι ανωμαλίες του σφυγμού συνδέθηκαν με διαταραχές τις ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς. Το 1906 ο Einthoven δημοσίευσε τις πρώτες ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές εκτάκτων συστολών, ενώ πέντε χρόνια αργότερα ο Sir Thomas Lewis στο κλασικό σύγγραμμά του "The mechanism and Graphic Registration of the Heart Beat" συνόψισε τις τρέχουσες αντιλήψεις της εποχής του για τις κοιλιακές, κομβικές και κοιλιακές έκτακτες συστολές³⁵. Ο ίδιος ερευνητής περιέγραψε και την πρώτη ηλεκτροκαρδιογραφικά αποδεδειγμένη κοιλιακή ταχυκαρδία³⁶. Τέλος, η πρώτη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή κοιλιακής μαρμαρυγής έγινε από τον Candy Robinson το 1912³⁷, αν και η θανατηφόρα αυτή κοιλιακή αρρυθμία ήταν ήδη γνωστή από το κλασικό βιβλίο καρδιολογίας του Γάλλου κλινικού Jean B. Senac, το 1749³⁸.

2. Ορισμοί - Ταξινόμηση κοιλιακών αρρυθμιών

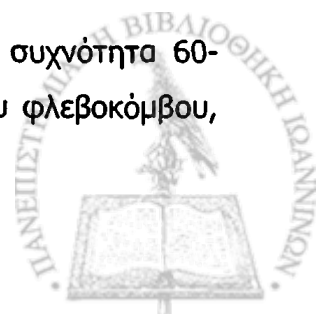
Στο γενικό όρο κοιλιακές αρρυθμίες περιλαμβάνονται αδρά οι κοιλιακές έκτακτες συστολές, η μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, η εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία και η κοιλιακή μαρμαρυγή.

Έκτακτες κοιλιακές συστολές είναι πρώιμες συστολές που παράγονται στις κοιλίες. Μεταξύ εκτάκτων συστολών παρεμβάλλονται κανονικές.

Μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία είναι μια αλληλουχία τριών τουλάχιστον εκτάκτων κοιλιακών συστολών με συχνότητα μεγαλύτερη των 100/mín και διάρκεια μικρότερη των 30 δευτερολέπτων.

Εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία είναι ένας ρυθμός με συχνότητα μεγαλύτερη των 100/mín που παράγεται στις κοιλίες και διαρκεί, χωρίς θεραπεία, τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα.

Επιταχυμένος ιδιοκοιλιακός ρυθμός είναι κοιλιακός ρυθμός με συχνότητα 60-110/mín, που ανταγωνίζεται με διαφορά περίπου 10/mín τη συχνότητα του φλεβοκόμβου,



έτσι ώστε ο καρδιακός ρυθμός να αιωρείται μεταξύ των δύο περιοχών βηματοδότησης, ελεγχόμενος τότε από τον φλεβοκόμβο και τότε από το κοιλιακό κέντρο.

Κοιλιακή παρασυστολία είναι ρυθμός που προκαλείται από τη δραστηριότητα ενός έκτοπου κοιλιακού κέντρου, το οποίο έχει σταθερή ιδιοσυχνότητα, χαμηλότερη από αυτή του φλεβοκόμβου, από τον οποίο δεν καταστέλλεται λόγω αποκλεισμού εισόδου των φλεβοκομβικών ερεθισμάτων στο έκτοπο κέντρο. Χαρακτηρίζεται από κυμαινόμενο συζευκτικό διάστημα μεταξύ του έκτοπου συμπλέγματος και του προηγούμενου φλεβοκομβικού, κοινό ελάχιστο μεσοδιάστημα μεταξύ των διαφόρων έκτοπων μεσοδιαστημάτων, με το μακρύτερο μεσοδιάστημα να είναι ακέραιο πολλαπλάσιο του ελαχίστου, και συχνή παρουσία συστολών από συγχώνευση.

Κοιλιακή μαρμαρυγή είναι η κατακερματισμένη και ακανόνιστη ηλεκτρική διέγερση των κοιλιών που δεν συνοδεύεται από οργανωμένη μηχανική συστολή.

Μια δόκιμη ταξινόμηση των κοιλιακών αρρυθμιών που βασίζεται στο κλινικό πλαίσιο που εμφανίζονται είναι η διαίρεσή τους σε οξείες και χρόνιες³⁹.

Οι οξείες κοιλιακές αρρυθμίες εμφανίζονται κατά τη διάρκεια οξέων καρδιακών επεισοδίων όπως κατά τα πρώτα 24ωρα ενός οξέος εμφράγματος ή μιας καρδιοχειρουργικής επέμβασης και κατά τη διαδρομή άλλων σοβαρών εξωκαρδιακών νοσημάτων όπως μεγάλες εξωκαρδιακές χειρουργικές επεμβάσεις και εγκεφαλικά επεισόδια.

Η θεραπεία των αρρυθμιών αυτών ενδείκνυται όταν προκαλούν σοβαρές αιμοδυναμικές επιπτώσεις και συνήθως δεν παρουσιάζει δυσκολίες δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί ήδη βρίσκονται σε στενή παρακολούθηση για τη βασική τους νόσο.

Οι χρόνιες κοιλιακές αρρυθμίες εμφανίζονται τόσο σε φυσιολογικά άτομα όσο και σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Ανάλογα με τον κίνδυνο για την πρόκληση αιφνιδίου θανάτου μπορούν να ταξινομηθούν σε καλοήθειες, δυνητικά κακοήθειες και κακοήθειες.

Στις τελευταίες υπάγονται η πρωτοπαθής κοιλιακή μαρμαρυγή, η εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία και η μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία που συνοδεύεται από σοβαρές αιμοδυναμικές επιπτώσεις.

Καλοήθειες αρρυθμίες θεωρούνται οι έκτακτες κοιλιακές συστολές που εμφανίζονται σε φυσιολογικά άτομα, χωρίς καρδιακό νόσημα.

Τέλος, στις δυνητικά κακοήθειες αρρυθμίες που είναι και η πλειονότητα, υπάγονται οι έκτακτες κοιλιακές συστολές και η μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία που εμφανίζονται σε ασθενείς με καρδιακά νοσήματα. Λόγω της ανομοιογένειας των ασθενών της κατηγορίας αυτής όσον αφορά τη φύση και τη βαρύτητα της καρδιοπάθειας αλλά και τα χαρακτηριστικά



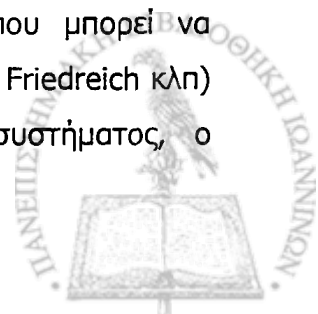
των αρρυθμιών, οι αρρυθμίες της κατηγορίας αυτής συνιστούν ένα ιδιαίτερα δύσκολο ιατρικό πρόβλημα τόσο στην επιλογή των ασθενών που πρέπει να θεραπεύονται όσο και στο είδος της θεραπευτικής αγωγής που πρέπει να εφαρμοσθεί.

3. Αίτια κοιλιακών αρρυθμιών

Οι κοιλιακές αρρυθμίες και ειδικά οι έκτακτες κοιλιακές συστολές είναι πολύ συχνές, και αφορούν το 0,6% - 6,7% φαινομενικώς υγιών ατόμων που υποβάλλονται σε ΗΚΓ ρουτίνας^{40,41}, ενώ όταν χρησιμοποιείται η 24/ωρη συνεχής ΗΚΓ/φική καταγραφή (Holter), το ποσοστό εμφάνισής τους ανέρχεται σε 39% - 80%^{42,43}. Παρατηρούνται σε ποικίλες καρδιακές παθήσεις ή συνοδεύουν καταστάσεις χωρίς δομική καρδιοπάθεια, ή τέλος εμφανίζονται σαν αποτέλεσμα επίδρασης διαφόρων φαρμακολογικών και βιοχημικών παραγόντων⁴⁴.

3.1 Καρδιακά νοσήματα: Κοιλιακές αρρυθμίες συνοδεύουν συχνά την οξεία και τη χρόνια φάση της στεφανιαίας νόσου, επηρεάζοντας ανάλογα με τη βαρύτητά τους την πρόγνωσή της. Οι μυοκαρδιοπάθειες (διατατική και υπερτροφική) συνοδεύονται συχνά από έκτακτες κοιλιακές συστολές και λιγότερο συχνά κοιλιακή ταχυκαρδία⁴⁵. Στις βαλβιδοπάθειες και συνηθέστερα στη βαλβιδική στένωση της αορτής, είναι συχνή η παρουσία κοιλιακών αρρυθμιών και μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο θάνατο⁴⁶. Έκτοπη κοιλιακή δραστηριότητα συνοδεύει τις μυοκαρδίτιδες κάθε είδους⁴⁷, καθώς και τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, της οποίας επιβαρύνουν την πρόγνωση⁴⁸. Στην υπερτασική καρδιοπάθεια, παρατηρούνται έκτακτες κοιλιακές συστολές, που αυξάνουν τη θνησιμότητα, ειδικά όταν υπάρχει και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας⁴⁹. Κοιλιακές αρρυθμίες παρατηρούνται επίσης σε πρωτοπαθείς και μεταστατικούς όγκους της καρδιάς, καρδιακούς τραυματισμούς καθώς και μετά από κάθε είδους εγχειρήσεις ανοικτής καρδιάς^{50,51}. Κοιλιακές αρρυθμίες συνοδεύουν τις περισσότερες συγγενείς καρδιοπάθειες και συχνότερα τις, μεσοκοιλιακή επικοινωνία (ostium primum), ανωμαλία Ebstein, στένωση πνευμονικής βαλβίδας, υπαορτική στένωση και ινοελάστωση⁵². Κοιλιακές έκτακτες συστολές παρατηρούνται τέλος, στην πρόπτωση της μιτροειδούς, σε ποσοστό μέχρι και 60%⁵³ και στα σύνδρομα προδιέγερσης και μακρού QT και θεωρούνται υπεύθυνες για τα επεισόδια αιφνιδίου θανάτου που τα συνοδεύουν^{54,55}.

3.2 Εξωκαρδιακά νοσήματα: Κοιλιακές αρρυθμίες εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας και οφείλονται στην υποξία, υπερκαπνία, κατεχολαμίνες και διαταραχές ηλεκτρολυτών που την συνοδεύουν. Άλλα νοσήματα που μπορεί να συνοδεύονται από κοιλιακές αρρυθμίες είναι, νοσήματα του νευρικού (αταξία Friedreich κλη) και μυϊκού (προϊούσα μυϊκή δυστροφία και μυοτονική δυστροφία) συστήματος, ο



υπερθυρεοειδισμός, διάφορες λοιμώξεις, αλλεργικές καταστάσεις καθώς και η ακτινοβολία του θώρακα⁴⁴.

3.3 Φαρμακολογικοί, βιοχημικοί και άλλοι παράγοντες: Φάρμακα (ακετυλοχολίνη, νικοτίνη) και χειρισμοί (πίεση καρωτίδων, λαρυγγοσκόπηση, βρογχοσκόπηση) που επηρεάζουν το αυτόνομο νευρικό σύστημα, άλλα φάρμακα όπως, τα αντιαρρυθμικά (κινιδίνη, προκαϊναμίδη, προπαφενόνη κλπ)⁵⁶, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ναρκωτικά (κοκαΐνη), η δακτυλίτιδα καθώς και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ο υπεραερισμός, η υπερκαπνία, η υποθερμία και η συναισθηματική φόρτιση, συχνά συνοδεύονται από κοιλιακές αρρυθμίες⁴⁴.

4. Κλινική Σημασία κοιλιακών αρρυθμιών

Η κλινική σημασία των κοιλιακών αρρυθμιών είναι σήμερα τεκμηριωμένη και κυρίως οφείλεται στη στενή σχέση τους με τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Σε ασθενείς που κατά τη διάρκεια καρδιακής ανακοπής έφεραν συσκευή ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής (Holter), στο 80% περίπου των περιπτώσεων η αιτία ήταν μια κοιλιακή ταχυαρρυθμία που εκφυλίσθηκε σε κοιλιακή μαρμαρυγή⁵⁷. Είναι επίσης γνωστό ότι οι δύο ισχυρότεροι παράγοντες κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο είναι η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και οι κοιλιακές αρρυθμίες⁵⁸⁻⁶⁰.

Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι μια αρρυθμία ασύμβατη με τη ζωή αν δεν ανασταχθεί μέσα σε 3-4 λεπτά. Ασθενείς που υπέστησαν ένα επεισόδιο κοιλιακής μαρμαρυγής και επέζησαν μετά από έγκαιρη και αποτελεσματική παρέμβαση έχουν μεγάλη πιθανότητα υποτροπής όπως έδειξε η εμπειρία του Seattle^{61,62}. Η θνητότητα των ασθενών αυτών φθάνει το 26% τον πρώτο χρόνο και το 38% τα πρώτα δύο χρόνια. Εξαιρεση αποτελούν οι ασθενείς που η κοιλιακή μαρμαρυγή εμφανίσθηκε στα πλαίσια ενός διατοιχωματικού οξέος εμφράγματος, στους οποίους τα αντίστοιχα ποσοστά θνητότητας ήταν 0% και 14%. Η σαφής αυτή προγνωστική διαφορά οδήγησε στην καθιέρωση του όρου πρωτοπαθής κοιλιακή μαρμαρυγή που αναφέρεται στις περιπτώσεις που το επεισόδιο δεν συνοδεύεται από την εμφάνιση νέων κυμάτων-Q στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, σε αντιδιαστολή με τη δευτεροπαθή που συνοδεύει την εισβολή ενός οξέος διατοιχωματικού εμφράγματος.

Η εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία είναι σχεδόν πάντα μια σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρα αρρυθμία, ιδιαίτερα όταν συμβαίνει σε ασθενείς με σοβαρή καρδιοπάθεια που είναι και ο κανόνας. Μπορεί να συνοδεύεται από σοβαρή υπόταση και συχνά είναι πρόδρομος



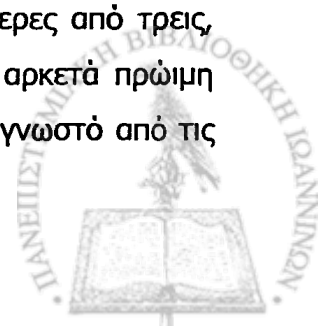
κοιλιακής μαρμαρυγής. Σε μία ανασκόπηση από τους de Luna και συν. 157 περιπτώσεων θανατηφόρας καρδιακής ανακοπής που συνέβη κατά τη διάρκεια 24ωρης ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής (Holter), κοιλιακή ταχυκαρδία που εκφυλίσθηκε σε κοιλιακή μαρμαρυγή καταγράφηκε σε 62% των περιπτώσεων και σε 13% ακόμη κοιλιακή ταχυκαρδία "δίκην ριπιδίου" ⁶³. Η εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία θεωρείται μαζί με την κοιλιακή μαρμαρυγή κακοήθης αρρυθμία, με εξαίρεση μια σχετικά ασυνήθη μορφή της τη συμπτωματική μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία που εμφανίζεται σε νέα συνήθως άτομα χωρίς οργανική καρδιοπάθεια και γενικά είναι καλής πρόγνωσης^{64,65}.

Η μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία μερικές φορές συνοδεύεται από σοβαρές αιμοδυναμικές επιπτώσεις και θεωρείται κακοήθης αρρυθμία, συνήθως όμως είναι ασυμπτωματική και θεωρείται σαν μια σύμπλοκη μορφή κοιλιακών εκτάκτων συστολών μαζί με τις οποίες αναφέρεται με το γενικό όρο **έκτοπη κοιλιακή δραστηριότητα**.

Οι έκτακτες κοιλιακές συστολές είναι η συχνότερη διαταραχή του καρδιακού ρυθμού στο γενικό πληθυσμό, και ίσως η συνηθέστερη αιτία παραπομπής ασθενών για καρδιολογική εξέταση. Τα συμπτώματα που προκαλούν είναι συνήθως ένα στιγμιαίο αίσθημα προκαρδίων παλμών ή παύσης της καρδιακής λειτουργίας ή πίεσης του τραχήλου. Τα συμπτώματα αυτά συνήθως εξαρτώνται από τη φάση της δραστηριότητας του ατόμου με την τάση να είναι περισσότερο έντονα κατά την ανάπαυση και λιγότερο κατά την άσκηση. Πάντως πολύ συχνά είναι ασυμπτωματικές, ενώ αντίθετα σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή νόσο, συχνές έκτακτες κοιλιακές συστολές μπορεί να προκαλούν στηθαγχικό άλγος, δύσπνοια ή λιποθυμική τάση.

Ενώ στις αρχές του 20ού αιώνα οι έκτακτες κοιλιακές συστολές θεωρήθηκαν καλοήθης αρρυθμία⁶⁶, τη δεκαετία του 1960 με την ανάπτυξη των στεφανιαίων μονάδων εντατικής νοσηλείας απέκτησαν ιδιαίτερη βαρύτητα σαν προπομποί σοβαρότερων αρρυθμιών σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου⁶⁷. Την ίδια εποχή οι Chiang και συν. ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα της μελέτης τους σε 5000 ενήλικες, σύμφωνα με τα οποία η ύπαρξη εκτάκτων κοιλιακών συστολών συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου⁶⁸.

Με βάση τα ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά τους οι έκτακτες κοιλιακές συστολές ονομάζονται κοιλιακή διδυμία όταν εμφανίζονται σαν συνεχής εναλλαγή φλεβοκομβικών και εκτάκτων κοιλιακών συστολών και κοιλιακή τριδυμία όταν εμφανίζονται σαν ρυθμική εναλλαγή δύο φλεβοκομβικών και μιας έκτακτης. Δύο ή τρεις διαδοχικές εκτακτοσυστολές ονομάζονται ζεύγος ή τριπλέτα αντίστοιχα, ενώ περισσότερες από τρεις, ριπή ή μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία. Μια έκτακτη κοιλιακή συστολή αρκετά πρώιμη ώστε να διακόπτει το προηγούμενο κύμα T συνιστά το φαινόμενο "R on T" γνωστό από τις



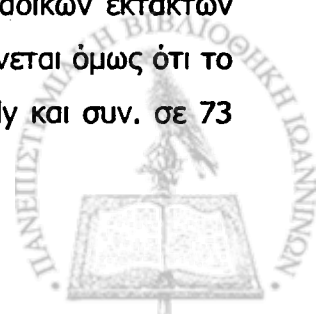
στεφανιαίες μονάδες γιατί συχνά προηγείται της κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μαρμαρυγής. Τέλος, ανάλογα με το αν η μορφολογία των εκτάκτων συστολών σε μία ηλεκτροκαρδιογραφική απαγωγή είναι ίδια ή διαφορετική, ονομάζονται μονόμορφες ή πολύμορφες αντίστοιχα. Η πληθώρα αυτή ονομασιών αντανακλά την προσπάθεια των ερευνητών να προσδιορίσουν την επικινδυνότητα των κοιλιακών εκτάκτων συστολών ανάλογα με τα ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά τους. Προς αυτή την κατεύθυνση και παρά τους πολλούς περιορισμούς της, χρήσιμη παραμένει η ταξινόμηση του Lown⁶⁹ που με τη χρήση της μεθόδου Holter ταξινόμησε τις κοιλιακές έκτακτες συστολές σε 5 βαθμίδες αυξανόμενης προγνωστικής βαρύτητας, με βάση τον αριθμό και τα ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά τους (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Διαίρεση των κοιλιακών εκτακτοσυστολών κατά Lown.

Κλάση 0	Όχι εκτακτοσυστολές
Κλάση 1	Λιγότερες από 30 ανά ώρα
Κλάση 2	Περισσότερες από 30 ανά ώρα
Κλάση 3	Πολύμορφες
Κλάση 4 ^α	ΖΕΥΓΗ
Κλάση 4 ^β	Τριπλέττες
Κλάση 5	Φαινόμενο R on T

Περισσότερο δόκιμη είναι η εκτίμηση της προγνωστικής αξίας της έκτοπης κοιλιακής δραστηριότητας με βάση τόσο τα χαρακτηριστικά της σύμφωνα με τη μέθοδο Holter, όσο και το παθολογοανατομικό και παθοφυσιολογικό υπόστρωμα στο οποίο εμφανίζεται:

Φυσιολογικά άτομα. Η έκτοπη κοιλιακή δραστηριότητα δεν αποτελεί χαρακτηριστικό των καρδιακών νοσημάτων καθώς παρατηρείται τόσο σε φυσιολογικά άτομα όσο και σε διάφορες παθολογικές καρδιακές και εξωκαρδιακές καταστάσεις. Πράγματι, η συχνότητα της εκτακτοσυστολικής κοιλιακής αρρυθμίας σε υγιή άτομα έχει υπολογισθεί με το συμβατικό ηλεκτροκαρδιογράφημα σε 1%⁷⁰, ενώ με την 24ωρη συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή (Holter) ανέρχεται σε 40-75%⁷¹, και συνίσταται συνήθως σε μεμονωμένες εκτακτοσυστολές, αν και σε ένα μικρό ποσοστό οι έκτακτες κοιλιακές συστολές είναι συχνές ή σύμπλοκες. Η παρουσία μεμονωμένων και σποραδικών εκτάκτων κοιλιακών συστολών σε υγιή άτομα θεωρείται καλοήθους αρρυθμία^{72,73}, φαίνεται όμως ότι το ίδιο ισχύει και για τις συχνές και τις σύμπλοκες. Η μελέτη των H. Kennedy και συν. σε 73



ασυμπτωματικά άτομα ηλικίας 18-72 ετών με συχνές και σύμπλοκες έκτακτες κοιλιακές συστολές στα οποία η παρουσία καρδιακής νόσου αποκλείστηκε με αναίμακτο έλεγχο, έδειξε ότι η πρόγνωσή τους δεν διαφέρει από του γενικού πληθυσμού⁷⁴. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μιας μεταγενέστερης μελέτης των J. Fleg και H. Kennedy σε 98 κλινικά υγιή άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω με παρόμοιες αρρυθμίες⁷⁵. Επίσης, οι έκτακτες κοιλιακές συστολές που εμφανίζονται κατά την κόπωση φαίνεται πως δεν επηρεάζουν την πρόγνωση υγιών ατόμων⁷⁶. Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα σημερινά δεδομένα, η ύπαρξη εκτάκτων κοιλιακών συστολών σε υγιή άτομα θεωρείται καλοήθης ακόμη κι όταν αυτές είναι συχνές ή σύμπλοκες ή εμφανίζονται στην κόπωση.

Αρτηριακή υπέρταση. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας που συχνά επιπλέκει τη χρόνια αρτηριακή υπέρταση, συνοδεύεται συχνά από κοιλιακές έκτακτες συστολές⁴⁹. Επίσης, είναι γνωστό ότι οι υπερτασικοί ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας έχουν 1.6-7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου από τους ασθενείς χωρίς υπερτροφία⁷⁷, και ότι ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος όταν σε ηλεκτροκαρδιογραφική συνεχή παρακολούθηση μιας ώρας καταγράφονται συχνές ή σύμπλοκες κοιλιακές έκτακτες συστολές⁷⁸.

Βαλβιδοπάθειες. Ο βαθμός αιμοδυναμικής επιβάρυνσης της αριστερής κοιλίας στις βαλβιδικές παθήσεις είναι σημαντικός αρρυθμιογόνος παράγων όπως έδειξαν μελέτες σε ασθενείς με στένωση αορτής⁷⁹ και ανεπάρκεια μιτροειδούς⁸⁰, δεν είναι όμως γνωστό αν η παρουσία κοιλιακών εκτακτοσυστολών στους ασθενείς αυτούς αυξάνει τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου. Μια ξεχωριστή κατηγορία της ομάδας αυτής ιδιαίτερα επιρρεπής στην εμφάνιση κοιλιακών εκτακτοσυστολών αποτελούν οι ασθενείς με πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας χωρίς σημαντική ανεπάρκεια. Αν και υπάρχουν ανακοινώσεις μικρού αριθμού ασθενών με πρόπτωση μιτροειδούς που παρουσίασαν κοιλιακή μαρμαρυγή, ο υψηλός επιπολασμός της νόσου στο γενικό πληθυσμό (περίπου 5%)⁸¹, δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων για την κλινική σημασία των κοιλιακών εκτακτοσυστολών στους ασθενείς αυτούς.

Μυοκαρδιοπάθειες. Τόσο στην υπερτροφική όσο και την διατακτική μυοκαρδιοπάθεια οι έκτακτες κοιλιακές συστολές είναι ιδιαίτερα συχνές. Κατά τη διάρκεια 24ωρης συνεχούς περιπατητικής ΗΚΓ/φικής καταγραφής σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, 47-64% των ασθενών παρουσιάζουν σύμπλοκες έκτακτες κοιλιακές συστολές, ενώ 14-19% μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία^{82,83}. Η παρουσία μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας κατά την 24ωρη παρακολούθηση συνοδεύεται από επταπλάσιο ως οκταπλάσιο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου, δεδομένων όμως των σημαντικών διακυμάνσεων των αρρυθμιών από μέρα σε μέρα, η παρουσία συχνών ή συμπλόκων εκτάκτων κοιλιακών



συστολών σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια θα πρέπει επίσης να θεωρείται παράγων κινδύνου και να αντιμετωπίζεται ανάλογα.

Αναφορικά με τη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, αν και είναι γνωστό ότι 35-83% των ασθενών εμφανίζουν συχνές ή σύμπλοκες έκτακτες κοιλιακές συστολές⁸⁴ και ότι 50% των θανάτων ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι αιφνίδιοι, δεν είναι γνωστό αν οι αρρυθμίες αυτές αυξάνουν τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου ανεξάρτητα από το βαθμό δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία ότι η αντιμετώπισή τους μειώνει την καρδιακή θνητότητα⁴⁸.

Στεφανιαία νόσος. Οι πρώτες ώρες του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου χαρακτηρίζονται από έντονη ηλεκτρική αστάθεια που υποχωρεί με την πάροδο του χρόνου^{85,86}. Η σημασία των κοιλιακών εκτάκτων συστολών της οξείας φάσης του εμφράγματος σαν αρρυθμιών προειδοποιητικών για την εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μαρμαρυγής είναι γνωστή⁶⁷, ωστόσο σήμερα με την ανάπτυξη των στεφανιαίων μονάδων οι αρρυθμίες αυτές δεν επηρεάζουν την πρόγνωση των ασθενών⁸⁷. Μετά την οξεία φάση, η παρουσία και η συχνότητα της έκτοπης κοιλιακής δραστηριότητας σύμφωνα με αρκετές μελέτες συνδέεται προγνωστικά με αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου για τα επόμενα 1-4 έτη⁸⁸⁻⁹¹. Αν και στις μελέτες αυτές η παρουσία και ο αριθμός των κοιλιακών εκτάκτων συστολών εξαρτάται από άλλους παράγοντες και κυρίως την ύπαρξη και το βαθμό δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας που αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα, φαίνεται ότι οι έκτακτες κοιλιακές συστολές αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου αιφνιδίου θανάτου και μάλιστα ανάλογα με τον αριθμό τους⁹².

Η συνηθέστερη αιτία αιφνιδίου θανάτου σε χρόνιους στεφανιαίους ασθενείς είναι μία κοιλιακή ταχυαρρυθμία που εκφυλίζεται σε κοιλιακή μαρμαρυγή⁹³. Οι κύριες αιτίες που προδιαθέτουν τους ασθενείς αυτούς σε ηλεκτρική αστάθεια είναι η μυοκαρδιακή ισχαιμία και η παρουσία ουλών ή και ανευρύσματος στο κοιλιακό μυοκάρδιο. Η μυοκαρδιακή ισχαιμία είναι αποτέλεσμα μειωμένης στεφανιαίας ροής σε σχέση με τις μεταβολικές ανάγκες του μυοκαρδίου και μπορεί να προκαλέσει θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες τόσο κατά την εισβολή όσο και κατά την επαναιμάτωση που ακολουθεί την αποδρομή της. Η παρουσία ουλών στο κοιλιακό μυοκάρδιο είναι συνήθως επακόλουθο προηγούμενου εμφράγματος - χωρίς όμως αυτό να είναι απαραίτητο - και προκαλεί συνθήκες ηλεκτρικής ανομοιογένειας στο κοιλιακό μυοκάρδιο.



5. Θεραπεία κοιλιακών αρρυθμιών

Αν και τα τελευταία χρόνια έχει γίνει σημαντική πρόοδος στη θεραπεία των κοιλιακών αρρυθμιών με ειδικές συσκευές και με χειρουργικές ή επεμβατικές μεθόδους, η φαρμακευτική θεραπεία με αντιαρρυθμικά φάρμακα εξακολουθεί να κατέχει σημαντική θέση. Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα ταξινομούνται σύμφωνα με τον τρόπο δράσης τους σε 4 ομάδες:

Ομάδα I: Στην ομάδα αυτή υπάγονται τα φάρμακα που δρουν αναστέλλοντας το ταχύ ρεύμα ιόντων νατρίου κατά την φάση Ο του δυναμικού ενεργείας. Ανάλογα με την επίδρασή τους στη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας διαιρούνται σε τρεις υποομάδες:

- **Υποομάδα IA:** Φάρμακα που παρατείνουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας (προκαϊναμίδη, κινιδίνη, δισοπυραμίδη).
- **Υποομάδα IB:** Φάρμακα που μειώνουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας (λιδοκαΐνη, μεξιλετίνη, φαινυτίνη, τοκαϊνίδη, μορισιζίνη).
- **Υποομάδα IC:** Φάρμακα που δεν επηρεάζουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας (φλεκαϊνίδη, ενκαϊνίδη, προπαφαινόνη).

Ομάδα II: Στην ομάδα αυτή υπάγονται τα φάρμακα που αποκλείουν τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς. Ανάλογα με ορισμένες επί μέρους ιδιότητές τους διακρίνονται σε β-αναστολείς με εγγενή συμπαθητικομιμητική δράση (οξηπρενολόλη, πιντολόλη), σε εκλεκτικούς β1-αναστολείς (μετοπρολόλη, βισοπρολόλη) και σε β-αναστολείς χωρίς τις ιδιότητες αυτές όπως η προπρανολόλη και η ναδολόλη.

Ομάδα III: Στην ομάδα αυτή υπάγονται τα φάρμακα που αναστέλλουν τους διαύλους καλίου και παρατείνουν την επαναπόλωση όπως, η αμιωδαρόνη, η σοταλόλη και το βρετύλιο.

Ομάδα IV: Φάρμακα που αναστέλλουν το βραδύ προς τα έσω ρεύμα ιόντων ασβεστίου (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη).

Στόχοι της αντιαρρυθμικής θεραπείας είναι, η βελτίωση ή εξαφάνιση των συμπτωμάτων και η μείωση της θνητότητας. Το αναμενόμενο όφελος από τη θεραπεία πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά με τους δυνητικούς κινδύνους της. Οι κίνδυνοι αυτοί περιλαμβάνουν τόσο κάρδιακές, όσο και εξωκάρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων. Οι τελευταίες κυμαίνονται από ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές ως την πρόκληση σοβαρών επιπλοκών όπως η ακοκκιοκυτταραιμία, η ηπατοτοξική δράση, οι διαταραχές λειτουργίας του θυρεοειδούς, και η πνευμονική ίνωση. Στις καρδιακές



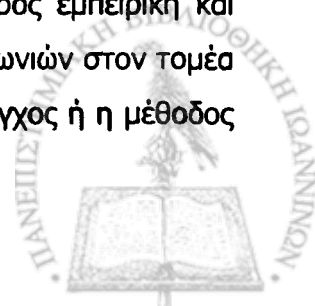
ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται η προαρρυθμία, η επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας και η πρόκληση βραδυαρρυθμιών.

Σαν προαρρυθμία χαρακτηρίζεται η πρόκληση νέας ή η επιδείνωση της προϋπάρχουσας αρρυθμίας με θεραπευτικά ή και υποθεραπευτικά επίπεδα φαρμάκου στο αίμα και είναι ίσως το σημαντικότερο μειονέκτημα των αντιαρρυθμικών φαρμάκων. Στη μελέτη CAST, η χορήγηση ενκαϊνίδης ή φλεκαϊνίδης - δύο αντιαρρυθμικών της ομάδας IC - σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με συχνές έκτακτες κοιλιακές συστολές ή μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, συνδυάσθηκε με 2-3πλάσια θνητότητα τους επόμενους 10 μήνες, παρά το γεγονός ότι τα φάρμακα αυτά ήταν καλά ανεκτά και αποτελεσματικά στην καταστολή των εκτάκτων συστολών.² Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στην προαρρυθμική δράση των φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης CAST-II, στην οποία χορηγήθηκε μορισιζίνη⁹⁴. Αν και δεν υπάρχουν ανάλογες προοπτικές μελέτες για όλα τα κυκλοφορούντα αντιαρρυθμικά φάρμακα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα ορισμένων μετααναλύσεων είναι πολύ πιθανό, ότι ανάλογα δυσμενή επακόλουθα μπορεί να έχει η χορήγηση και άλλων αντιαρρυθμικών της ομάδας I, όπως η κινιδίνη⁹⁵ και η μεξιλετίνη⁹⁶. Αντίθετα, σύμφωνα με τα σημερινά δεδομένα δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα αντιαρρυθμικά φάρμακα της ομάδας II και η αμιωδαρόνη, αυξάνουν τη θνητότητα.

Μια δυνητικά καταστροφική ανεπιθύμητη ενέργεια της αντιαρρυθμικής θεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με λανθάνουσα καρδιακή ανεπάρκεια, είναι η επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας⁹⁷, που οφείλεται στην αρνητική ινότροπη δράση, που είναι εντονότερη στα φάρμακα των ομάδων I, II και IV.

Οι βραδυαρρυθμίες τέλος, οφείλονται στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των αντιαρρυθμικών φαρμάκων και είναι επακόλουθο της αρνητικής χρονότροπης και δρομότροπης δράσης τους που ασκείται στο σύστημα παραγωγής και αγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος.

Οι σοβαρές αυτές ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιαρρυθμικών φαρμάκων καθιστούν απαραίτητη την προσεκτική επιλογή των ασθενών που μπορούν να ωφεληθούν από τη χρήση τους. Η μόνη ομόφωνα αποδεκτή σήμερα ένδειξη φαρμακευτικής αντιαρρυθμικής αγωγής φαίνεται να είναι οι κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες, με την προϋπόθεση εμφύτευσης απινιδιστή. Έτσι, ασθενείς που έχουν υποστεί επεισόδιο κοιλιακής μαρμαρυγής ή εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μη εμμένουσας με σοβαρές αιμοδυναμικές διαταραχές θα πρέπει να θεραπεύονται με εμφύτευση απινιδιστή κατά κανόνα μαζί με ένα ή περισσότερα αντιαρρυθμικά φάρμακα. Η επιλογή των φαρμάκων είναι σε μεγάλο μέρος εμπειρική και στηρίζεται στην αρχή της "δοκιμής και λάθους". Ένα πεδίο σοβαρών διαφωνιών στον τομέα αυτό είναι το ερώτημα αν ο προγραμματισμένος ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος ή η μέθοδος



Holter είναι ο καλύτερος τρόπος ελέγχου της αποτελεσματικότητας της αντιαρρυθμικής θεραπείας. Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, εκτός από τη χρησιμότητά της για το χαρακτηρισμό μιας κοιλιακής ταχυαρρυθμίας, θεωρήθηκε από πολλούς ερευνητές σαν η αποτελεσματικότερη μέθοδος και για τον έλεγχο της αντιαρρυθμικής αγωγής⁹⁸⁻¹⁰⁰. Ωστόσο, η ανωτερότητα της μεθόδου Holter επίσης υποστηρίζεται από άλλους ερευνητές^{101,102}, ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι από τη στιγμή που μια κοιλιακή ταχυαρρυθμία έχει προκληθεί και χαρακτηριστεί, δεν είναι χρήσιμη ούτε η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη ούτε η μέθοδος Holter για την εκτίμηση της θεραπείας¹⁰³. Με τα σημερινά δεδομένα και την απόδειξη της αποτελεσματικότητας της εμφύτευσης απινιδιστών, ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος για την επιλογή αντιαρρυθμικού έχει περάσει σε δεύτερη μοίρα. Ένα πιο καίριο ερώτημα αναφορικά με τη θεραπεία των ασθενών αυτών είναι η αποτελεσματικότητα της αντιαρρυθμικής θεραπείας. Σύμφωνα με ορισμένες μη τυχαιοποιημένες μελέτες¹⁰⁴⁻¹⁰⁶, η καταστολή μιας προκλητής κοιλιακής ταχυαρρυθμίας με τη χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων της ομάδας I είναι ενδεικτική καλής πρόγνωσης. Ωστόσο, σε μία προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη σε 170 ασθενείς με συμπτωματικές εμμένουσες κοιλιακές ταχυαρρυθμίες, η εμπειρική χορήγηση ενός εκλεκτικού β-αναστολέα, της μετοπρολόλης, ήταν εξ ίσου αποτελεσματική με την κατευθυνόμενη από ηλεκτροφυσιολογική μελέτη επιλογή ενός αποτελεσματικού αντιαρρυθμικού της ομάδας I, όσον αφορά τη συχνότητα αιφνιδίων θανάτων και υποτροπής της ταχυαρρυθμίας¹⁰⁷. Επίσης, μία πρόσφατη, τυχαιοποιημένη μελέτη σε 486 ασθενείς με κοιλιακές ταχυαρρυθμίες έδειξε ότι, μεταξύ 5 αντιαρρυθμικών της ομάδας I και ενός της ομάδας III (σοσταλόλη) η τελευταία είχε σημαντικά μικρότερο ποσοστό υποτροπών και θανάτων¹⁰⁵. Τέλος, στη μελέτη CASCADE¹⁰⁸ συγκρίθηκε σε τυχαιοποιημένη-προοπτική μελέτη 228 ασθενών που επιβίωσαν ενός εξωνοσοκομειακού επεισοδίου κοιλιακής μαρμαρυγής, η αποτελεσματικότητα στην πρόληψη αιφνιδίου θανάτου και κοιλιακών ταχυαρρυθμιών, της εμπειρικής χορήγησης αμιωδαρόνης και της ηλεκτροφυσιολογικά επιλεγμένης χορήγησης φαρμάκων της ομάδας I. Η επιβίωση στα 2 χρόνια χωρίς επεισόδια ανακοπής ή ταχυαρρυθμίας ήταν, 78% για την αμιωδαρόνη έναντι 52% για την ομάδα I. Στα 3 χρόνια τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 52% και 36%, ενώ στα 4 χρόνια ήταν 41% και 20%. Από τα ποσοστά αυτά είναι φανερό ότι, παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τα αντιαρρυθμικά της ομάδας III, η φαρμακευτική θεραπεία των υψηλού κινδύνου αυτών ασθενών απέχει πολύ από του να θεωρηθεί ικανοποιητική. Το γεγονός αυτό έχει στρέψει την προσπάθεια των ερευνητών σε άλλες, μη φαρμακευτικές μεθόδους πρόληψης του αιφνιδίου θανάτου, όπως η ενδοκαρδιακή εκτομή, η εκτομή του αστεροειδούς γαγγλίου και η τοποθέτηση εμφυτεύσιμων απινιδιστών. Η τελευταία μέθοδος είναι η περισσότερο δημοφιλής καθώς αρκετές μελέτες έδειξαν σημαντική μείωση των αιφνιδίων θανάτων¹⁰⁹, χωρίς όμως ταυτόχρονη μείωση της



ολικής θνητότητας^{110,111}. Νεότερες μελέτες ωστόσο, έδειξαν μείωση και της ολικής θνητότητας, από τη χρήση εμφυτεύσιμων απινιδιστών, σε μερικές κατηγορίες ασθενών^{112,113}.

Οι ασθενείς με κάποια από τις λεγόμενες δυνητικά κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες αποτελούν, όπως προαναφέρθηκε, μία αρκετά ανομοιογενή ως προς τα χαρακτηριστικά της ομάδα. Μία σημαντική υποομάδα της κατηγορίας αυτής είναι οι μετεμφραγματικοί ασθενείς με συχνές ή σύμπλοκες κοιλιακές έκτακτες συστολές ή μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, ιδιαίτερα όταν συνοδεύονται από συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Μετά τα αποτελέσματα των μελετών CAST-I και CAST-II, και μιας σειράς μικρότερων μελετών¹¹⁴, η χορήγηση στους ασθενείς αυτούς αντιαρρυθμικών της ομάδας I και ιδιαίτερα της ομάδας IC δεν συνιστάται. Αντίθετα, οι β-αναστολείς και ιδιαίτερα εκείνοι χωρίς εγγενή συμπαθητικομιμητική δράση, παρά την ασθενή αντιαρρυθμική δράση τους, πέτυχαν σε αρκετές μελέτες σημαντική μείωση της θνητότητας¹¹⁵. Ανασταλτικό παράγοντα στην ευρεία χρήση των φαρμάκων αυτών αποτελεί η έντονη αρνητική ινότροπη δράση τους και ο συνακόλουθος κίνδυνος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά και οι άλλες αντενδείξεις τους όπως οι βραδυαρρυθμίες, η περιφερική αγγειοπάθεια, το βρογχικό άσθμα και ο διαβήτης. Σήμερα ωστόσο είναι γνωστό ότι ορισμένοι τουλάχιστον β-αποκλειστές δρουν ευνοϊκά στην καρδιακή ανεπάρκεια¹¹⁶. Μία άλλη ομάδα αντιαρρυθμικών φαρμάκων με ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην επιβίωση μετεμφραγματικών ασθενών υψηλού κινδύνου, είναι τα αντιαρρυθμικά της ομάδας III¹¹⁷⁻¹¹⁸, είναι όμως απαραίτητες μεγαλύτερες μελέτες για την πιστοποίηση της αξίας τους στην ομάδα αυτή ασθενών. Αντίθετα, απογοητευτικά ήταν τα αποτελέσματα των μελετών με αντιαρρυθμικά της ομάδας IV, σε μετεμφραγματικούς ασθενείς. Πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες μελέτες σε μετεμφραγματικούς ασθενείς για την βεραπαμίλη¹¹⁹, την νιφεδιπίνη¹²⁰ και την διλτιαζέμη¹²¹ δεν έδειξαν μείωση της θνητότητας.

Εκτός από τους μετεμφραγματικούς ασθενείς, η θεραπεία άλλων παθολογικών καταστάσεων με δυνητικά κακοήθεις αρρυθμίες είχε επίσης απογοητευτικά αποτελέσματα. Μία ομάδα ασθενών με υψηλή θνητότητα, μεγάλο ποσοστό της οποίας οφείλεται στον αιφνίδιο θάνατο, είναι οι ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια οποιασδήποτε αιτιολογίας. Η θνητότητα ασθενών με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια είναι 50% τον πρώτο χρόνο¹²², ενώ η πενταετής επιβίωση ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια μη στεφανιαίας αιτιολογίας στη μελέτη Framingham, ήταν 38%¹²³. Δεδομένης της υψηλής συχνότητας κοιλιακών αρρυθμιών και αιφνιδίου θανάτου στους ασθενείς αυτούς, θεωρήθηκε εύλογη η προσπάθεια βελτίωσης της πρόγνωσης με τη χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων. Τα φάρμακα που μελετήθηκαν περισσότερο ήταν της ομάδας IA, τα αποτελέσματα όμως σε ασθενείς με διαστατική μυοκαρδιοπάθεια δεν ήταν ενθαρρυντικά¹²⁴. Πιο ελπιδοφόρα ήταν τα



αποτελέσματα της χορήγησης β-αναστολέων^{125,126} και αμιωδαρόνης^{127,128}, ωστόσο απαιτούνται μεγαλύτερες, προοπτικές μελέτες για οριστικά συμπεράσματα.

Συμπερασματικά, η φαρμακευτική αντιαρρυθμική αγωγή ασθενών με υψηλό κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου δεν επηρέασε σημαντικά μέχρι σήμερα την πρόγνωση των ασθενών αυτών. Αντίθετα, ενθαρρυντικά στην κατεύθυνση αυτή ήταν τα αποτελέσματα μιας σειράς μελετών με ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-ΜΕΑ). Οι μελέτες αυτές διενεργήθηκαν σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια^{3,4,5}, και σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας^{6,7} και επέφεραν μείωση της θνητότητας από 16% ως 40%. Το γεγονός ότι σε ορισμένες από τις μελέτες αυτές μειώθηκαν οι κοιλιακές αρρυθμίες^{4,8,9} και οι αιφνίδιοι θάνατοι^{4,6} αλλά και ορισμένες πειραματικές μελέτες^{129,130} παρέχουν ενδείξεις έμμεσης αντιαρρυθμικής δράσης των φαρμάκων αυτών, δεδομένης της έλλειψης κλασσικών αντιαρρυθμικών ιδιοτήτων. Μία πρόσφατη ανασκόπηση των Rahor και συν. έδειξε ότι σε 10 από 16 κλινικές μελέτες διαπιστώθηκε αντιαρρυθμική δράση και σε 4 από 8 μελέτες καταγράφηκε μείωση του αιφνιδίου θανάτου¹³¹.



B. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ

Η μελέτη του βασικού μηχανισμού των αρρυθμιών βασίσθηκε στη δυνατότητα καταγραφής του διαμεμβρανικού δυναμικού ενέργειας των μυοκαρδιακών κυττάρων με μικροηλεκτρόδια. Με βάση τις πληροφορίες αυτές οι Hoffman και Rosen¹³² κατάταξαν τις αρρυθμίες σε δύο μεγάλες κατηγορίες: (α) Διαταραχές της παραγωγής και (β) Διαταραχές της αγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος (πίνακας 2). Και οι δύο αυτές ανωμαλίες μπορούν να συνυπάρχουν, ενώ επίσης, η διαταραχή που πυροδοτεί μια εμμένουσα ταχυαρρυθμία, π.χ. μια έκτακτη συστολή, μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικό μηχανισμό από εκείνο που συντηρεί την αρρυθμία.

Πίνακας 2. Ταξινόμηση των μηχανισμών των αρρυθμιών.

1. ΑΝΩΜΑΛΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΟΣ

A. Αυτοματισμός

1. Φυσιολογικός αυτοματισμός
2. Παθολογικός αυτοματισμός

B. Πυροδοτούμενη δραστηριότητα

1. Πρώιμες μετεκπολώσεις
2. Όψιμες μετεκπολώσεις

2. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΟΣ

A. Αποκλεισμός της αγωγής με "διαφυγή" από έκτοπο βηματοδότη

B. Μονοδρομικός αποκλεισμός και επανείσοδος

1. Τακτική (ordered) επανείσοδος: λειτουργική, ανισοτροπική, ανατομική
2. Τυχαία (random) επανείσοδος

Γ. Ανάκλαση (reflection)

3. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΟΣ

Παρασυστολία

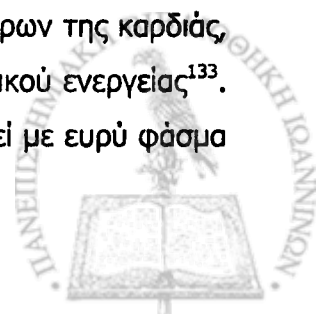
4. ΜΗΧΑΝΟΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΣΥΖΕΥΞΗ

1. ΑΝΩΜΑΛΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΟΣ.

1.1. Αυτοματισμός

Φυσιολογικός αυτοματισμός.

Ο φυσιολογικός αυτοματισμός είναι ιδιότητα αρκετών ειδικών κυττάρων της καρδιάς που παρουσιάζουν αυτόματη διαστολική εκπόλωση στη φάση 4 του δυναμικού ενεργείας¹³³. Πρωτεύων βηματοδότης της καρδιάς είναι ο φλεβόκομβος, που βηματοδοτεί με ευρύ φάσμα



συχνοτήτων, από 40/min κατά τη διάρκεια του ύπνου, μέχρι 200/min στη μέγιστη κόπωση. Τα άλλα αυτοματικά κύτταρα έχουν χαμηλότερο ρυθμό παραγωγής ερεθισμάτων και φυσιολογικά η λειτουργία τους καταστέλλεται με υπερκέρραση ρυθμού από το φλεβόκομβο¹³⁴. Μεταβολές στη συχνότητα παραγωγής ερεθισμάτων από το φλεβόκομβο καθώς και άρση της καταστολής ή αύξηση της ιδιοσυχνότητας των λοιπών κέντρων, προκαλεί αρρυθμίες από διαταραχή του φυσιολογικού αυτοματισμού.

Παθολογικός αυτοματισμός.

Τα καρδιακά κύτταρα που φυσιολογικά δεν παρουσιάζουν αυτόματη διαστολική εκπόλωση, μπορούν κάτω από την επίδραση παθολογικών καταστάσεων (πχ. ισχαιμία), να εμφανίσουν παθολογικό αυτοματισμό, που δεν υπόκειται σε υπερκέρραση ρυθμού και να προκαλέσουν αρρυθμίες¹³⁵.

1.2. Πυροδοτούμενη δραστηριότητα.

Εκπολώσεις που ακολουθούν το δυναμικό ενέργειας και ονομάζονται μετεκπολώσεις, μπορεί να είναι πρώιμες όταν συμβαίνουν στη φάση της αναπόλωσης του δυναμικού ενέργειας ή όψιμες όταν ακολουθούν την πλήρη επαναπόλωσή του. Όταν οι μετεκπολώσεις φθάσουν τον ουδό διέγερσης προκαλούν ένα ή περισσότερα δυναμικά ενεργείας¹³⁶. Οι αρρυθμίες που οφείλονται σε πρώιμες ή όψιμες μετεκπολώσεις καλύπτονται από τον όρο πυροδοτούμενη δραστηριότητα¹³⁷.

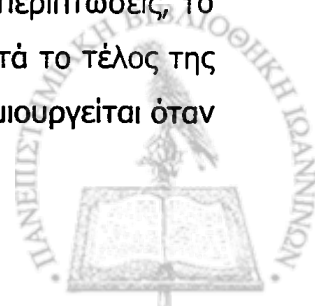
2. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΤΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΟΣ.

2.1. Αποκλεισμός της αγωγής και «διαφυγή» από έκτοπο βηματοδότη.

Ένας έκτοπος βηματοδότης αναλαμβάνει με την δική του χαμηλή ιδιοσυχνότητα να βηματοδοτήσει την καρδιά, όταν το φυσιολογικά παραγόμενο φλεκομβικό ερέθισμα δεν μπορεί να φθάσει σε όλο το μυοκάρδιο, λόγω διακοπής της αγωγής σε οποιοδήποτε σημείο του ερεθισματοαγωγού συστήματος.

2.2. Μονοδρομικός αποκλεισμός και επανείσοδος.

Το φλεβοκομβικό ερέθισμα, αφού εκπολώσει διαδοχικά το κοιλιακό και κοιλιακό μυοκάρδιο σταματά, αφού περιβάλλεται από ανερέθιστο ιστό. Σε ορισμένες περιπτώσεις, το ερέθισμα συνεχίζει τη διαδρομή του και εκπολώνει εκ νέου το μυοκάρδιο μετά το τέλος της ανερέθιστης περιόδου του. Το φαινόμενο αυτό λέγεται «επανείσοδος» και δημιουργείται όταν



στην πορεία του ερεθίσματος υπάρχει περιοχή μονοδρομικού αποκλεισμού και το ερέθισμα επεκτείνεται από άλλη περιοχή με μειωμένη ταχύτητα αγωγής, ώστε επιστρέφοντας αντίδρομα από την οδό που είχε το μονοδρομικό αποκλεισμό συναντά την περιοχή εκκίνησης μετά το τέλος της ανερέθιστης περιόδου. Η επανείσοδος λέγεται τακτική όταν αφορά ανατομικό ή λειτουργικό κύκλωμα σταθερής εντόπισης και μεγέθους και τυχαία όταν είναι μεταβαλλόμενη. Ο μονοδρομικός αποκλεισμός που είναι απαραίτητος για τη δημιουργία επανεισόδου, προκαλείται, είτε από τοπικές διαφορές της ανερέθιστης περιόδου της μεμβράνης¹³⁸, είτε από ανομοιογένεια στην εξάπλωση του ερεθίσματος¹³⁹.

3. ΜΙΚΤΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΟΣ.

Παρασυστολία.

Όταν ένας έκτοπος βηματοδότης προστατεύεται από την υπερκέρταση ρυθμού του πρωτεύοντα βηματοδότη με αποκλεισμό εισόδου, μπορεί να προκαλέσει έκτοπη δραστηριότητα, εφ' όσον δεν υπάρχει γύρω του και αποκλεισμός εξόδου¹⁴⁰.

4. ΜΗΧΑΝΟΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΖΕΥΞΗ

Το φαινόμενο κατά το οποίο μηχανικές αλλαγές στην καρδιά μπορούν να προκαλέσουν διέγερση και αρρυθμία αναπτύσσεται αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο.

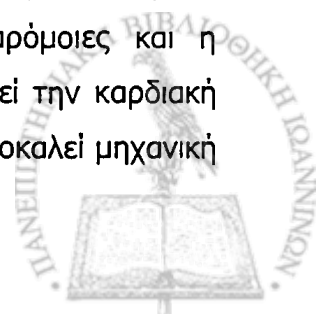


Γ. ΜΗΧΑΝΟΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΑΤΡΟΦΟΔΟΤΗΣΗ

1. Γενικά

Η έρευνα του φαινομένου κατά το οποίο οι μηχανικές αλλαγές (διάταση, σύσπαση), προκαλούν ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές στην καρδιά και τελικά μπορούν να προκαλέσουν διέγερσή της είναι σχετικά πρόσφατη^{14,15}, αφού επί μακρόν είχε εστιάσει την προσοχή της στη διερεύνηση του αντίθετου φαινομένου της ηλεκτρομηχανικής ζεύξης (HMZ/ excitation-contraction coupling), κατά το οποίο οι ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές προηγούνται και προκαλούν τις μηχανικές αλλαγές. Το 1943 ο Bozler¹⁴¹ παρατήρησε ότι μεταβολές του τόνου του καρδιακού μυός μπορεί να προκαλέσουν έναρξη συστολής, ενώ το 1954 οι Dudel και Trautwein¹¹ με ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες σε απομονωμένο καρδιακό μυ, απέδειξαν ότι ο αυτοματισμός των μυοκαρδιακών ινών αυξάνει κάτω από συνθήκες διάτασής τους. Το 1960 ο Von M Stauch¹⁴² με πειράματα σε ακέραιη καρδιά βρατόχου, έδειξε ότι η αλλαγή του τύπου της συστολής από ισομετρική σε ιστονική προκαλεί βράχυνση του διαστήματος QT στο ΗΚΓ. Το 1963 οι Penefsky και Hoffman¹⁴³ μελέτησαν την επίδραση της διάτασης στις ηλεκτρικές ιδιότητες του καρδιακού μυός και το 1964 ο Deck απέδειξε ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές μετά από διάταση ινών του Purkinje¹⁴⁴. Οι μελέτες αυτές αποτελούσαν ήδη μια καταφατική απάντηση στο ερώτημα που υπήρχε στον τίτλο μελέτης του Lab του 1968¹⁴⁵, για το αν υπάρχει μηχανοηλεκτρική καθοδήγηση στην καρδιά. Αν και το μεγαλύτερο μέρος της έρευνας της επίδρασης των μηχανικών αλλαγών στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες μέχρι σήμερα, αφορά το κοιλιακό μυοκάρδιο, υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν την ύπαρξή του φαινομένου και σε άλλους ανατομικούς σχηματισμούς, όπως είναι το κολπικό μυοκάρδιο¹⁴⁶ και ινοβλάστες του φλεβοκόμβου¹⁴⁷.

Έχουν χρησιμοποιηθεί πολλοί όροι για την περιγραφή του φαινομένου, όπως "μηχανοηλεκτρική ζεύξη" (MHZ/ mechano-electric coupling) και "μηχανοηλεκτρική καθοδήγηση" (MHK/ mechano-electric transduction), αλλά ο όρος "μηχανοηλεκτρική ανατροφοδότηση" (MHA/ mechano-electric feedback), περιγράφει καλύτερα το λειτουργικό ρόλο που μπορεί να έχει το φαινόμενο, στην καρδιακή λειτουργία. Η καρδιά υφίσταται κυκλικά και συνεχώς μηχανικές αλλαγές στην τοιχωματική τάση και φόρτιση, που είναι παράλληλες με τις ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές που τις προκαλούν (HMZ). Από την άλλη, οι μηχανικές αλλαγές προκαλούν μεταβολές στην ηλεκτροφυσιολογία της κυτταρικής μεμβράνης και διέγερση, που μπορεί να οδηγήσει σε νέα μηχανική λειτουργία (MHZ). Οι μέθοδοι που ακολουθούνται και στις δύο αυτές διαδικασίες είναι παρόμοιες και η αλληλεπίδραση μεταξύ τους θα μπορούσε να συντονίζει και να σταθεροποιεί την καρδιακή λειτουργία, κάτω από φυσιολογικές περιστάσεις, αλλά αντίθετα μπορεί να προκαλεί μηχανική



και ηλεκτρική αστάθεια κάτω από παθολογικές συνθήκες¹⁴⁸. Έτσι σε καρδιοπάθειες που προκαλούν παθολογικές μηχανικές αλλαγές στην καρδιά (καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, κλπ), είναι δυνατόν να διαταράσσεται η ρύθμιση της καρδιακής λειτουργίας και να προκαλούνται κλινικά σύνδρομα που συνοδεύονται από αρρυθμίες που είναι δύσκολο να εξηγηθούν και να θεραπευθούν.

2. Ηλεκτρομηχανική ζεύξη

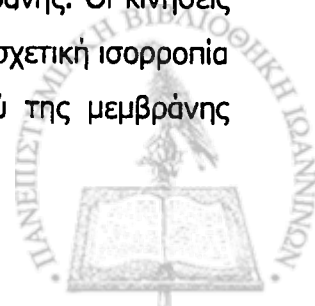
Η ΗΜΖ είναι ένα καλά μελετημένο φαινόμενο^{149,150}. Οι αλλαγές του δυναμικού της μεμβράνης οφείλονται σε μετακινήσεις ιόντων, που δημιουργούν διαμεμβρανικά ρεύματα, με σκοπό την δημιουργία ιοντικής ισορροπίας¹⁵¹. Η εκπόλωση του μυοκαρδιακού κυττάρου συνοδεύεται από είσοδο ιόντων ασβεστίου, που συνδεόμενα με την τροπονίνη-C τη μετατρέπουν σε τροπονίνη-I, επιτρέποντας την αλληλεπίδραση ακτίνης μυοσίνης και έτσι προκαλείται καρδιακή συστολή⁴⁴.

3. Μηχανισμός της ΜΗΑ

Στη φυσιολογία της ΜΗΑ, αλλαγές του μήκους (διάταση) ή της αναπτυσσόμενης δύναμης (σύσπαση) των μυοκαρδιακών ινών, μπορεί να επηρεάσουν το δυναμικό της μεμβράνης με πρόκληση ιοντικών ρευμάτων μέσω μεμβρανικών διαύλων, ή με μεταβολή του ελεύθερου σαρκοπλασματικού Ca^{2+} , που προκαλεί ηλεκτροχημική κλίση του ιόντος και ανταλλαγή Na/Ca. Οι διεργασίες της ΜΗΑ χρησιμοποιούν cAMP και καταναλίσκουν ενέργεια από το ATP¹⁵²⁻¹⁵⁵.

3.1. Διαστολική φόρτιση και δίαυλοι ενεργοποιούμενοι μηχανικά, με διάταση (stretch).

Στα κύτταρα των βιολογικών συστημάτων υπάρχουν μηχανικά ενεργοποιούμενα κανάλια (MEK/ stretch activated channels)¹⁵⁶⁻¹⁵⁹, η συμμετοχή των οποίων σε διάφορες λειτουργίες, όπως η οσμορύθμιση και η αίσθηση (οπτικός και ακουστικός υποδοχέας), είναι προφανής, αλλά ο ρόλος τους στην καρδιά ήταν λιγότερο φανερός. Οι Sachs και Guharay¹⁶⁰ περιέγραψαν τέτοια MEK σε σκελετικούς μύες, ενώ οι Craelius και συν¹⁶¹ τα περιέγραψαν στην καρδιά. Οι μηχανικές αλλαγές μεταβάλλουν τη διαπερατότητα των MEK και προκαλούν διαμεμβρανικά ιοντικά ρεύματα, αλλάζοντας τελικά το δυναμικό της μεμβράνης. Οι κινήσεις των ιόντων γίνονται προς την κατεύθυνση εκείνη που θα δημιουργήσει μία σχετική ισορροπία δυναμικών^{162,163}. Οι μηχανικές αλλαγές και οι μεταβολές του δυναμικού της μεμβράνης



χρησιμοποιούν για τις διεργασίες τους ATP, cAMP, φωσφοκινάσες και άλλους ενδοκυττάριους διαβιβαστές¹⁵¹.

3.2. Συστολική φόρτιση και αλλαγές του Ca^{2+} .

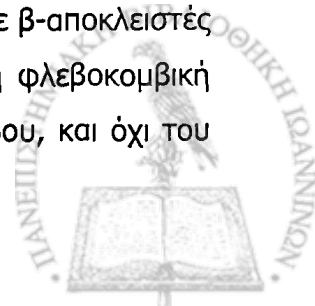
Αν και οι περισσότερες έρευνες εμπλέκουν τα MEK στη διαδικασία της ΜΗΑ, φαίνεται ότι και η συστολική δραστηριότητα των μυοκαρδιακών ινών μπορεί να προκαλέσει ηλεκτρική διέγερση μέσω αλλαγών του ελεύθερου ενδοκυττάριου Ca^{2+} ¹⁶⁴. Η αυξημένη μυοκαρδιακή βράχυνση κατά τη συστολή, μειώνει την τάση του Ca^{2+} να ενωθεί με την Τροπονίνη-*C* και απενεργοποιεί τη δύναμη¹⁶⁵. Ελεύθερο Ca^{2+} έρχεται από τα μυοϊνίδια στο σαρκόπλασμα, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η συγκέντρωσή του εκεί και να προκαλούνται ασβεστιο-εξαρτώμενα ιοντικά ρεύματα, κυρίως μέσω ανταλλαγής Na/Ca ^{166,167}, τα οποία προκαλούν παράταση του δυναμικού ενέργειας και πιθανόν πρώιμες μετεκπολώσεις^{168,169}. Οι Marcell και συν¹⁷⁰ παρατήρησαν σχέση, διεγερμένων αναπαραγόμενων συστολών (triggered propagated contractions) και όψιμων μετεκπολώσεων, και απέδειξαν ότι το μηχανικό συμβάν δεν προκλήθηκε από το ηλεκτρικό, αλλά μάλλον το Ca^{2+} προκάλεσε και τα δύο. Τελικά ο ρόλος του Ca^{2+} είναι κρίσιμος τόσο στην ΗΜΖ και τη ΜΗΑ, όσο και στην αρρυθμογένεση.

4. Η Μηχανοηλεκτρική ανατροφοδότηση στους ανατομικούς σχηματισμούς της καρδιάς

Πρακτικά όλοι οι ανατομικοί σχηματισμοί της καρδιάς παρουσιάζουν ΜΗΑ.

4.1. Φλεβοκόμβος

Το 1915 ο Bainbridge¹⁷¹, και το 1956 ο Blinks¹⁷², παρατήρησαν ότι με την αύξηση της πίεσης του αριστερού κόλπου αυξάνεται η καρδιακή συχνότητα. Ο πιο πιθανός μηχανισμός σε άθικτη καρδιά *in situ* είναι νευρικός μέσω εξωτερικών αντανακλαστικών (external reflexes). Θα μπορούσε όμως να υποθεθεί σαν πιθανός μηχανισμός και η άμεση επίδραση της αυξημένης πίεσης σε MEK του φλεβοκόμβου που μεταβάλλουν τον αυτοματισμό του και τη συχνότητα βηματοδότησης. Κατά την καρδιακή λειτουργία η κολπική πίεση υφίσταται κυκλικά μεταβολές που ακολουθούν την λειτουργία των πνευμόνων. Μία μελέτη¹⁷³ δείχνει ότι η πρόληψη της περιοδικής διάτασης του φλεβοκόμβου από αυτές τις κυκλικές μεταβολές της κολπικής πίεσης μειώνει τη φλεβοκομβική αρρυθμία, ακόμη και σε περιπτώσεις που το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα είναι κατεσταλμένα με β-αποκλειστές ή διατομή του πνευμονογαστρικού αντίστοιχα. Αυτό αποτελεί ένδειξη ότι η φλεβοκομβική αρρυθμία είναι πιθανόν αποτέλεσμα της επίδρασης της ΜΗΑ του φλεβοκόμβου, και όχι του



αυτόνομου νευρικού συστήματος, για τον αποκλεισμό του οποίου όμως χρειάζονται περαιτέρω μελέτες.

4.2. Ινοβλάστες του φλεβοκόμβου

Οι Kohl, Kamkin και συν¹⁷⁴ έκαναν τη σημαντική διαπίστωση, ότι κύτταρα του φλεβοκόμβου που δεν ήταν δυνατόν να διεγερθούν ηλεκτρικά και που πιθανόν ήταν ινοβλάστες, παρουσίαζαν τη δυνατότητα να διεγερθούν μετά από διάταση.

4.3. Ίνες Purkinje

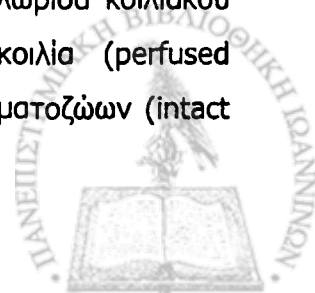
Οι Kaufmann και Theophile¹⁷⁵ το 1967 και οι Rosen¹⁷⁶ και συν πιο πρόσφατα, απέδειξαν ότι οι μηχανικές αλλαγές προκαλούν ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές σε παρασκευάσματα απομονωμένων ινών Purkinje.

4.4. Κοιλίες

Υπάρχουν πολλές μελέτες από διάφορους ερευνητές και σε διαφορετικό τύπο παρασκευασμάτων κοιλιακού μυοκαρδίου (απομονωμένο μυοκάρδιο αριστερής κοιλίας καθώς και άθικτη αριστερή κοιλία), που αποδεικνύουν ότι οι μηχανικές αλλαγές μεταβάλλουν το δυναμικό ενέργειας. Τα ηλεκτροφυσιολογικά αποτελέσματα των μηχανικών αλλαγών είναι παρόμοια στις διάφορες μελέτες. Οι επαναλαμβανόμενες παραμορφώσεις της κυτταρικής μεμβράνης (micropipette suction, osmotic swelling, cell inflation) αυξάνουν την πιθανότητα να ανοίξουν ΜΕΚ, προκαλώντας αλλαγές στο ηλεκτρικό σήμα που λαμβάνεται από το μικροηλεκτρόδιο, ενώ η καταγραφή από μη παραμορφωμένη μεμβράνη δείχνει απλό θόρυβο. Οι μηχανικά εισαγόμενες ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές περιγράφονται στο σημείο αυτό¹⁵².

Διαστολική εκπόλωση: Συνεχής ή παροδική διάταση του υγιούς μυοκαρδίου μπορεί να προκαλέσει εκπόλωσή του, και να οδηγήσει σε αυτόχθονη δραστηριότητα^{11, 143, 144, 161, 174, 177}. Η διαστολική εκπόλωση οφείλεται πιθανόν στο άνοιγμα ΜΕΚ.

Δυναμικό ενέργειας: Συστολές με αυξημένη φόρτιση (large load) έχουν βραχύ δυναμικό ενέργειας (ΔΕ) σε σύγκριση με συστολές μειωμένης φόρτισης (reduced load). Όπως αποδείχθηκε με πειράματα σε παρασκευάσμα θηλοειδούς (papillary) μυός γάτας, η μηχανική μείωση της φόρτισης κατά τη διάρκεια της συστολής παρατείνει το ΔΕ της ίδιας της συστολής, γεγονός που μπορεί να οφείλεται σε πρώιμες μετεκπολώσεις^{152, 178, 179}. Η βράχυνση του ΔΕ σε αυξημένη μηχανική φόρτιση έχει αποδειχθεί σε πολλά διαφορετικά παρασκευάσματα όπως, θηλοειδούς μυός (isolated papillary muscle)¹⁷⁷, λωρίδα κοιλιακού μυοκαρδίου (frog ventricular strip)¹⁸⁰, και ακέραιη αποχωρισμένη κοιλία (perfused ventricles)^{152, 181}. Πολλές μελέτες το έδειξαν επίσης σε άθικτη κοιλία πειραματοζώων (intact



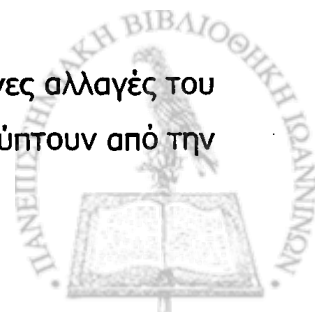
ventricle)^{27,182-184}, καθώς και σε άνθρωπο κατά τη διάρκεια καρδιακής εγχείρησης^{185,186} και καρδιακού καθετηριασμού¹⁸⁷. Πρόσφατα το φαινόμενο αποδείχθηκε και σε απομονωμένες μυοκαρδιακές ίνες¹⁸⁸, ενώ σε άθικτες καρδιές in situ διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της φόρτισης μιας συστολής προκαλεί πιο απότομη άνοδο της φάσης 0 του ΔΕ και τονίζει την υπερφυσιολογική φάση^{186,180}. Γενικά, ενώ παρατηρείται αξιοσημείωτη αρμονία των αποτελεσμάτων στις μελέτες που αφορούν τη ΜΗΑ στις κοιλίες, υπάρχουν και μερικές αντίθετες παρατηρήσεις. Αν και η αυξημένη φόρτιση, όπως προαναφέρθηκε, βραχύνει το ΔΕ, άλλες μελέτες έδειξαν ότι μπορεί να το παρατείνει^{191,192}. Οι Franz και συν διαπίστωσαν βράχυνση της πρώιμης φάσης του ΔΕ αλλά παράταση όταν μέτρησαν την τελική φάση του ΔΕ, που είναι πιθανόν να οφείλεται σε πρώιμες μετεκπολώσεις^{14, 169}, που συμβαίνουν στο τελικό άκρο του ΔΕ, παρατείνοντάς το. Η δημιουργία επάρματος U που είναι πολύ κοντά στο T μπορεί να προκαλέσει ψευδή παράταση του διαστήματος QT. Έτσι φαίνεται ότι αυτές οι αντίθετες παρατηρήσεις είναι εικονικές μάλλον παρά πραγματικές.

Διεγερσιμότητα: Οι παραπάνω αλλαγές του ΔΕ αντανακλούν σε μεταβολές της μυοκαρδιακής διεγερσιμότητας και ανερεθιστότητας¹⁹³⁻¹⁹⁶, αν και άλλες μελέτες έδειξαν αντίθετα αποτελέσματα^{179,197}. Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων της ΜΗΑ στη διεγερσιμότητα μπορεί να οφείλεται στην ετερογένεια με την οποία συσπάται η αριστερή κοιλία¹⁹⁸, ή ακόμη και στη διαφορετική επίδραση που μπορεί να έχει η δράση του προφόρτιου από αυτή του μεταφόρτιου¹⁹⁹.

Ταχύτητα αγωγής: Τα αποτελέσματα των ερευνών είναι αντιφατικά. Μερικοί ερευνητές διαπίστωσαν αύξηση της ταχύτητας αγωγής (ΤΑ) σε ίνες Purkinje με διάτασή τους^{200,201}, που σχετίσθηκε με γεωμετρικές αλλαγές της μεμβράνης παρά με αλλαγές της αντίστασής της, ενώ φαίνεται ότι σε περαιτέρω διάταση (πάνω από 1,5 φορά του αρχικού μήκους) η ΤΑ μειώνεται. Αντίθετα άλλες μελέτες σε παρασκευάσμα ακέραιης κοιλίας, δεν απέδειξαν κάποια επίδραση της διάτασης στην ΤΑ²⁰². Οι αναφερόμενες αντίθετες παρατηρήσεις όσον αφορά την επίδραση της φόρτισης στην ΤΑ, μπορεί να ερμηνευθούν από το γεγονός ότι η φόρτιση ολόκληρης της αριστερής κοιλίας πιθανόν προκαλεί ανομοιογενείς αλλαγές στην ταχύτητα αγωγής (διαφορετική δράση στις ίνες Purkinje από ότι στο κοιλιακό μυοκάρδιο). Το θέμα της επίδρασης των μηχανικών αλλαγών στην ΤΑ φαίνεται ότι χρειάζεται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινισθεί πλήρως.

5. Η Μηχανοηλεκτρική ανατροφοδότηση και το ΗΚΓ

Το ΗΚΓ επιφανείας μπορεί επίσης να εκφράσει τις μηχανικά εισαγόμενες αλλαγές του ΔΕ, αφού αυτό καταγράφει το αλγεβρικό άθροισμα των ανυσμάτων που προκύπτουν από την



ανομοιογενή διάδοση του ΔΕ σε όλο το μυοκάρδιο. Οι ΗΚΓ/φικές μεταβολές που έχει διαπιστωθεί ότι εκφράζουν την ΜΗΑ περιγράφονται παρακάτω.

5.1 QT διάστημα του ΗΚΓ/φήματος.

Η διάρκεια του ΔΕ εκφράζεται με το διάστημα QT του ΗΚΓ/φήματος και έτσι οι μεταβολές της διάρκειας του ΔΕ μετά από μηχανική φόρτιση καταγράφονται με ανάλογες μεταβολές του διαστήματος QT, όπως έχει αποδειχθεί πειραματικά, από τους Lab και συν.^{14, 179} αλλά και κλινικά από τους Ford και Campbell, οι οποίοι διαπίστωσαν παράταση του QT διαστήματος σε ασθενείς μετά από μείωση της αρτηριακής πίεσης με νιτρώδες αμύλιο²⁰³. Οι Yamashita και συν διαπίστωσαν σε ασθενείς μετά από βαλβιδοπλαστική πνευμονικής και αορτικής βαλβίδας, ότι το QT εξαρτάται κυρίως από το μεταφόρτιο παρά από το προφόρτιο²⁹.

5.2 Έπαρμα T.

Το έπαρμα T προκύπτει από το κύμα της αναπόλωσης που κατευθύνεται αντίθετα από την εκπόλωση, από το επι- προς το ενδοκάρδιο και αυτή η αντίθετη πορεία έχει αποτέλεσμα στη δημιουργία "ανώμαλων" θετικών επαρμάτων T²⁰⁴. Οι Antzelevitch και συν έδειξαν επίσης ότι υπάρχει κυτταρική ετερογένεια στο τοίχωμα των κοιλιών²⁰⁵. Είναι πιθανόν η ΜΗΑ να παίζει ένα ρυθμιστικό ρόλο. Έχει δείχθει ότι αλλαγές της μηχανικής φόρτισης μεταβάλλουν το έπαρμα T¹⁸⁴. Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα του ότι αλλαγές του όγκου ρυθμίζουν την τοπική μηχανική ανομοιογένεια στο τοίχωμα των κοιλιών. Υπάρχουν και άλλες εναλλακτικές ερμηνείες των αλλαγών του T που προκύπτουν από αλλαγές της φόρτισης²⁰⁶.

5.3 Έπαρμα U.

Υπάρχουν έμμεσες ενδείξεις από διαφορετικές μελέτες ότι οι μηχανικές αλλαγές προκαλούν την εμφάνιση κύματος U στο ΗΚΓ^{14,207,208}. Σε άλλη μελέτη¹⁶⁹ περιγράφονται αλλαγές του κύματος U κατά τη διάρκεια χειρισμών φόρτισης in vivo που σχετίζονται με πρώιμες μετεκπολώσεις.

5.4 Σύμπλεγμα QRS.

Λόγω των διαφορών που παρατηρήθηκαν στις διάφορες μελέτες σχετικά με την επίδραση της μηχανικής φόρτισης στην ταχύτητα αγωγής, οι Σιδεράς και συν μελέτησαν την επίδραση της αρτηριακής πίεσης στη διάρκεια του συμπλέγματος QRS του ΗΚΓ/φήματος, που εκφράζει την ταχύτητα ενδοκοιλιακής αγωγής²⁰⁹, και απέδειξαν ότι με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης παρατείνεται η διάρκεια του QRS, που σημαίνει αύξηση του χρόνου



διάδοσης του ερεθίσματος στο μυοκάρδιο και συνεπώς μείωση της ενδοκοιλιακής ταχύτητας αγωγής.

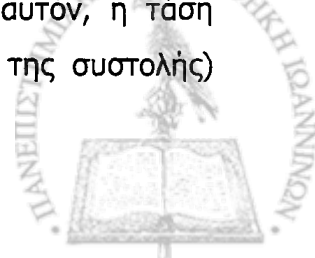
6. Ο ρυθμιστικός ρόλος της μηχανοηλεκτρικής ανατροφοδότησης

6.1. Ρύθμιση της καρδιακής συχνότητας και του ρυθμού

Ο καρδιακός ρυθμός και η καρδιακή συχνότητα σε φυσιολογική καρδιά καθορίζονται από τη λειτουργία του φλεβοκόμβου. Έχει αποδειχθεί από μελέτες ότι η αλλαγή της πίεσης των κόλπων μεταβάλλει την συχνότητα και τον ρυθμό, έχοντας ένα ρυθμιστικό ρόλο στη λειτουργία του φλεβοκόμβου^{170, 171}. Αν και, σε άθικτη καρδιά, διάφορα εξωτερικά και κεντρικά αντανακλαστικά αποτελούν το βασικό μεσολαβητή στη ρύθμιση της λειτουργίας του φλεβοκόμβου²¹⁰, είναι πιθανόν να παίζουν κάποιο ρυθμιστικό ρόλο και διαύλοι της μεμβράνης των φλεβοκομβικών κυττάρων που ενεργοποιούνται με διάταση. Η έρευνα έχει αποδείξει ότι η πρόληψη των μεταβολών της κοιλιακής πίεσης που προκαλούνται από τις αναπνευστικές κινήσεις, μειώνει την φλεβοκομβική αρρυθμία, γεγονός που δεν σχετίζεται με εξωτερικά αντανακλαστικά¹⁷². Οι Kohl και συν επίσης έδειξαν ότι μηχανοευαίσθητοι ινοβλάστες του φλεβοκόμβου μπορεί επίσης να επηρεάζουν την λειτουργία του φλεβοκόμβου^{142, 173}.

6.2. Ρύθμιση της μηχανικής λειτουργίας της καρδιάς

Αν και οι περισσότερες μελέτες σε άθικτη καρδιά in situ χρησιμοποίησαν μεγάλες μεταβολές της μηχανικής φόρτισης με σκοπό να προκαλέσουν ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές, σε μία μελέτη¹⁸³ αποδείχθηκε ότι ακόμη και μικρές αλλαγές της αρτηριακής πίεσης (της τάξεως του 10-20 %) μπορούν να μεταβάλλουν τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου. Αυτό αποτελεί ένα σημαντικό ενισχυτικό στοιχείο της άποψης ότι η μηχανοηλεκτρική ανατροφοδότηση μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ηλεκτρομηχανικής αλληλεπίδρασης¹⁵². Η ηλεκτρική παράταση του δυναμικού ενέργειας οδηγεί σε αύξηση της αναπτυσσόμενης τάσης από τις μυοκαρδιακές ίνες, πιθανόν μέσω αύξησης του ενδοκυττάρου ασβεστίου²¹¹. Από την άλλη, συστολές με μικρή μηχανική φόρτιση συνοδεύονται από παράταση του δυναμικού ενέργειας και αύξηση του ελεύθερου ενδοκυττάρου ασβεστίου, που με τη σειρά του μπορεί να οδηγήσει σε εκ νέου αύξηση της δύναμης συστολής. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, αυτές οι μηχανικά εισαγόμενες αλλαγές του ενδοκυττάρου ασβεστίου μπορεί να βασίζονται σε διαύλους που ενεργοποιούνται με διάταση, και μπορεί να έχουν κάποια σχέση και με την ευρέως αποδεκτή περίπτωση μηχανοευαίσθησίας, δηλαδή το νόμο του Starling για την καρδιά. Κατ' αυτόν, η τάση σύνδεσης της συστολικής συσκευής με το ασβέστιο (άρα και η ένταση της συστολής)

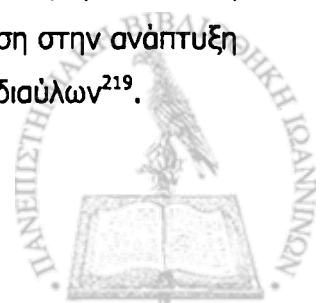


εξαρτάται άμεσα από το τελοδιαστολικό μήκος των μυοκαρδιακών ινών²¹². Εν τούτοις, μελέτες έχουν δείξει ότι μηχανοευαίσθητοι δίαυλοι (που αποτελούν το βασικό στοιχείο της μηχανοηλεκτρικής ανατροφοδότησης), μπορεί να παίζουν κύριο ρόλο στην εκδήλωση του νόμου του Starling, ιδίως σε άθικτη καρδιά²¹³. Τέτοιοι δίαυλοι μπορούν να μεταβάλλουν άμεσα ή έμμεσα (μέσω ανταλλαγής Na-Ca) τη συγκέντρωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και να ρυθμίζουν τη συσπαστικότητα. Άμεσες ενδείξεις για τη συμμετοχή των μηχανικά προκαλούμενων μεταβολών του ενδοκυττάριου ασβεστίου στη ρύθμιση της συσπαστικότητας, προκύπτουν και από μελέτες που έδειξαν ότι η παραμόρφωση και η διάταση της κυτταρικής μεμβράνης αυξάνουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του ασβεστίου^{214,215}. Έτσι γίνεται φανερό, ότι η μυοκαρδιακή διάταση μπορεί να αυξάνει την συσπαστικότητα με ένα μηχανισμό συμπληρωματικό αυτού που προτείνεται για το νόμο του Starling.

7. Κλινική σημασία της μηχανοηλεκτρικής ανατροφοδότησης

Εκτός από το ρόλο της στη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, υπάρχουν ενδείξεις ότι κάτω από παθολογικές καταστάσεις η μηχανοηλεκτρική ανατροφοδότηση μπορεί να προκαλέσει διάφορους τύπους διαταραχών του ρυθμού^{14, 17, 18,216}. Σε κυτταρικό επίπεδο, η αρρυθμογένεση εξηγείται από το ότι η διάταση των μυοκαρδιακών ινών μπορεί να προκαλέσει εκπόλωσή τους (πιθανόν ανοίγοντας μηχανοευαίσθητους διαύλους) και να δώσει γένεση σε αυτόχθονη ηλεκτρική δραστηριότητα κατά τη διαστολική εκπόλωση, καθώς και από την δημιουργία πρώιμων μετεκπολώσεων που μπορούν επίσης να προκαλέσουν τη γένεση ανώμαλου ρυθμού^{14, 168, 169, 178,217}. Εκτός από αυτό τον κυτταρικό μηχανισμό, η μηχανοηλεκτρική ανατροφοδότηση μπορεί να προκαλέσει αρρυθμίες από επανείσοδο σε άθικτη καρδιά, λόγω της διαφορετικής επίδρασης που μπορεί να έχει στην ανερέθιστη περίοδο και γενικά στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες γειτονικών μυοκαρδιακών περιοχών.

Ενώ ο ρόλος της μηχανοηλεκτρικής ανατροφοδότησης με τις προκαλούμενες ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές είναι σαφής κατά την οξεία αύξηση του προφορτίου ή του μεταφορτίου, δεν συμβαίνει το ίδιο και με τη χρόνια μηχανική φόρτιση, η οποία οδηγεί σε μυοκαρδιακή υπερτροφία. Είναι δυνατόν, αν και δεν είναι ξεκάθαρο, οι μηχανικά ενεργοποιούμενοι δίαυλοι να αποτελούν την αρχική μεταβολή και σ' αυτή τη διαδικασία της υπερτροφίας λόγω χρόνιας μηχανικής φόρτισης²¹⁸, ενεργοποιώντας μια πρώιμη έναρξη ογκογένεσης (oncogenes). Εν τούτοις, σε μία μελέτη κατά την οποία προκλήθηκε διάταση μυοκυττάρων, δεν κατέστη δυνατόν να αποδειχθεί κάποια αρνητική επίδραση στην ανάπτυξη των κυττάρων μετά από χορήγηση ανταγωνιστών των μηχανοευαίσθητων διαύλων²¹⁹.



Δ. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ

1. Κοιλιακό επίπεδο

1.1. Πιεσο-εξάρτητη αρρυθμογένεση

Αν και από παλιά είχε παρατηρηθεί κάποια συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και κοιλιακών εκτάκτων συστολών^{12, 13} και παρά το γεγονός ότι και η υπέρταση και οι διαταραχές του ρυθμού είναι συχνά προβλήματα, οι Loaldi και συν το 1983 επεσήμαναν ότι το θέμα των αρρυθμιών στην υπέρταση είναι παραμελημένο από την έρευνα²⁰. Παλαιότερα πειράματα έδειξαν ότι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης με οποιοδήποτε μέσο προκαλεί κοιλιακές αρρυθμίες¹¹. Τα τελευταία χρόνια οι Σιδερής και συν έκαναν εκτεταμένες πειραματικές και κλινικές μελέτες πάνω στις διαταραχές του κοιλιακού ρυθμού που προκαλούνται από την υπέρταση. Με πειράματα σε υγιή αναισθητοποιημένα σκυλιά, απέδειξαν ότι η οξεία αύξηση της πίεσης με μηχανικά ή φαρμακευτικά μέσα προκαλεί ποικίλες καρδιακές αρρυθμίες, ενώ η μείωσή της τις εξαφανίζει^{19, 20}. Τα πειραματικά αυτά ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και κλινικά, αφού αυξάνοντας οξέως την αρτηριακή πίεση με έγχυση μεταραμινόλης, σε ασθενείς με ιστορικό εκτάκτων κοιλιακών συστολών, προκάλεσαν την εμφάνιση κοιλιακής εκτοπίας, ή αύξησαν την επίπτωση της^{21, 22}. Η χορήγηση κινιδίνης δεν προστάτευσε τους ασθενείς από την επίπτωση της αυξημένης πίεσης στον αριθμό των εκτάκτων κοιλιακών συστολών. Οι ίδιοι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι, ενώ η οξεία αύξηση της πίεσης είναι αρρυθμογόνος, η μείωσή της φαίνεται να έχει αντιαρρυθμική δράση. Αυτόχθονες κοιλιακές αρρυθμίες που προκλήθηκαν πειραματικά με απολίνωση στεφανιαίας αρτηρίας σε σκυλιά, ακολούθως μειώθηκαν ή εξαφανίστηκαν με μείωση της αρτηριακής πίεσης, που προκλήθηκε με μηχανικό τρόπο (αρτηριακή αιμορραγία)^{20, 23}. Επίσης σε ασθενείς με έκτακτες κοιλιακές συστολές, η οξεία μείωση της πίεσης με νιτροπρωσσικό νάτριο, εξαφάνιζε τις αρρυθμίες για όσο διάστημα η πίεση διατηρούνταν σε χαμηλά επίπεδα²¹, ενώ σε άλλη μελέτη, η χορήγηση διουρητικών (αμιλοριδη και υδροχλωροθειαζιδη) σε ασθενείς με αυτόχθονες έκτακτες κοιλιακές συστολές, μείωσε την αρτηριακή πίεση αλλά και τον αριθμό των εκτάκτων κοιλιακών συστολών σε 24/ωρη ΗΚΓ/φική καταγραφή²².

1.2. Κρίσιμη αρρυθμογόνος πίεση.

Μετά την εκτεταμένη έρευνα των τελευταίων ετών, είναι πλέον αναμφισβήτητο ότι η αύξηση της πίεσης πάνω από ένα όριο προκαλεί καρδιακές αρρυθμίες, ενώ η μείωσή της τις εξαφανίζει. Το επίπεδο της πίεσης πάνω από το οποίο εμφανίζονται οι αρρυθμίες και το επίπεδο κάτω από το οποίο εξαφανίζονται δεν είναι καθορισμένο, αλλά ποικίλλει ευρέως μεταξύ διαφορετικών ατόμων και κάτω από διαφορετικές συνθήκες (παρουσία ισχαιμίας, χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων)²⁰. Πειραματικά διαπιστώθηκε ότι το επίπεδο αυτό, που



μπορεί ενίοτε να είναι εξαιρετικά υψηλό (πάνω από 300 mmHg), μειώνεται σημαντικά σε παρουσία ισχαιμίας του μυοκαρδίου, και αυξάνεται με πρόκληση ταχυκαρδίας μέσω κολπικής βηματοδότησης και μετά από χρήση αντιαρρυθμικών παραγόντων (λιδοκαΐνη, β-αναστολείς)^{20, 217}. Το επίπεδο της πίεσης κάτω από το οποίο εξαφανίζονται οι αρρυθμίες δεν είναι καθορισμένο, και μερικές φορές μπορεί να είναι πολύ χαμηλό (κάτω από 60 mmHg). Συνήθως η εξαφάνιση των αρρυθμιών ακολουθεί την μείωση της πίεσης με κάποια "υστέρηση", με αποτέλεσμα το επίπεδο της πίεσης που εξαφανίζονται οι αρρυθμίες, όταν η πίεση κατέρχεται, να είναι σημαντικά χαμηλότερο από το επίπεδο που αποπείται για να εμφανισθούν, όταν η πίεση ανέρχεται²⁰. Το συμπέρασμα από αυτές τις μελέτες είναι ότι το επίπεδο της πίεσης που προκαλεί αρρυθμίες μπορεί να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την αρρυθμογόνο τάση της καρδιάς.

1.3. Είδη και χαρακτηριστικά πιεσο-εξάρτητων αρρυθμιών

Ο πίνακας 3 δείχνει τις διαταραχές του ρυθμού που έχουν παρατηρηθεί με οξεία αύξηση της πίεσης²⁰. Η συχνότερα εμφανιζόμενη διαταραχή είναι η κοιλιακή εκτοπία που συνήθως είναι έκτακτες κοιλιακές συστολές, σπανιότερα κοιλιακή ταχυκαρδία και σπάνια κοιλιακή μαρμαρυγή. Η βαρύτητα της κοιλιακής αρρυθμίας συνήθως εξαρτάται από το επίπεδο της πίεσης, έτσι ώστε η κοιλιακή ταχυκαρδία εμφανίζεται σε υψηλότερες πιέσεις, ενώ με την μείωση της πίεσης μεταπίπτει συνήθως σε έκτακτες κοιλιακές συστολές που με τη σειρά τους εξαφανίζονται με την περαιτέρω μείωση της πίεσης¹⁹¹. Οι κοιλιακές έκτακτες συστολές συχνά εμφανίζονται υπό μορφή διδυμίας, και έχουν σχετικά αυξημένο συζευκτικό διάστημα (μετά το τέλος του επάρματος T του ΗΚΓ/φήματος)^{20, 218}. Η κοιλιακή ταχυκαρδία έχει συνήθως συχνότητα λίγο μεγαλύτερη από τη φλεβοκομβική, και η εμφάνισή της συνοδεύεται από κάποια μείωση της πίεσης που μπορεί να ανατάξει την ταχυκαρδία σε φλεβοκομβικό ρυθμό, που συνοδεύεται από εκ νέου αύξηση της πίεσης και ενίοτε επανεμφάνιση της κοιλιακής ταχυκαρδίας²⁰. Η προκαλούμενη από την κοιλιακή ταχυκαρδία μείωση της αρτηριακής πίεσης, είναι ίσως ο μηχανισμός που προστατεύει από την ανάπτυξη κοιλιακής μαρμαρυγής. Η δεύτερη κατά σειρά συχνότητας διαταραχή του ρυθμού είναι ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός (1ου, 2ου και 3ου βαθμού). Το επίπεδο του αποκλεισμού εξαρτάται από το ύψος της πίεσης (υψηλότερη πίεση σχετίζεται με προχωρημένο βαθμό κολποκοιλιακού αποκλεισμού). Η προκλητή μείωση της πίεσης μετά την εμφάνιση του αποκλεισμού, συνοδεύεται από αποκατάσταση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας²⁰. Άλλες σπανιότερες διαταραχές του ρυθμού είναι κολπικές αρρυθμίες, ηλεκτρική εναλλαγή και αλλόδρομη ενδοκοιλιακή αγωγιμότητα.



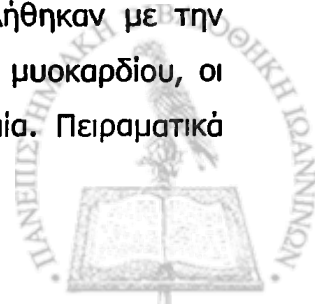
Πίνακας 3. Κοιλιακές αρρυθμίες που εμφανίζονται κατά την αύξηση της αρτηριακής πίεσης²⁰.

	Χωρίς επέμβαση	Απολίνωση στεφανιαία	Λιδοκαΐνη	ΣΥΝΟΛΟ
Μεμονωμένες κοιλιακές έκτακτες συστολές	1	1	-	2
Κοιλιακή μαρμαρυγή	2	-	-	2
Κολποκοιλιακός αποκλεισμός	17	7	1	25
<u>Ηλεκτρική εναλλαγή</u>	5	1	-	6
Absent ventricular conduction	-	-	9	9
μεμονωμένες κοιλιακές έκτακτες συστολές	19	10	1	30
κοιλιακή διδυμία	46	17	9	72
κολποκοιλιακός αποκλεισμός με πρώιμες κοιλιακές συστολές	3	-	4	7
<u>Επιταχυμένος ιδιοκοιλιακός ρυθμός</u>	6	6	-	12
Κοιλιακή μαρμαρυγή	-	2	-	2
Σύνολο	99	44	24	167

1.4. Αίτια πιεσο-εξάρτητων αρρυθμιών

Ενώ η αρρυθμογόνος επίδραση της υπέρτασης είναι πλέον αναμφισβήτητη, φαίνεται ότι το αίτιο της αρρυθμίας δεν είναι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης καθαυτή, αλλά η αύξηση της κοιλιακής πίεσης.

Προφόρτιο και μεταφόρτιο: Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η πιεσο-εξάρτητη αρρυθμία προκαλείται από την αύξηση της συστολικής (μεταφόρτιο) και διαστολικής (προφόρτιο) φόρτισης της αριστερής κοιλίας, που προκαλεί η υπέρταση. Πειραματικά η απόφραξη της αορτικής βαλβίδας σε σκυλιά³², καθώς και η απόφραξη της πνευμονικής βαλβίδας σε ανθρώπους κατά τη διάρκεια βαλβιδοπλαστικής¹⁸⁵, προκάλεσαν κοιλιακές αρρυθμίες, παρά το γεγονός ότι η αρτηριακή πίεση ήταν χαμηλή. Δεν είναι όμως απόλυτα ξεκαθαρισμένο αν είναι η συστολική ή η διαστολική φόρτιση της κοιλίας που προκαλεί τις αρρυθμίες. Σε συνηθισμένες συνθήκες είναι δύσκολο να διαχωρισθούν το προφόρτιο από το μεταφόρτιο, αφού η αύξηση του ενός οδηγεί σε αύξηση και του άλλου, και αντιστρόφως. Από τις λίγες σχετικά μελέτες που διαχωρίζουν τις δύο φορτίσεις, προκύπτουν ενδείξεις ότι και οι δύο προκαλούν ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές στο μυοκάρδιο, το είδος των οποίων δεν είναι σταθερό, αλλά διαφέρει μεταξύ των μελετών. (ιδέ και παρακάτω "μηχανοηλεκτρική ανατροφοδότηση")^{27, 28, 29, 30, 31, 185}. Ενώ οι περισσότερες μελέτες ασχολήθηκαν με την επίδραση της μηχανικής φόρτισης στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου, οι Σιδεράς και συν εστίασαν την προσοχή τους κυρίως στην κοιλιακή εκτοπία. Πειραματικά



προκάλεσαν μεταβολή της αορτικής και της πίεσης του αριστερού κόλπου προς αντίθετες κατευθύνσεις, με ταυτόχρονη αορτική μετάγγιση και κοιλιακή αιμορραγία και αντιστρόφως, και διαπίστωσαν ότι η αορτική πίεση ήταν σημαντικά αυξημένη σε περιπτώσεις που εμφανίσθηκε αρρυθμία, ενώ η κοιλιακή πίεση δεν διέφερε σημαντικά σε περιπτώσεις με και χωρίς αρρυθμία³², τεκμαίροντας ότι το μεταφόρτιο μάλλον είναι υπεύθυνο για την αρρυθμιογένεση.

Ισχαιμία: Η αρρυθμιογόνος επίδραση της πίεσης, είτε προέρχεται από τη συστολική είτε τη διαστολική φόρτιση, φαίνεται ότι είναι άμεση και δεν οφείλεται σε πρόκληση ισχαιμίας, αφού σε πειράματα που προκλήθηκαν κοιλιακές αρρυθμίες με απόφραξη της αορτικής βαλβίδας, μετρήθηκε ταυτόχρονα και η ροή του στεφανιαίου κόλπου και διαπιστώθηκε ότι κατά την εμφάνισή της η αρρυθμία συνοδεύτηκε με αυξημένη ροή στο στεφανιαίο κόλπο, σε σύγκριση με τη ροή κατά τη φάση του φλεβοκομβικού ρυθμού³². Επίσης οι Reiter και συν διαπίστωσαν ότι η αύξηση του κοιλιακού όγκου προκαλεί βράχυνση της δραστηκής ανερέθιστης περιόδου που είναι ανεξάρτητη από την πίεση αιμάτωσης (perfusion pressure)¹⁹⁴.

Αδρενεργική διέγερση-Βαγοτονία: Η αρρυθμιογόνος επίδραση της πίεσης μέσω αδρενεργικής διέγερσης δεν είναι πειστική εξήγηση. Πειραματικά σε σκυλιά διαπιστώθηκε ότι, ενώ η β-αναστολή (προπρανολόλη) έχει αντιαρρυθμική δράση στις πιεσο-εξάρτητες αρρυθμίες, αφ' ενός μειώνοντας την αρτηριακή πίεση και αφ' ετέρου μειώνοντας την επίπτωση της αρρυθμίας για κάθε επίπεδο πίεσης, δεν μπορεί εξ ολοκλήρου να αναστείλει τις πιεσο-εξάρτητες αρρυθμίες²²¹. Επίσης άλλες μελέτες έδειξαν ότι οι ηλεκτροφυσιολογικές επιδράσεις της μηχανικής φόρτισης είναι ανεξάρτητες από τη διέγερση των β-υποδοχέων^{181, 183}. Η βαγοτονία που προκαλεί η αυξημένη πίεση μέσω του ερεθισμού τασεο-υποδοχέων, μπορεί να εξηγήσει τον πιεσο-εξάρτητο κολποκοιλιακό αποκλεισμό, όχι όμως και τις κοιλιακές αρρυθμίες, ή τις διαταραχές ενδοκοιλιακής αγωγιμότητας (αποκλεισμοί σκελών), αφού το κοιλιακό μυοκάρδιο έχει φτωχή παρασυμπαθητική νεύρωση.

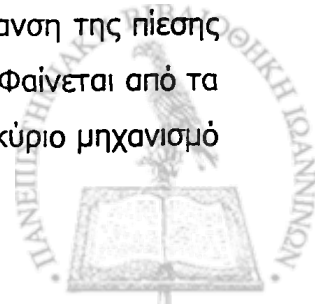
1.5. Μηχανισμός πιεσο-εξάρτητων αρρυθμιών

Η επίδραση της μηχανικής φόρτισης στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου (μηχανοηλεκτρική ανατροφοδότηση), είναι βεβαιωμένο φαινόμενο, για το οποίο γίνεται λόγος σε άλλο κεφάλαιο του παρόντος δοκιμίου. Η αυξημένη πίεση φορτίζει μηχανικά το μυοκάρδιο και μεταβάλλει τις ηλεκτροφυσιολογικές του ιδιότητες. Στο σημείο αυτό εξετάζεται διεξοδικότερα ο μηχανισμός μέσω του οποίου οι ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές που προκαλεί η υπέρταση δίνουν γένεση σε πιεσο-εξάρτητες αρρυθμίες.



Αγωγιμότητα: Η αγωγιμότητα δεν έχει τύχει της ανάλογης προσοχής και μελέτης σαν αρρυθμιολογικός παράγοντας, παρά το γεγονός ότι μεταβολές αυτής της ηλεκτροφυσιολογικής ιδιότητας του μυοκαρδίου, είναι δυνατόν να προκαλέσουν αρρυθμίες. Τα αποτελέσματα των μελετών διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την επίπτωση της μηχανικής φόρτισης στην ταχύτητα αγωγής, αφού άλλες διαπίστωσαν αύξηση¹⁶⁵, άλλες μείωση²²² και άλλες καμία μεταβολή¹⁹⁴. Η ταχύτητα αγωγής όμως, δεν είναι συνώνυμη και με το χρόνο αγωγής, αφού αυτός εξαρτάται και από άλλους παράγοντες (συνολική μυοκαρδιακή μάζα που εκπολώνεται, διαδρομή του ερεθίσματος) και εκφράζεται με τη διάρκεια του QRS. Πειραματικά στοιχεία δείχνουν ότι μεταβολές της πίεσης (με νιτροπρωσσικό και/ή μεταραμινόλη) σχετίζονται με αλλαγές στη διάρκεια του QRS²²³. Επίσης, σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και/ή κοιλιακής εκτοπίας προκλήθηκαν οξείες αλλαγές της πίεσης με νιτροπρωσσικό και/ή μεταραμινόλη και καταγράφηκε το συμψηφιστικό ΗΚΓ, όπου διαπιστώθηκε ότι κατά τις περιόδους με αυξημένη πίεση επιμηκύνθηκαν το ολικό QRS και τα σήματα χαμηλού εύρους²²⁴. Η διεύρυνση του QRS μπορεί να έχει αντιαρρυθμική επίδραση αλλά μπορεί να προκαλέσει και αρρυθμία μέσω προαρρυθμικής δράσης, όπως συμβαίνει με τα αντιαρρυθμικά φάρμακα των ομάδων Ia και Ic, που παρατείνουν επίσης το QRS. Συνεπώς οι προκαλούμενες από την υπέρταση μεταβολές στην αγωγιμότητα, αν και μπορεί να συμμετέχουν στη γένεση πιεσο-εξάρτητων αρρυθμιών, δεν τις εξηγούν πλήρως.

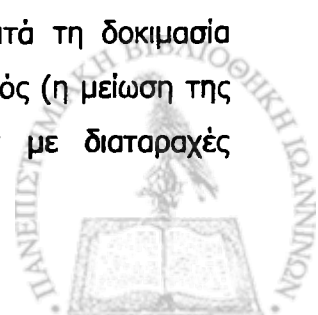
Αυτοματισμός - Μεταδυναμικά: Μία από τις ιδιότητες του μυοκαρδίου είναι και αυτή του αυτοματισμού, κατά την οποία μερικά κέντρα έχουν τη δυνατότητα, κάτω από ορισμένες συνθήκες να αναλάβουν την εκπόλωσή του και να διατηρήσουν την καρδιακή λειτουργία. Πειραματικά σε αναισθητοποιημένα σκυλιά στα οποία προκλήθηκε πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός με τοξικές δόσεις δακτυλίτιδας και η καρδιακή λειτουργία διατηρούνταν με αυτόχθονο κοιλιακό ρυθμό διαφυγής, η μείωση της κοιλιακής πίεσης με αρτηριακή αιμορραγία σε σχεδόν μηδενικά επίπεδα προκάλεσε απότομη κατάπαυση κάθε καρδιακής δραστηριότητας³³. Ο ρυθμός επανακτήθηκε αμέσως με την εκ νέου αύξηση της πίεσης. Το φαινόμενο αυτό δεν παρατηρήθηκε σε περιπτώσεις που ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός προκλήθηκε με έγχυση φορμόλης στον κολποκοιλιακό κόμβο. Στα ίδια πειράματα, η αύξηση της πίεσης σε υψηλά επίπεδα προκάλεσε την εμφάνιση έκτακτων κοιλιακών συστολών και σε ακόμη υψηλότερα επίπεδα κοιλιακής ταχυκαρδίας, ανεξάρτητα του τρόπου που χρησιμοποιήθηκε για να επιτευχθεί ο αποκλεισμός (φαρμακευτικά ή χημικά), που υποχώρησαν με την εκ νέου μείωση της πίεσης. Παρά τα αποτελέσματα που είχε η μεγάλη αύξηση και μείωση της πίεσης, στην ίδια μελέτη, μια ευρεία διακύμανση της πίεσης σε λιγότερο ακραία επίπεδα, δεν μετέβαλε ουσιαστικά τον ρυθμό διαφυγής. Φαίνεται από τα πειράματα αυτά ότι, ο αυξημένος αυτοματισμός δεν μπορεί να αποτελεί τον κύριο μηχανισμό



των πιεσο-εξάρτητων αρρυθμιών, παρά το ότι η αυξημένη πίεση έχει θετική χρονότροπη δράση σε ρυθμούς διαφυγής τριτεύοντων κοιλιακών κέντρων, αφού θα έπρεπε η εμφάνιση της αρρυθμίας με την αύξηση της πίεσης και η εξαφάνιση του ρυθμού διαφυγής με την μείωσή της να ήταν πιο σταδιακά και όχι απότομα. Από την άλλη, η μετάβαση από το ρυθμό διαφυγής σε κοιλιακές έκτακτες συστολές και ταχυκαρδία, θα μπορούσαν να είναι αποτέλεσμα επανεισόδου, που όμως δεν μπορεί να δικαιολογήσει την κατάπαυση του ρυθμού διαφυγής. Οι κοιλιακοί ρυθμοί σε τοξίκωση από δακτυλίτιδα φαίνεται να είναι απολύτως πιεσο-εξάρτητοι. Μπορεί αυτές οι αρρυθμίες να οφείλονται σε κάποιο είδος ανώμαλου ή πυροδοτούμενου αυτοματισμού. Σε άλλα πειράματα, διαπιστώθηκε ότι, η ταχεία κολπική βηματοδότηση κατήργησε τις πιεσο-εξάρτητες αρρυθμίες, ή αύξησε την πίεση πάνω από την οποία εμφανίζεται ο έκτοπος ρυθμός²⁰. Φαίνεται λοιπόν απίθανο οι πιεσο-εξάρτητες κοιλιακές αρρυθμίες να οφείλονται σε παθολογικό αυτοματισμό, αφού η υπερκέραση ρυθμού δεν καταστέλλει τον παθολογικό αυτοματισμό στην ίδια έκταση με τον φυσιολογικό. Επίσης δεν μπορεί να οφείλονται και σε όψιμες μετεκπολώσεις, αφού αυτές διεγείρονται από την αυξημένη συχνότητα^{225,226}. Οι πρώιμες μετεκπολώσεις δεν μπορούν να αποκλεισθούν, αφού αυτές έχουν παρατηρηθεί σε πολλά πειράματα με αύξηση της φόρτισης του κοιλιακού μυοκαρδίου^{168, 178}.

Επαναπόλωση και ανερέθιστότητα: Μεταβολές της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας συνοδεύονται από ανάλογες μεταβολές της διάρκειας της επαναπόλωσης και της ανερέθιστης περιόδου. Η βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου ενός ιστού, επιτρέπει την επαναδιέγερσή του σε μικρό χρονικό διάστημα και προδιαθέτει σε αρρυθμίες από επανεισοδο. Από την άλλη, η παράταση της επαναπόλωσης, αν ξεπερνά σε διάρκεια την ανερέθιστη περίοδο ευνοεί την πρόκληση αρρυθμιών πυροδοτούμενης δραστηριότητας (triggered activity). Συνεπώς, προκλητές αλλαγές στη διάρκεια της επαναπόλωσης, μπορούν να συνεισφέρουν στην έναρξη και διατήρηση μιας αρρυθμίας, δεν αναπαριστούν όμως τον κύριο μηχανισμό με τον οποίο η μηχανική φόρτιση προκαλεί πιεσο-εξάρτητες αρρυθμίες, αφού η ανάπτυξη αρρυθμίας με επαρκή αύξηση της πίεσης είναι σταθερή παρατήρηση, σε αντίθεση με τις προκαλούμενες από τη μηχανική φόρτιση μεταβολές στη διάρκεια της επαναπόλωσης και της ανερέθιστης περιόδου, για τις οποίες οι παρατηρήσεις διαφέρουν (πίνακας 4).

Από την άλλη, φαίνεται ότι η επίδραση της μηχανικής φόρτισης δεν είναι ίδια σε όλη την έκταση του μυοκαρδίου, ούτε σε όλες τις κλινικές συνθήκες. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η μηχανική φόρτιση επηρεάζει διαφορετικά την επαναπόλωση των δύο κοιλιών^{27, 194,227}. Επίσης οι μεταβολές της πίεσης που προκαλούνται κατά τη δοκιμασία Valsalva, επιδρούν αντίθετα στο δυναμικό ενέργειας υγιών ατόμων αφ' ενός (η μείωση της πίεσης προκαλεί βράχυνση του δυναμικού ενέργειας), και ασθενών με διαταραχές



τοιχωματικής κινητικότητας αφ' ετέρου¹⁸⁶. Σε άλλη μελέτη που έγινε σε ασθενείς μετά από διακοπή καρδιοπνευμονικής παράκαμψης^{184,228}, διαπιστώθηκε αντίθετη επίδραση της μηχανικής φόρτισης στο ενδοκάρδιο από το επικάρδιο. Η ύπαρξη διαφορετικών ιδιοτήτων και ηλεκτροφυσιολογικών μεταβολών σε γειτονικές μυοκαρδιακές περιοχές, αποτελεί μια πιο εύλογη εξήγηση του μηχανισμού με τον οποίο η πίεση προκαλεί αρρυθμίες.

Πίνακας 4. Συγγραφείς που μελέτησαν την επίδραση της μηχανικής φόρτισης στην επαναπόλωση (ανερέθιστη περίοδος ή δυναμικό ενέργειας ή διάστημα QT)¹⁹¹.

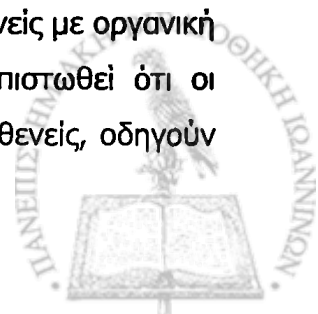
Επιμήκυνση	Μη αλλαγή	Βράχυνση
Benditt	Dominguez	Calkins
<u>Coulshed</u>	<u>Hansen</u>	Coulshed
Denardo	Sideris	Dean
Gornick		Franz
Klein		Lab
Taggart		Lerman
Yano		Levine
		Martin
		Reiter
		Spear
		Sutton
		Taggart
		Yamashita

1.6. Περιοχή έναρξης των πιεσο-εξάρτητων αρρυθμιών

Η ακριβής περιοχή του κοιλιακού μυοκαρδίου από την οποία ξεκινούν οι πιεσο-εξάρτητες αρρυθμίες, δεν μπορεί να καθορισθεί απόλυτα. Η αύξηση της συστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας σχετίζεται με αρρυθμίες που μπορεί να ξεκινούν από οποιαδήποτε περιοχή της αριστερής κοιλίας, ή σπανιότερα και από τη δεξιά κοιλία. Επίσης η απόφραξη της πνευμονικής αρτηρίας, προκαλεί αρρυθμίες που ξεκινούν από διάφορα σημεία της δεξιάς κοιλίας, και πολύ σπάνια από την αριστερή κοιλία²²⁹.

1.7. Κλινική σημασία των πιεσο-εξάρτητων αρρυθμιών

Κοιλιακή εκτοπία άλλοτε άλλης βαρύτητας, μπορεί να συνοδεύει ασθενείς με οργανική καρδιακή ή εξωκαρδιακή πάθηση, ή να εμφανίζεται ιδιοπαθώς. Έχει διαπιστωθεί ότι οι αυτόχθονες (κίρκαδιανές) ημερήσιες αυξήσεις της πίεσης σε αυτούς τους ασθενείς, οδηγούν



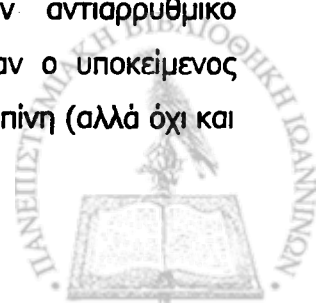
στην εμφάνιση εκτάκτων συστολών, που έχουν την τάση να είναι αυτοσυντηρούμενες και να παραμένουν, παρά την εκ νέου μείωση της πίεσης^{230,231}. Επίσης υπάρχουν ενδείξεις ότι μερικές περιπτώσεις κοιλιακής ταχυκαρδίας στην άσκηση μπορεί να είναι πιεσο-εξάρτητες^{232,233}. Ο προσδιορισμός του επιπέδου της πίεσης πάνω από το οποίο εμφανίζονται αρρυθμίες, μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες για την αρρυθμογόνο τάση του μυοκαρδίου²².

Η χρόνια υπέρταση απασχολεί μεγάλο μέρος του πληθυσμού, και συχνά συνδυάζεται με κοιλιακές αρρυθμίες²³⁴, ο μηχανισμός των οποίων μπορεί να είναι διαφορετικός από αυτόν κατά τις οξείες μεταβολές της πίεσης. Οι κοιλιακές αρρυθμίες σε υπερτασικούς έχουν συνδεθεί με την υπερτροφία και/ή τη διάταση, δηλαδή με το μηχανικό αποτέλεσμα της φόρτισης του μυοκαρδίου^{226, 228}. Ωστόσο, οξείες μεταβολές της πίεσης συμβαίνουν και σε υπερτασικούς και μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο στην έναρξη της αρρυθμίας²²⁶. Πειραματικά σε υπερτασικά ποντίκια διαπιστώθηκε ότι η κοιλιακή υπερτροφία προστατεύει από τις αρρυθμίες που προκαλούνται με οξεία αύξηση της πίεσης, όταν τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών είναι φυσιολογικά, όμως η ευαισθησία του μυοκαρδίου στη γένεση αρρυθμιών με οξεία αύξηση της πίεσης αυξάνεται σημαντικά όταν τα επίπεδα καλίου και μαγνησίου του ορού είναι χαμηλά²³⁵.

Από προγνωστική άποψη, ασθενείς με υπέρταση και κοιλιακή υπερτροφία έχουν αυξημένη επίπτωση αιφνιδίου θανάτου, που μπορεί να σχετίζεται με τα συχνά επεισόδια σύμπλοκων κοιλιακών αρρυθμιών που παρουσιάζουν^{226,236}. Πειραματικά διαπιστώθηκε ότι, ποντίκια με αυτόχθονη υπέρταση, έχουν χαμηλότερο ουδό για κοιλιακή μαρμαρυγή, συγκριτικά με νορμοτασικά²³⁷. Από την άλλη, έχει παρατηρηθεί ότι η οξεία αύξηση της πίεσης σε σκυλιά, αυξάνει τον ουδό πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής, ή προλαβαίνει τη μείωσή του που τείνει να συμβεί μετά από απολίνωση στεφανιαίας αρτηρίας, προφανώς λόγω καταστολής του συμπαθητικού^{238,239}. Επίσης είναι γνωστό, ότι η κοιλιακή ταχυκαρδία που αναπτύσσεται με οξεία αύξηση της πίεσης σε σκυλιά, μειώνει την πίεση και αυτοπεριορίζει την αρρυθμία, που δεν μεταπίπτει εύκολα σε κοιλιακή μαρμαρυγή²⁰.

Οι ευεργετικές επιδράσεις της οξείας αύξησης της πίεσης στην πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής που έχουν διαπιστωθεί σε καρδιές υγιών σκυλιών, είναι δύσκολο να επεκταθούν σε καρδιές ασθενών.

Από θεραπευτική άποψη, αν η μείωση της πίεσης μπορεί να περιορίσει την αρρυθμία, σε ορισμένους τουλάχιστον ασθενείς, θα πρέπει να αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Από του στόματος λαμβανόμενα αντιυπερτασικά φάρμακα μπορεί να έχουν αντιαρρυθμικό αποτέλεσμα, αν και η μείωση της πίεσης δεν αναγνωρίζεται πάντα σαν ο υποκείμενος μηχανισμός της αντιαρρυθμικής τους δράσης. Έτσι, η κλονιδίνη²⁴⁰, η νιφεδιπίνη (αλλά όχι και

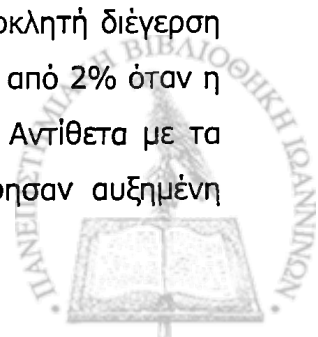


η βεραπαμίλη)²¹⁷, η καπτοπρίλη²⁴¹ και η εναλαπρίλη²⁴², έχει αποδειχθεί ότι μπορούν να μειώσουν την κοιλιακή εκτοπία σε διάφορες καταστάσεις. Η μεγάλη ποικιλία έκτοπων κοιλιακών ρυθμών που παρατηρούνται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, δυσκολεύει την ερμηνεία του μηχανισμού αντιαρρυθμικής δράσης της εναλαπρίλης. Η βελτίωση της καρδιακής ανεπάρκειας με τη μείωση της τελο-διαστολικής πίεσης που προκαλεί το φάρμακο μπορεί να είναι η αιτία της μείωσης της κοιλιακής εκτοπίας, και αυτή η δράση είναι ένας τύπος μηχανοηλεκτρικής ανατροφοδότησης. Οι θειαζίδες είναι διουρητικά που χρησιμοποιούνται ευρέως σαν αντιυπερτασικά και μπορεί να έχουν προαρρυθμική δράση μέσω της υποκαλιαιμίας που προκαλούν, αν και υπάρχουν αντιρρήσεις ως προς αυτό²⁴³⁻²⁴⁷. Αν η υποκαλιαιμία προληφθεί με ταυτόχρονη χορήγηση αμιλοριδης, μπορεί οι θειαζίδες να έχουν αντιαρρυθμική δράση λόγω της μείωσης της πίεσης που προκαλούν²⁴⁸. Σε μελέτη της πιθανής αντιαρρυθμικής επίδρασης του παραπάνω συνδυασμού, διαπιστώθηκε ότι η επίπτωση των κοιλιακών εκτάκτων συστολών ήταν σημαντικά μεγαλύτερη κατά τις μέρες με τις υψηλότερες παρά με τις χαμηλότερες πιέσεις, ανεξάρτητα αν οι ασθενείς ελάμβαναν διουρητικό, placebo, ή καμία αγωγή²⁴⁹. Η ασάφεια που παρατηρείται στην επίδραση των θειαζιδών στις κοιλιακές αρρυθμίες πιθανόν οφείλεται στο γεγονός ότι αυτές έχουν δράση ταυτόχρονα αντιαρρυθμική (μέσω μείωσης της πίεσης) και προαρρυθμική (μέσω υποκαλιαιμίας).

2. Κολπικό επίπεδο

2.1. Πιεσο-εξάρτητες υπερκοιλιακές αρρυθμίες

Ενώ η επίδραση της κοιλιακής πίεσης στην κοιλιακή αρρυθμογένεση έχει μελετηθεί σε έκταση, δεν έχει συμβεί το ίδιο και με την επίδραση της κολπικής πίεσης στις υπερκοιλιακές αρρυθμίες, παρά το γεγονός ότι είχε διαπιστωθεί σχέση μεταξύ κολπικής διάτασης αφ' ενός, και επίπτωσης²⁵⁰ και διατήρησης²⁵¹ κολπικής μαρμαρυγής, αφ' ετέρου. Πρόσφατες πειραματικές μελέτες σε σκυλιά έδειξαν ότι η οξεία αύξηση της πίεσης του δεξιού ή αριστερού κόλπου με ταχεία έγχυση υγρών, διευκόλυνε την έναρξη κολπικής μαρμαρυγής μετά από ταχεία κολπική βηματοδότηση²⁵². Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν σε κλινική μελέτη ασθενών, με ιστορικό παροξυσμών κολπικής μαρμαρυγής και χωρίς οργανική καρδιοπάθεια, στους οποίους η ταχεία κολπική βηματοδότηση προκάλεσε ευκολότερα κολπική μαρμαρυγή σε υψηλότερη πίεση δεξιού κόλπου (6.4 mmHg) παρά σε χαμηλότερη (3.1 mmHg)²⁵³. Σε ασθενείς μετά από οξύ πρόσθιο έμφραγμα και χωρίς προκλητή διέγερση των κόλπων, η επίπτωση των υπερκοιλιακών εκτάκτων συστολών αυξήθηκε από 2% όταν η κολπική πίεση ήταν 1-6 mmHg, σε 11% όταν η πίεση ήταν 43 mmHg²⁵⁴. Αντίθετα με τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών, οι Calkins και συν δεν παρατήρησαν αυξημένη



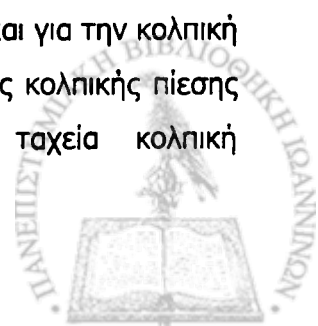
επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής όταν αύξησαν την κολπική πίεση, χρησιμοποιώντας κολποκοιλιακή βηματοδότηση με βραχύ A-V διάστημα²⁵⁵.

2.2. Μηχανισμός πιεσο-εξάρτητων υπερκοιλιακών αρρυθμιών

Επαναπόλωση-ανερεθιστότητα: Είναι κλασσική γνώση ότι η βράχυνση της κολπικής ανερέθιστης περιόδου, όπως συμβαίνει σε διέγερση του συμπαθητικού²⁵⁶ και παρασυμπαθητικού²⁵⁷ και σε υπογλυκαιμία²⁵⁸, αυξάνει την επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής. Σε μια σειρά πειραμάτων όμως²⁵⁹, στα οποία αναζητήθηκε ο μηχανισμός της πιεσο-εξάρτητης κολπικής μαρμαρυγής στη σχέση μεταξύ κολπικής πίεσης, τάσης των κόλπων να μαρμαίρουν και κολπικής ανερεθιστότητας, διαπιστώθηκε ότι η υψηλή κολπική πίεση (≥ 14 mmHg) συνδυάζεται με αυξημένη ανερέθιστη περίοδο των κόλπων ($157,9 \pm 15,2$ ms), ενώ η χαμηλή κολπική πίεση (≤ 10 mmHg) με μειωμένη ανερέθιστη περίοδο ($146,2 \pm 12,4$ ms). Παρόμοια αποτελέσματα με παράταση της ανερέθιστης περιόδου των κόλπων μετά από αύξηση της κολπικής πίεσης περιγράφηκαν και από τους Kaseda και Zipes²⁶⁰ και τους Klein και συν²⁶¹. Τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών συνηγορούν ότι η αυξημένη κολπική πίεση θα όφειλε να έχει μια αντιαρρυθμική δράση στο κολπικό επίπεδο μάλλον, παρά προαρρυθμική. Οι Calkins και συν²⁶² προτείνουν ότι η σημαντικότερη παράμετρος δεν είναι η αύξηση της πίεσης από μόνη της, αλλά η χρονική διάρκεια μέσα στην οποία αυτή συμβαίνει. Έτσι, ενώ μια σταδιακή αύξηση στην κολπική φόρτιση μπορεί να έχει μικρή ή καθόλου επίδραση στη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας, η απότομη διάταση που επιβάλλεται αμέσως μετά την έναρξη της εκπόλωσης προκαλεί βράχυνση του δυναμικού ενέργειας, άρα και της ανερέθιστης περιόδου. Φαίνεται λοιπόν, ότι οι μεταβολές της κολπικής ανερεθιστότητας δεν μπορεί να αποτελούν το βασικό μηχανισμό των πιεσο- εξάρτητων κολπικών αρρυθμιών, αφού το αποτέλεσμα της επίδρασης της κολπικής πίεσης στην ανερέθιστη περίοδο δεν είναι σταθερό, ενώ η διευκόλυνση της κολπικής μαρμαρυγής με αυξημένη κολπική πίεση είναι αποδεδειγμένη.

Ενδοκολπική αγωγιμότητα: Πειραματικά έχει αποδειχθεί ότι η αυξημένη κολπική πίεση παρατείνει το χρόνο ενδοκολπικής αγωγής, και αυτό θα μπορούσε να αποτελεί το μηχανισμό των πιεσο-εξάρτητων κολπικών αρρυθμιών²⁵⁴. Ωστόσο στα πειράματα αυτά δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ συμβαμμάτων κολπικής μαρμαρυγής και παρατεταμένης ενδοκολπικής αγωγιμότητας.

Κολποκοιλιακή αγωγιμότητα: Ενώ η αυξημένη κοιλιακή πίεση, φαίνεται ότι μπορεί να μειώσει την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα²⁰, δεν έχει διαπιστωθεί το ίδιο και για την κολπική πίεση. Ωστόσο, σε πειράματα που μελετήθηκε η επίπτωση της αυξημένης κολπικής πίεσης στην διευκόλυνση εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής μετά από ταχεία κολπική



βηματοδότηση²⁴⁷, διαπιστώθηκε ότι η αυξημένη μάλλον, παρά η χαμηλή κολπική πίεση συνοδεύεται από διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας (περίοδοι Wenckebach), σε βηματοδοτικούς ρυθμούς χαμηλότερους από αυτούς που προκαλούσαν κολπική μαρμαρυγή, και αυτό το εύρημα είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εισαγωγή κολπικής μαρμαρυγής. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να είναι σημαντική στην ερμηνεία του μηχανισμού της πιεσο-εξάρτητης κολπικής μαρμαρυγής, και για το σκοπό αυτό υφίσταται περαιτέρω μελέτη.



ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

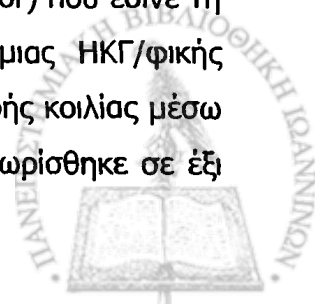
Σκοπός αυτής της πειραματικής μελέτης είναι να εξετάσει αν για την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών είναι υπεύθυνη η (οξεία) αύξηση της συστολικής ή της διαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας, ή η αύξηση του κοιλιακού όγκου. Η μέθοδος που εφαρμόστηκε στα πειράματα για να μεταβάλλει την προφόρτιση και μεταφόρτιση προς διαφορετικές κατευθύνσεις κάθε φορά, διαφέρει από αντίστοιχες κλινικές καταστάσεις. Η μελέτη παρέχει στοιχεία για μερικούς παράγοντες που προκαλούν μια σχετικά καλοήγη αρρυθμία.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ

Σαν πειραματόζωα (ΠΖ) χρησιμοποιήθηκαν δεκαεπτά (17) υγιή σκυλιά, μέσου βάρους $19,3 \pm 4,2$ kg (από 14 μέχρι 29 kg), τα οποία αναισθητοποιήθηκαν με ενδοφλέβια χορήγηση υδροχλωρικής πεντοβαρβιτάλης, σε δόση 0,1 mg/kg. Μετά την αναισθησία τα ΠΖ διασωληνώθηκαν με τραχειακό καθετήρα και συνδέθηκαν με μηχανήμα τεχνητής αναπνοής, ενώ έγινε χειρουργική αποκάλυψη μιας μηριαίας φλέβας και τοποθετήθηκε φλεβοκαθετήρας συνδεδεμένος με φυσιολογικό ορό σε συνεχή στάγδην έγχυση. Ο φλεβοκαθετήρας χρησιμοποιήθηκε για χορήγηση φαρμάκων όταν ήταν απαραίτητο (υδροχλωρική πεντοβαρβιτάλη ή μεταραμινόλη). Ακολούθησε διάνοιξη του θώρακα των ΠΖ με χειρουργική εγκάρσια διατομή στο ύψος του 4ου μεσοπλεύριου διαστήματος. Κατά τη διατομή των μυών του θωρακικού τοιχώματος απολινώθηκαν τα αιμοφόρα αγγεία. Οι μαστικές αρτηρίες, παρασκευάστηκαν χειρουργικά, απολινώθηκαν και τμήθηκαν. Πλήρης διάνοιξη της θωρακικής κοιλότητας και αποκάλυψη του καρδιαγγειακού σχηματισμού επιτεύχθηκε με διατομή του στέρνου στο ύψος μεταξύ της πρόσφυσης της 4ης και 5ης πλευράς. Τα δύο στερνικά κολοβώματα απολινώθηκαν συσφικτικά με φακαρόλα για να αποφευχθεί αιμορραγία. Χειρουργικά αποκαλύφθηκαν η δεξιά καρωτίδα, δια μέσου της οποίας προωθήθηκε καθετήρας τύπου Pig tail στην αριστερή κοιλία. Τα ΠΖ συνδέθηκαν με μηχανήμα (monitor) που έδινε τη δυνατότητα συνεχούς ταυτόχρονης παρακολούθησης και καταγραφής μιας ΗΚΓ/φικής απαγωγής (συνήθως της απαγωγής II) και της καμπύλης πίεσης της αριστερής κοιλίας μέσω του καθετήρα pig tail. Ακολούθησε το κύριο μέρος του πειράματος, που χωρίστηκε σε έξι



φάσεις, σε κάθε μια από τις οποίες έγιναν μηχανικοί και φαρμακευτικοί χειρισμοί, όπως περιγράφονται παρακάτω.

Φάση 0: Καταγραφή των παραμέτρων σε βασικές συνθήκες ηρεμίας.

Φάση 1: Εφαρμόσθηκε περιίδεση με ανελαστικό επίδεσμο γύρω από τις κοιλίες, με τέτοιο τρόπο ώστε να εμποδίζεται η διάτασή τους κατά τη διαστολή, ενώ η συστολική λειτουργία δεν επηρεαζόταν. Κατά την περιίδεση λαμβανόταν μέριμνα για αποφυγή τραυματισμών και σημαντικών μετατοπίσεων του καρδιαγγειακού σχηματισμού, ενώ το μέγεθος του επιδέσμου και η εφαρμογή του ήταν έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η απρόσκοπτη λειτουργία των κόλπων. **Φάση 2:** Χορηγήθηκε μονομιάς μεταραμινόλη ενδοφλέβια, σε δόση 0,2 mg/kg, ενώ οι κοιλίες παρέμεναν υπό ανελαστική περιίδεση. Σε περιπτώσεις που η δόση αυτή δεν προκαλούσε σημαντική μεταβολή των πιέσεων (5 πειράματα), μετά από ένα λεπτό χορηγούνταν συμπληρωματικά 0,1 mg/kg.

Φάση 3: Έγινε απότομη αφαίρεση του ανελαστικού επιδέσμου και απελευθέρωση των κοιλιών. Η αφαίρεση του επιδέσμου γινόταν μετά τη σταθεροποίηση των συνθηκών της προηγούμενης φάσης. Παρατηρήθηκε ότι η απότομη απελευθέρωση των κοιλιών προκάλεσε ταχεία αύξηση του όγκου τους.

Φάση 4: Στη φάση αυτή προχώρησαν 13 από τα 17 πειράματα. Οι κοιλίες τοποθετήθηκαν σε κύπελλο κατασκευασμένο από διαφανές πλαστικό, που επέτρεπε την παρατήρησή τους δια μέσου των τοιχωμάτων του. Το μέγεθος του κυπέλλου επιλεγόταν να είναι ανάλογο αυτού των κοιλιών, ώστε να εφαρμόζει αεροστεγώς γύρω τους, ενώ μεταξύ της κορυφής των κοιλιών και του πυθμένα του κυπέλλου υπήρχε κενός χώρος. Στον πυθμένα του κυπέλλου υπήρχε οπή, όπου συνδεόταν σωλήνας, στο τελικό άκρο του οποίου υπήρχε τρίοδος στρόφιγγα, που επέτρεπε την απομόνωση του κενού χώρου. Μέσω της στρόφιγγας έγινε αναρρόφηση του αέρος με σύριγγα από τον χώρο μεταξύ των κοιλιών και του πυθμένα του κυπέλλου και εφαρμόσθηκε αρνητική πίεση γύρω από τις κοιλίες. Μετά την αναρρόφηση παρατηρήθηκε άμεσα περαιτέρω διάταση των κοιλιών που κατέλαβαν σχεδόν πλήρως τον κενό χώρο του κυπέλλου.

Φάση 5: Άρση της αρνητικής πίεσης γύρω από τις κοιλίες και αφαίρεση του κυπέλλου. Προηγήθηκε άνοιγμα της τρίοδης στρόφιγγας, που αποκατέστησε την ατμοσφαιρική πίεση στο κύπελλο και προκάλεσε επάνοδο του κοιλιακού όγκου στα επίπεδα πριν από την αναρρόφηση. Σε ένα πείραμα, μετά την απομάκρυνση του κυπέλλου, οι πιέσεις παρέμειναν χαμηλές παρά τη χορήγηση μεταραμινόλης

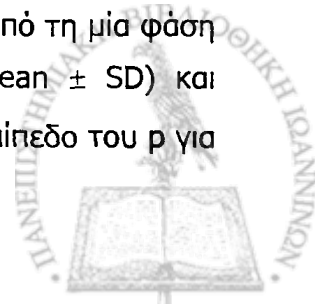


και δεν υπολογίσθηκε η τελευταία φάση του πειράματος. Στην τελευταία φάση υπολογίσθηκαν 12 πειράματα.

Σε κάθε φάση του πειράματος μετρούνταν η συστολική (ΣΠΑΚ) και η διαστολική (ΤΔΠΑΚ) πίεση της αριστερής κοιλίας από τις αντίστοιχες καμπύλες, ενώ από το ΗΚΓ υπολογιζόταν η καρδιακή συχνότητα και παρατηρούνταν ο καρδιακός ρυθμός για την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών. Οι ΣΠΑΚ και ΤΔΠΑΚ μετρούνταν σε φλεβοκομβικές συστολές της κάθε φάσης, και σαν ΣΠΑΚ υπολογίσθηκε η συστολική κορυφή της καμπύλης πίεσης, ενώ σαν ΤΔΠΑΚ υπολογίσθηκε το σημείο της καμπύλης που συνέπιπτε με την κορυφή του επάρματος R από την ταυτόχρονη ΗΚΓ/φική καταγραφή. Μετά το τέλος κάθε εφαρμοζόμενου χειρισμού, δινόταν ο απαιτούμενος χρόνος (συνήθως 30-60 sec) για να σταθεροποιηθούν οι συνθήκες της αντίστοιχης φάσης και μετά γίνονταν οι μετρήσεις. Στα πειράματα που χρειάστηκε επαναχορήγηση μεταραμινόλης, οι μετρήσεις έγιναν μετά την πλήρη εκδήλωση της δράσης του φαρμάκου.

Στόχος των μηχανικών και φαρμακευτικών χειρισμών ήταν αφ' ενός να μεταβληθεί η ΣΠΑΚ και η ΤΔΠΑΚ προς αντίθετες κατευθύνσεις (αύξηση της μιας με ταυτόχρονη μείωση της άλλης) και αφ' ετέρου να μεταβληθεί ο κοιλιακός όγκος, ώστε να μελετηθεί η επίδραση της κάθε μιας από αυτές τις παραμέτρους στην πρόκληση κοιλιακών αρρυθμιών. Το πρώτο επιτεύχθηκε στις φάσεις 1 και 3, ενώ το δεύτερο στις φάσεις 3 και 4 (αύξηση του όγκου) και στη φάση 5 (μείωση του όγκου). Η επιλογή της μεταραμινόλης για την αύξηση της πίεσης έγινε γιατί το φάρμακο αυτό είναι ένας σχεδόν αμιγής "άλφα" διεγέρτης και αυξάνει την αρτηριακή πίεση χωρίς να προκαλεί αρρυθμίες με απ' ευθείας δράση στο μυοκάρδιο. Υπάρχει σημαντική προηγούμενη πειραματική εμπειρία που δείχνει ότι οι αρρυθμίες που εμφανίζονται μετά από έγχυση μεταραμινόλης, υποχωρούν αμέσως όταν μειωθεί η αρτηριακή πίεση με μηχανικό τρόπο, όπως είναι η ταχεία αρτηριακή απώλεια αίματος^{20 32}, γεγονός που αποδεικνύει την ασήμαντη άμεση αρρυθμογόνο δράση του φαρμάκου.

Σε κάθε πείραμα υπολογίσθηκε η μεταβολή της ΣΠΑΚ και ΤΔΠΑΚ μεταξύ συνεχόμενων φάσεων (ΔΣΠ ή ΔΔΠ), η οποία εκφράσθηκε με θετικό σημείο όταν η μεταβολή ήταν αύξηση και με αρνητικό σημείο όταν ήταν μείωση. π.χ. Αν η ΣΠΑΚ της φάσης 1 (ΣΠΑΚ/1) ήταν 95 mmHg και η ΣΠΑΚ της φάσης 2 (ΤΣΠΑΚ/2) ήταν 160 mmHg, η μεταβολή της ΣΠΑΚ από τη φάση 1 στη φάση 2 (ΔΣΠ/1-2) ήταν 65 mmHg (160-95 mmHg). Αν η ΤΔΠΑΚ της φάσης 2 (ΤΔΠΑΚ/2) ήταν 20 mmHg και η ΤΔΠΑΚ της φάσης 3 ενός πειράματος (ΤΔΠΑΚ/3) ήταν 12 mmHg, η μεταβολή της ΤΔΠΑΚ από τη φάση 2 στη φάση 3 (ΔΔΠ/2-3) ήταν -8 mmHg (12-20 mmHg). Ακολούθως υπολογίσθηκε η μέση τιμή της μεταβολής των πιέσεων από τη μία φάση στην επόμενη που εκφράσθηκε σαν μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση (mean \pm SD) και αναλύθηκε με τη δοκιμασία t κατά ζεύγη (pair t-test), και υπολογίσθηκε το επίπεδο του p για



κάθε μεταβολή (p value). Η μέση μεταβολή των πιέσεων μεταξύ των φάσεων θεωρήθηκε σημαντική όταν $p \leq 0.05$. Ο καρδιακός ρυθμός (ΚΡ) σε κάθε φάση εκτιμήθηκε και χαρακτηρίστηκε σαν φλεβοκομβικός ρυθμός (ΦΡ), όταν δεν υπήρχε καμία έκτακτη συστολή, ή σαν ρυθμός με κοιλιακές έκτακτες συστολές (ΚΕΣ) που μπορεί να ήταν μεμονωμένες (μ -ΚΕΣ), πολύμορφες (η -ΚΕΣ), υπό μορφή διδυμίας ($\Delta\delta$) ή ζευγών (Z), και τέλος κοιλιακή ταχυκαρδία (ΚΤ), δηλαδή η εμφάνιση τριών τουλάχιστον ΚΕΣ εν σειρά. Κοιλιακή μαρμαρυγή δεν εμφανίστηκε σε καμία φάση των πειραμάτων. Η μεταβολή του ΚΡ από τη μία φάση στην επόμενη χαρακτηρίστηκε σαν επιδείνωση (ϵ -ΚΡ), όταν ο ΦΡ μετέπιπτε σε ΚΕΣ ή ΚΤ, ή οι ΚΕΣ μετέπιπταν σε ΚΤ, σαν βελτίωση του ΚΡ (β -ΚΡ), όταν η ΚΤ μετέπιπτε σε ΚΕΣ ή ΦΡ, ή οι ΚΕΣ μετέπιπταν σε ΦΡ και σαν μη μεταβολή (μ Μ), όταν μεταξύ των φάσεων παρέμενε ο ΦΡ, ή οι ΚΕΣ, ή η ΚΤ. Η σχέση μεταξύ μιας μεταβολής στην πίεση με μια μεταβολή του ρυθμού εκτιμήθηκε με το χ^2 . Περαιτέρω εκτίμηση της εξάρτησης του ΚΡ από τη ΣΠΑΚ ή τη ΤΔΠΑΚ, έγινε με ανάλυση της μεταβλητότητας (ANOVA) και αφού η ΣΠΑΚ και ΤΔΠΑΚ κατατάχθηκαν σε έξι ομάδες, που η κάθε μία είχε εύρος 50 mmHg για τη ΣΠΑΚ και 5 mmHg για τη ΤΔΠΑΚ. Η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) και η μεταβολή της μεταξύ των φάσεων (Δ ΚΣ) υπολογίστηκε σε όλα τα πειράματα.



ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΩΝ

Πείραμα-1: Βάρος ΠΖ: 19 kgr. Εισαγωγή Αναισθησίας: Υδροχλωρική πεντοβαρβιτάλη (ΥΠ) 1,9 mgr. Τα ευρήματα του πειράματος συνοψίζονται παρακάτω.

ΦΑΣΕΙΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

	0	1	2	3	4	5
ΣΠΑΚ (mmHg)	150	93	245	196	-	-
ΤΔΠΑΚ (mmHg)	12	8	40	4	-	-
ΡΘΜ	ΦΡ	ΦΡ	ΚΕΣ (Δδ)	ΦΡ	-	-
ΚΣ (min ⁻¹)	125	115	200	176	-	-

Φάση 0→1: ΔΣΠ: -57 mmHg, ΔΔΠ: -4 mmHg και ΔΚΣ: -10 min⁻¹.

Φάση 1→2: ΔΣΠ: 152 mmHg, ΔΔΠ: 32 mmHg και ΔΚΣ: 85 min⁻¹.

Φάση 2→3: ΔΣΠ: -49 mmHg, ΔΔΠ: -36 mmHg και ΔΚΣ: -24 min⁻¹.

Σχόλιο: Παρατηρείται ότι η ΣΠΑΚ και ΤΔΠΑΚ και η ΚΣ μειώθηκαν στη φάση 1, χωρίς αλλαγή του καρδιακού ρυθμού, αυξήθηκαν στη φάση 2-με πρόκληση κοιλιακών εκτακτοσυστολών (ΚΕΣ) και μειώθηκαν στη φάση 3 με εξαφάνιση της αρρυθμίας. Εμφανής ήταν η διάταση της καρδιάς στη φάση 3. Δεν μετρήθηκε καμία παράμετρος στις φάσεις 4 και 5, επειδή το ΠΖ κατέληξε λόγω διάχυτης αιμορραγίας στο χειρουργικό πεδίο.



Πείραμα-2: Βάρος ΠΖ: 18 kgr. Εισαγωγή αναισθησίας: ΥΠ 1,8 mgr. Τα ευρήματα του πειράματος συνοψίζονται παρακάτω.

ΦΑΣΕΙΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

	0	1	2	3	4	5
ΣΠΑΚ (mmHg)	135	66	275	297	-	-
ΤΔΠΑΚ (mmHg)	6	11	18	10	-	-
ΡΘΜ	ΦΡ	ΦΡ	ΚΕΣ (Δδ)	ΚΤ	-	-
ΚΣ (min ⁻¹)	144	130	142	138	-	-

Φάση 0→1: ΔΣΠ: -69 mmHg, ΔΔΠ: 5 mmHg και ΔΚΣ: -14 min⁻¹.

Φάση 1→2: ΔΣΠ: 209 mmHg, ΔΔΠ: 7 mmHg και ΔΚΣ: 12 min⁻¹.

Φάση 2→3: ΔΣΠ: 22 mmHg, ΔΔΠ: -8 mmHg και ΔΚΣ: -4 min⁻¹.

Σχόλιο: Παρατηρείται μείωση της ΣΠΑΚ, αύξηση της ΤΔΠΑΚ και μείωση της ΚΣ, χωρίς διαταραχές ρυθμού στη φάση 1, αύξηση, των δύο πιέσεων και της ΚΣ, στη φάση 2, με εμφάνιση κοιλιακής αρρυθμίας, ενώ στη φάση 3 είχαμε περαιτέρω αύξηση της ΣΠΑΚ με ταυτόχρονη διάταση της καρδιάς, μείωση της ΤΔΠΑΚ και της ΚΣ και επιδείνωση της αρρυθμίας, με την εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας. Δεν μετρήθηκαν οι φάσεις 4 και 5, λόγω θανάτου του ΠΖ από διάχυτη αιμορραγία στο χειρουργικό πεδίο.



Πείραμα-3: Βάρος ΠΖ: 17 kgr. Εισαγωγή αναισθησίας: ΥΠ 1,1 mgr. Τα ευρήματα συνοψίζονται παρακάτω.

ΦΑΣΕΙΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

	0	1	2	3	4	5
ΣΠΑΚ (mmHg)	153	126	167	240	-	-
ΤΔΠΑΚ (mmHg)	0	5	22	20	-	-
ΡΘΜ	ΦΡ	ΦΡ	ΚΕΣ (Δδ)	ΚΤ	-	-
ΚΣ (min ⁻¹)	180	193	120	180	-	-

Φάση 0→1: ΔΣΠ: -27 mmHg, ΔΔΠ: 5 mmHg και ΔΚΣ: 13 min⁻¹.

Φάση 1→2: ΔΣΠ: 41 mmHg, ΔΔΠ: 17 mmHg και ΔΚΣ: -73 min⁻¹.

Φάση 2→3: ΔΣΠ: 73 mmHg, ΔΔΠ: -2 mmHg και ΔΚΣ: 60 min⁻¹.

Σχόλιο: Στη φάση 1 μειώθηκε η ΣΠΑΚ και αυξήθηκε η ΤΔΠΑΚ και η ΚΣ, χωρίς να παρατηρηθούν διαταραχές ρυθμού. Στη φάση 2 αυξήθηκαν σημαντικά και οι δύο πιέσεις, μειώθηκε η ΚΣ και εμφανίσθηκαν ΚΕΣ (Δδ). Στη φάση 3 παρατηρήθηκε παραπέρα αύξηση της ΣΠΑΚ με ταυτόχρονη μικρή μείωση της ΤΔΠΑΚ και αύξηση της ΚΣ, με εμφάνιση ΚΤ. Το ΠΖ κατέληξε μετά τη φάση 3 λόγω διάχυτης αιμορραγίας.



Πείραμα-4: Βάρος ΠΖ: 15 kg. Εισαγωγή αναισθησίας: ΥΠ 1,5 mgr. Τα ευρήματα συνοψίζονται παρακάτω.

ΦΑΣΕΙΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

	0	1	2	3	4	5
ΣΠΑΚ (mmHg)	200	155	245	290	-	-
ΤΔΠΑΚ (mmHg)	5	15	22	5	-	-
ΡΘΜ	ΦΡ	ΦΡ	ΦΡ	ΚΕΣ	-	-
ΚΣ (min ⁻¹)	125	210	185	150	-	-

Φάση 0→1: ΔΣΠ: -45 mmHg, ΔΔΠ: 10 mmHg και ΔΚΣ: 85 min⁻¹.

Φάση 1→2: ΔΣΠ: 90 mmHg, ΔΔΠ: 7 mmHg και ΔΚΣ: -25 min⁻¹.

Φάση 2→3: ΔΣΠ: 45 mmHg, ΔΔΠ: -17 mmHg και ΔΚΣ: -35 min⁻¹.

Σχόλιο: Στη φάση 1 μειώθηκε η ΣΠΑΚ και αυξήθηκε η ΤΔΠΑΚ και η ΚΣ, ενώ στη φάση 2 αυξήθηκαν οι δύο πιέσεις και μειώθηκε η ΚΣ, χωρίς να παρατηρηθούν διαταραχές ρύθμου. Στη φάση 3 είχαμε περαιτέρω αύξηση της ΣΠΑΚ με διάταση της καρδιάς, μεγάλη μείωση της ΤΔΠΑΚ και της ΚΣ και εμφάνιση ΚΕΣ. Το ΠΖ κατέληξε μετά τη φάση 3 λόγω διάχυτης αιμορραγίας στο χειρουργικό πεδίο.



Πείραμα-5: Βάρος ΠΖ: 22 kg. Εισαγωγή αναισθησίας: ΥΠ 2,2 mgr. Τα ευρήματα συνοψίζονται παρακάτω.

ΦΑΣΕΙΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

	0	1	2	3	4	5
ΣΠΑΚ (mmHg)	118	95	211	267	70	190
ΤΔΠΑΚ (mmHg)	7	10	14	5	-5	3
ΡΘΜ	ΦΡ	ΦΡ	ΦΡ	ΚΤ	ΦΡ	ΚΤ
ΚΣ (min^{-1})	147	145	90	120	110	150

Φάση 0→1: ΔΣΠ: -23 mmHg, ΔΔΠ: 3 mmHg και ΔΚΣ: -2 min^{-1} .

Φάση 1→2: ΔΣΠ: 116 mmHg, ΔΔΠ: 4 mmHg και ΔΚΣ: -55 min^{-1} .

Φάση 2→3: ΔΣΠ: 56 mmHg, ΔΔΠ: -9 mmHg και ΔΚΣ: 30 min^{-1} .

Φάση 3→4: ΔΣΠ: -197 mmHg, ΔΔΠ: -10 mmHg και ΔΚΣ: -10 min^{-1} .

Φάση 4→5: ΔΣΠ: 120 mmHg, ΔΔΠ: 8 mmHg και ΔΚΣ: 40 min^{-1} .

Σχόλιο: Στη φάση 1 μειώθηκε η ΣΠΑΚ και η ΚΣ και αυξήθηκε η ΤΔΠΑΚ, ενώ στη φάση 2 αυξήθηκαν οι δύο πιέσεις και μειώθηκε η ΚΣ, χωρίς να εμφανισθούν διαταραχές του ρυθμού. Στη φάση 3 αυξήθηκε περαιτέρω η ΣΠΑΚ και η ΚΣ, μειώθηκε η ΤΔΠΑΚ, διατάθηκε η καρδιά και εμφανίσθηκαν κοιλιακές αρρυθμίες (ΚΤ). Στη φάση 4 μειώθηκαν σημαντικά οι δύο πιέσεις και η ΚΣ και αποκαταστάθηκε ΦΡ. Στη φάση 5 είχαμε νέα αύξηση των ΣΠΑΚ, ΤΔΠΑΚ και ΚΣ και επανεμφάνιση ΚΤ.



Πείραμα-6: Βάρος ΠΖ: 29 kg. Εισαγωγή αναισθησίας: ΥΠ 2,9 mgr. Τα ευρήματα συνοψίζονται παρακάτω.

ΦΑΣΕΙΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

	0	1	2	3	4	5
ΣΠΑΚ (mmHg)	140	60	260	290	81	199
ΤΔΠΑΚ (mmHg)	7	14	35	28	-15	8
ΡΘΜ	ΦΡ	ΦΡ	ΚΕΣ (Δδ)	ΚΤ	ΦΡ	ΚΕΣ (Δδ)
ΚΣ (min ⁻¹)	135	93	120	120	120	120

Φάση 0→1: ΔΣΠ: -80 mmHg, ΔΔΠ: 7 mmHg και ΔΚΣ: -42 min⁻¹.

Φάση 1→2: ΔΣΠ: 200 mmHg, ΔΔΠ: 21 mmHg και ΔΚΣ: 27 min⁻¹.

Φάση 2→3: ΔΣΠ: 30 mmHg, ΔΔΠ: -7 mmHg και ΔΚΣ: 0 min⁻¹.

Φάση 3→4: ΔΣΠ: -209 mmHg, ΔΔΠ: -43 mmHg και ΔΚΣ: -0 min⁻¹.

Φάση 4→5: ΔΣΠ: 118 mmHg, ΔΔΠ: 23 mmHg και ΔΚΣ: 0 min⁻¹.

Σχόλιο: Στη φάση 1 μειώθηκε η ΣΠΑΚ και η ΚΣ και αυξήθηκε η ΤΔΠΑΚ, χωρίς να εμφανισθούν αρρυθμίες, στη φάση 2 αυξήθηκαν σημαντικά οι δύο πιέσεις και η ΚΣ και εμφανίσθηκαν ΚΕΣ, στη φάση 3 είχαμε περαιτέρω αύξηση της ΣΠΑΚ με ταυτόχρονη μείωση της ΤΔΠΑΚ και επιδείνωση της αρρυθμίας με εμφάνιση ΚΤ. Στη φάση 4 μειώθηκαν οι δύο πιέσεις, διατάθηκε η καρδιά και εξαφανίσθηκαν οι αρρυθμίες, ενώ στη φάση 5 αυξήθηκαν ξανά και οι δύο και επανεμφανίσθηκαν ΚΕΣ. Η ΚΣ μετά τη φάση 3 παρέμεινε αμετάβλητη.



Πείραμα-7: Βάρος ΠΖ: 18 kgr. Εισαγωγή αναισθησίας: ΥΠ 1,8 mgr. Τα ευρήματα συνοψίζονται παρακάτω.

ΦΑΣΕΙΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

	0	1	2	3	4	5
ΣΠΑΚ (mmHg)	122	60	230	350	55	300
ΤΔΠΑΚ (mmHg)	6	8	5	0	-20	7
ΡΘΜ	ΦΡ	ΦΡ	ΦΡ	ΚΤ	ΦΡ	ΚΕΣ (Δδ)
ΚΣ (min ⁻¹)	150	123	165	185	170	150

Φάση 0→1: ΔΣΠ: -62 mmHg, ΔΔΠ: 2 mmHg και ΔΚΣ: -27 min⁻¹.

Φάση 1→2: ΔΣΠ: 170 mmHg, ΔΔΠ: -3 mmHg και ΔΚΣ: 42 min⁻¹.

Φάση 2→3: ΔΣΠ: 120 mmHg, ΔΔΠ: -5 mmHg και ΔΚΣ: 20 min⁻¹.

Φάση 3→4: ΔΣΠ: -295 mmHg, ΔΔΠ: -20 mmHg και ΔΚΣ: -15 min⁻¹.

Φάση 4→5: ΔΣΠ: 245 mmHg, ΔΔΠ: 27 mmHg και ΔΚΣ: 20 min⁻¹.

Σχόλιο: Στη φάση 1 μειώθηκε η ΣΠΑΚ και η ΚΣ και αυξήθηκε η ΤΔΠΑΚ και στη φάση 2 αυξήθηκε η ΣΠΑΚ και η ΚΣ και μειώθηκε η ΤΔΠΑΚ, χωρίς να εμφανισθούν αρρυθμίες. Στη φάση 3, οπότε αυξήθηκε περισσότερο η ΣΠΑΚ και η ΚΣ και μειώθηκε η ΤΔΠΑΚ, εμφανίσθηκε κοιλιακή αρρυθμία (ΚΤ), στη φάση 4 μειώθηκαν οι δύο πιέσεις και η ΚΣ και εξαφανίσθηκαν οι αρρυθμίες, ενώ στη φάση 5 που αυξήθηκαν εκ νέου οι δύο πιέσεις και η ΚΣ, επανεμφανίσθηκε η αρρυθμία (ΚΕΣ).



Πείραμα-8: Βάρος ΠΖ: 14 kg. Εισαγωγή αναισθησίας: ΥΠ 1,4 mgr. Τα ευρήματα συνοψίζονται παρακάτω.

ΦΑΣΕΙΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

	0	1	2	3	4	5
ΣΠΑΚ (mmHg)	90	66	200	278	30	255
ΤΔΠΑΚ (mmHg)	7	8	8	11	3	9
ΡΘΜ	ΦΡ	ΦΡ	ΚΤ	ΚΕΣ (Δδ)	ΦΡ	ΚΕΣ (Δδ, Ζ)
ΚΣ (min ⁻¹)	146	110	130	160	180	120

Φάση 0→1: ΔΣΠ: -24 mmHg, ΔΔΠ: 1 mmHg και ΔΚΣ: -36 min⁻¹.

Φάση 1→2: ΔΣΠ: 134 mmHg, ΔΔΠ: 0 mmHg και ΔΚΣ: 20 min⁻¹.

Φάση 2→3: ΔΣΠ: 78 mmHg, ΔΔΠ: 3 mmHg και ΔΚΣ: 30 min⁻¹.

Φάση 3→4: ΔΣΠ: -248 mmHg, ΔΔΠ: -8 mmHg και ΔΚΣ: 20 min⁻¹.

Φάση 4→5: ΔΣΠ: 225 mmHg, ΔΔΠ: 6 mmHg και ΔΚΣ: -60 min⁻¹.

Σχόλιο: Στη φάση 1 μειώθηκε η ΣΠΑΚ και η ΚΣ και αυξήθηκε η ΤΔΠΑΚ, χωρίς να εμφανισθούν αρρυθμίες, ενώ στη φάση 2, όπου αυξήθηκε η ΣΠΑΚ και η ΚΣ, χωρίς μεταβολή της ΤΔΠΑΚ, εμφανίσθηκε ΚΤ. Στη φάση 3 με αύξηση, των δύο πιέσεων και της ΚΣ, παρατηρήθηκαν ΚΕΣ. Στη φάση 4 που μειώθηκαν και οι δύο πιέσεις, ενώ παρέμεινε σταθερή η ΚΣ, εξαφανίσθηκαν οι αρρυθμίες και στη φάση 5 που αυξήθηκαν εκ νέου οι πιέσεις και μειώθηκε η ΚΣ, επανεμφανίσθηκαν ΚΕΣ (Δδ, Ζ).



Πείραμα-9: Βάρος ΠΖ: 15 kg. Εισαγωγή αναισθησίας: ΥΠ 1,5 mgr. Τα ευρήματα συνοψίζονται παρακάτω.

ΦΑΣΕΙΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

	0	1	2	3	4	5
ΣΠΑΚ (mmHg)	165	50	75	100	100	220
ΤΔΠΑΚ (mmHg)	3	5	6	7	10	5
ΡΘΜ	ΦΡ	κΜ	κΜ	κΜ	ΦΡ	ΚΕΣ (Δδ)
ΚΣ (min ⁻¹)	185	220	220	240	180	165

Φάση 0→1: ΔΣΠ: -115 mmHg, ΔΔΠ: 2 mmHg και ΔΚΣ: 35 min⁻¹.

Φάση 1→2: ΔΣΠ: 25 mmHg, ΔΔΠ: 1 mmHg και ΔΚΣ: 0 min⁻¹.

Φάση 2→3: ΔΣΠ: 25 mmHg, ΔΔΠ: 1 mmHg και ΔΚΣ: 20 min⁻¹.

Φάση 3→4: ΔΣΠ: 0 mmHg, ΔΔΠ: 3 mmHg και ΔΚΣ: -60 min⁻¹.

Φάση 4→5: ΔΣΠ: 120 mmHg, ΔΔΠ: -5 mmHg και ΔΚΣ: -15 min⁻¹.

Σχόλιο: Στη φάση 1 μειώθηκε η ΣΠΑΚ και αυξήθηκε η ΤΔΠΑΚ και η ΚΣ, στη φάση 2 αυξήθηκε η ΣΠΑΚ και η ΤΔΠΑΚ και έμεινε σταθερή η ΚΣ, στη φάση 3 αυξήθηκαν οι πιέσεις και η ΚΣ, στη φάση 4 αυξήθηκε η ΤΔΠΑΚ με αμετάβλητη ΣΠΑΚ και μείωση της ΚΣ, χωρίς να εμφανισθούν κοιλιακές αρρυθμίες. Στη φάση 5, οπότε είχαμε σημαντική αύξηση της ΣΠΑΚ με μείωση της ΤΔΠΑΚ και της ΚΣ, εμφανίσθηκαν ΚΕΣ (Δδ). Σημειώνεται ότι στις φάσεις 1, 2 και 3, ο καρδιακός ρυθμός μετέπεσε σε κολπική μαρμαρυγή (κΜ).



Πείραμα-10: Βάρος ΠΖ: 17 kg. Εισαγωγή αναισθησίας: ΥΠ 1,7 mgr. Τα ευρήματα συνοψίζονται παρακάτω.

ΦΑΣΕΙΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

	0	1	2	3	4	5
ΣΠΑΚ (mmHg)	112	55	200	260	35	111
ΤΔΠΑΚ (mmHg)	10	15	22	26	-22	5
ΡΘΜ	ΦΡ	ΦΡ	ΦΡ	ΚΤ	ΦΡ	ΦΡ
ΚΣ (min ⁻¹)	125	130	140	150	130	175

Φάση 0→1: ΔΣΠ: -57 mmHg, ΔΔΠ: 5 mmHg και ΔΚΣ: 5 min⁻¹.

Φάση 1→2: ΔΣΠ: 145 mmHg, ΔΔΠ: 7 mmHg και ΔΚΣ: 10 min⁻¹.

Φάση 2→3: ΔΣΠ: 60 mmHg, ΔΔΠ: 4 mmHg και ΔΚΣ: 10 min⁻¹.

Φάση 3→4: ΔΣΠ: -225 mmHg, ΔΔΠ: -48 mmHg και ΔΚΣ: -20 min⁻¹.

Φάση 4→5: ΔΣΠ: 76 mmHg, ΔΔΠ: 27 mmHg και ΔΚΣ: 45 min⁻¹.

Σχόλιο: Στη φάση 1 μειώθηκε η ΣΠΑΚ και αυξήθηκε η ΤΔΠΑΚ και η ΚΣ και στη φάση 2 αυξήθηκαν οι δύο πιέσεις και η ΚΣ, χωρίς μεταβολή του καρδιακού ρυθμού (ΦΡ). Στη φάση 3 αυξήθηκαν περαιτέρω οι δύο πιέσεις και η ΚΣ και εμφανίσθηκε κοιλιακή αρρυθμία (ΚΤ), ενώ στη φάση 4 που μειώθηκαν οι δύο πιέσεις και η ΚΣ, εξαφανίσθηκε η αρρυθμία και στη φάση 5 που αυξήθηκαν εκ νέου παρέμεινε φλεβοκομβικός ρυθμός (ΦΡ), αφού παρά την επαναχορήγηση μεταραμινόλης (0,1 mg/kg, 1,7 mg bolus), η ΣΠΑΚ δεν έφθασε σε υψηλά επίπεδα. Στη φάση 4 παρατηρήθηκε διάταση της καρδιάς, ενώ στη φάση 5 μειώθηκε ο καρδιακός όγκος.



Πείραμα-11: Βάρος ΠΖ: 14 kg. Εισαγωγή αναισθησίας: ΥΠ 1,4 mgr. Τα ευρήματα συνοψίζονται παρακάτω.

ΦΑΣΕΙΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

	0	1	2	3	4	5
ΣΠΑΚ (mmHg)	98	92	182	182	18	-
ΤΔΠΑΚ (mmHg)	8	6	26	18	8	-
ΡΘΜ	ΦΡ	ΦΡ	ΦΡ	ΚΕΣ	ΦΡ	-
ΚΣ (min^{-1})	130	130	145	130	88	-

Φάση 0→1: ΔΣΠ: -6 mmHg, ΔΔΠ: -2 mmHg και ΔΚΣ: 0 min^{-1} .

Φάση 1→2: ΔΣΠ: 90 mmHg, ΔΔΠ: 20 mmHg και ΔΚΣ: 15 min^{-1} .

Φάση 2→3: ΔΣΠ: 0 mmHg, ΔΔΠ: -8 mmHg και ΔΚΣ: -15 min^{-1} .

Φάση 3→4: ΔΣΠ: -164 mmHg, ΔΔΠ: -10 mmHg και ΔΚΣ: -42 min^{-1} .

Σχόλιο: Στη φάση 1 μειώθηκαν οι ΣΠΑΚ και ΤΔΠΑΚ με σταθερή ΚΣ και στη φάση 2 αυξήθηκαν, χωρίς να μεταβληθεί ο καρδιακός ρυθμός. Στη φάση 3 παρέμεινε η ΣΠΑΚ, μειώθηκε η ΤΔΠΑΚ και η ΚΣ και εμφανίσθηκαν ΚΕΣ (Δδ), ενώ στη φάση 4 μειώθηκαν οι πιέσεις και η ΚΣ και επανήλθε ΦΡ. Στη φάση αυτή, η ΣΠΑΚ αρχικά μειώθηκε σε πολύ χαμηλά επίπεδα και επαναχορηγήθηκε bolus μεταραμινόλη (0,2 mgr/kg, 2 mgr), που την ανέβασε. Οι πιέσεις του ΠΖ δεν ανταποκρίθηκαν στον χειρισμό της φάσης 5, (παρέμειναν στα πολύ χαμηλά επίπεδα της προηγούμενης φάσης) και το ΠΖ κατέληξε.



Πείραμα-12: Βάρος ΠΖ: 27 kg. Εισαγωγή αναισθησίας: ΥΠ 2,7 mgr. Τα ευρήματα συνοψίζονται παρακάτω.

ΦΑΣΕΙΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

	0	1	2	3	4	5
ΣΠΑΚ (mmHg)	66	100	165	250	200	250
ΤΔΠΑΚ (mmHg)	8	13	15	9	12	12
ΡΟΜ	ΦΡ	ΦΡ	ΦΡ	ΚΤ	ΦΡ	ΚΕΣ (Δδ)
ΚΣ (min ⁻¹)	115	120	80	70	100	120

Φάση 0→1: ΔΣΠ: 34 mmHg, ΔΔΠ: 5 mmHg και ΔΚΣ: 5 min⁻¹.

Φάση 1→2: ΔΣΠ: 65 mmHg, ΔΔΠ: 2 mmHg και ΔΚΣ: -40 min⁻¹.

Φάση 2→3: ΔΣΠ: 85 mmHg, ΔΔΠ: -6 mmHg και ΔΚΣ: -10 min⁻¹.

Φάση 3→4: ΔΣΠ: -50 mmHg, ΔΔΠ: 3 mmHg και ΔΚΣ: 30 min⁻¹.

Φάση 4→5: ΔΣΠ: 50 mmHg, ΔΔΠ: 0 mmHg και ΔΚΣ: 20 min⁻¹.

Σχόλιο: Στη φάση 1 παρατηρήθηκε αύξηση των ΣΠΑΚ, ΤΔΠΑΚ και ΚΣ και στη φάση 2 αυξήθηκαν οι πιέσεις και μειώθηκε η ΚΣ χωρίς να μεταβληθεί ο καρδιακός ρυθμός, ενώ στη φάση 3 αυξήθηκε η ΣΠΑΚ και μειώθηκαν η ΤΔΠΑΚ και η ΚΣ, με ταυτόχρονη διάταση της καρδιάς και εμφάνιση κοιλιακής αρρυθμίας (ΚΤ). Στη φάση 4, μειώθηκε η ΣΠΑΚ και αυξήθηκαν η ΤΔΠΑΚ και η ΚΣ και επανήλθε ΦΡ, ενώ στη φάση 5 που αυξήθηκε περαιτέρω η ΣΠΑΚ και η ΚΣ και δεν μεταβλήθηκε η ΤΔΠΑΚ, επανεμφανίστηκε κοιλιακή αρρυθμία (ΚΕΣ).



Πείραμα-13: Βάρος ΠΖ: 20 kg. Εισαγωγή αναισθησίας: ΥΠ 2,0 mgr. Τα ευρήματα συνοψίζονται παρακάτω.

ΦΑΣΕΙΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

	0	1	2	3	4	5
ΣΠΑΚ (mmHg)	90	80	235	270	165	275
ΤΔΠΑΚ (mmHg)	5	11	13	10	-20	18
ΡΘΜ	ΦΡ	ΦΡ	ΚΕΣ	ΚΤ	ΦΡ	ΚΕΣ (Δδ)
ΚΣ (min ⁻¹)	120	160	130	150	150	198

Φάση 0→1: ΔΣΠ: -10 mmHg, ΔΔΠ: 6 mmHg και ΔΚΣ: 40 min⁻¹.

Φάση 1→2: ΔΣΠ: 155 mmHg, ΔΔΠ: 2 mmHg και ΔΚΣ: -30 min⁻¹.

Φάση 2→3: ΔΣΠ: 35 mmHg, ΔΔΠ: -3 mmHg και ΔΚΣ: 20 min⁻¹.

Φάση 3→4: ΔΣΠ: -105 mmHg, ΔΔΠ: -30 mmHg και ΔΚΣ: 0 min⁻¹.

Φάση 4→5: ΔΣΠ: 110 mmHg, ΔΔΠ: 38 mmHg και ΔΚΣ: 48 min⁻¹.

Σχόλιο: Στη φάση 1 μειώθηκε η ΣΠΑΚ, αυξήθηκε η ΤΔΠΑΚ και παρέμεινε φλεβοκομβικός ρυθμός, ενώ στη φάση 2 που αυξήθηκαν και οι δύο πιέσεις εμφανίστηκε κοιλιακή αρρυθμία (ΚΕΣ). Στη φάση 3, που αυξήθηκε περαιτέρω η ΣΠΑΚ και μειώθηκε η ΤΔΠΑΚ, επιδεινώθηκε η κοιλιακή αρρυθμία (ΚΤ), ενώ στη φάση 4 που μειώθηκαν και οι δύο πιέσεις και διατάθηκε η καρδιά, επανήλθε φλεβοκομβικός ρυθμός. Τέλος στη φάση 5 αυξήθηκαν οι πιέσεις, μειώθηκε ο καρδιακός όγκος και εμφανίσθηκαν ξανά ΚΕΣ (Δδ).



Πείραμα-14: Βάρος ΠΖ: 19 kg. Εισαγωγή αναισθησίας: ΥΠ 1,9 mgr. Τα ευρήματα συνοψίζονται παρακάτω.

ΦΑΣΕΙΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

	0	1	2	3	4	5
ΣΠΑΚ (mmHg)	115	45	160	285	60	240
ΤΔΠΑΚ (mmHg)	6	12	18	12	-24	0
ΡΘΜ	ΦΡ	ΦΡ	ΦΡ	ΚΕΣ	ΦΡ	ΚΕΣ
ΚΣ (min ⁻¹)	200	170	188	140	160	146

Φάση 0→1: ΔΣΠ: -70 mmHg, ΔΔΠ: 6 mmHg και ΔΚΣ: -30 min⁻¹.

Φάση 1→2: ΔΣΠ: 115 mmHg, ΔΔΠ: 6 mmHg και ΔΚΣ: 18 min⁻¹.

Φάση 2→3: ΔΣΠ: 125 mmHg, ΔΔΠ: -6 mmHg και ΔΚΣ: -48 min⁻¹.

Φάση 3→4: ΔΣΠ: -225 mmHg, ΔΔΠ: -36 mmHg και ΔΚΣ: 20 min⁻¹.

Φάση 4→5: ΔΣΠ: 180 mmHg, ΔΔΠ: 24 mmHg και ΔΚΣ: -14 min⁻¹.

Σχόλιο: Στη φάση 1 μειώθηκε η ΣΠΑΚ και η ΚΣ και αυξήθηκε η ΤΔΠΑΚ, ενώ στη φάση 2 αυξήθηκαν οι δύο πιέσεις και η ΚΣ, χωρίς εμφάνιση κοιλιακής αρρυθμίας. Στη φάση 3 αυξήθηκε περαιτέρω η ΣΠΑΚ και μειώθηκαν η ΤΔΠΑΚ και η ΚΣ, διατάθηκε η καρδιά και εμφανίσθηκαν ΚΕΣ, ενώ στη φάση 4 που μειώθηκαν οι πιέσεις και αυξήθηκε η ΚΣ, εξαφανίσθηκαν οι ΚΕΣ. Τέλος στη φάση 5 η αύξηση των πιέσεων και η μείωση της ΚΣ και της καρδιακής διάτασης, συνοδεύτηκε από επανεμφάνιση ΚΕΣ.



Πείραμα-15: Βάρος ΠΖ: 21 kg. Εισαγωγή αναισθησίας: ΥΠ 2,1 mgr. Τα ευρήματα συνοψίζονται παρακάτω.

ΦΑΣΕΙΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ						
	0	1	2	3	4	5
ΣΠΑΚ (mmHg)	120	60	180	200	62	175
ΤΔΠΑΚ (mmHg)	0	18	20	15	12	15
ΡΘΜ	ΦΡ	ΦΡ	ΚΕΣ (Δδ)	ΚΕΣ (Δδ)	ΦΡ	ΦΡ
ΚΣ (min ⁻¹)	140	140	68	100	110	173

Φάση 0→1: ΔΣΠ: -60 mmHg, ΔΔΠ: 18 mmHg και ΔΚΣ: 0 min⁻¹.

Φάση 1→2: ΔΣΠ: 120 mmHg, ΔΔΠ: 2 mmHg και ΔΚΣ: -72 min⁻¹.

Φάση 2→3: ΔΣΠ: 20 mmHg, ΔΔΠ: -5 mmHg και ΔΚΣ: 32 min⁻¹.

Φάση 3→4: ΔΣΠ: -138 mmHg, ΔΔΠ: -3 mmHg και ΔΚΣ: 10 min⁻¹.

Φάση 4→5: ΔΣΠ: 113 mmHg, ΔΔΠ: 3 mmHg και ΔΚΣ: 63 min⁻¹.

Σχόλιο: Στη φάση 1 μειώθηκε η ΣΠΑΚ, αυξήθηκε η ΤΔΠΑΚ και δεν μεταβλήθηκαν, η ΚΣ και ο καρδιακός ρυθμός, ενώ στη φάση 2 αυξήθηκαν και οι δύο πιέσεις, μειώθηκε η ΚΣ και εμφανίσθηκαν ΚΕΣ (Δδ). Στη φάση 3 αυξήθηκε περαιτέρω η ΣΠΑΚ, μειώθηκε η ΤΔΠΑΚ και παρέμεινε η κοιλιακή αρρυθμία (ΚΕΣ, Δδ), ενώ στη φάση 4 μειώθηκαν οι δύο πιέσεις και επανήλθε ΦΡ, που παρέμεινε και στη φάση 5, οπότε αυξήθηκαν οι πιέσεις.



Πείραμα-16: Βάρος ΠΖ: 20 kgr. Εισαγωγή αναισθησίας: ΥΠ 2,0 mgr. Τα ευρήματα συνοψίζονται παρακάτω.

ΦΑΣΕΙΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

	0	1	2	3	4	5
ΣΠΑΚ (mmHg)	170	55	70	330	100	300
ΤΔΠΑΚ (mmHg)	2	20	20	0	-10	0
ΡΘΜ	ΦΡ	ΦΡ	ΦΡ	ΚΕΣ (Δδ, Ζ)	ΦΡ	ΚΕΣ (Δδ, Ζ)
ΚΣ (min ⁻¹)	128	102	120	140	150	138

Φάση 0→1: ΔΣΠ: -115 mmHg, ΔΔΠ: 18 mmHg και ΔΚΣ: -26 min⁻¹.

Φάση 1→2: ΔΣΠ: 15 mmHg, ΔΔΠ: 0 mmHg και ΔΚΣ: 18 min⁻¹.

Φάση 2→3: ΔΣΠ: 260 mmHg, ΔΔΠ: -20 mmHg και ΔΚΣ: 20 min⁻¹.

Φάση 3→4: ΔΣΠ: -230 mmHg, ΔΔΠ: -10 mmHg και ΔΚΣ: 10 min⁻¹.

Φάση 4→5: ΔΣΠ: 200 mmHg, ΔΔΠ: 10 mmHg και ΔΚΣ: -12 min⁻¹.

Σχόλιο: Στη φάση 1 μειώθηκε η ΣΠΑΚ και αυξήθηκε η ΤΔΠΑΚ, ενώ στη φάση 2 δεν μεταβλήθηκαν οι πιέσεις, παρά το γεγονός ότι επαναχορηγήθηκε bolus μεταραμινόλη 0,1 mgr/kg, (2 mgr η δεύτερη δόση και 6 mgr συνολικά) και δεν εμφανίσθηκαν κοιλιακές αρρυθμίες. Στη φάση 3, που αυξήθηκε η ΣΠΑΚ, μειώθηκε η ΤΔΠΑΚ και διατάθηκε η καρδιά, εμφανίσθηκαν ΚΕΣ (Δδ, Ζ), ενώ στη φάση 4 που μειώθηκαν οι πιέσεις, επανήλθε ΦΡ. Η αύξηση των πιέσεων στη φάση 5 συνοδεύτηκε από μείωση του καρδιακού όγκου και εκ νέου εμφάνιση ΚΕΣ (Δδ, Ζ).



Πείραμα-17: Βάρος ΠΖ: 22 kg. Εισαγωγή αναισθησίας: ΥΠ 2,2 mgr. Τα ευρήματα συνοψίζονται παρακάτω.

ΦΑΣΕΙΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

	0	1	2	3	4	5
ΣΠΑΚ (mmHg)	180	110	245	340	90	225
ΤΔΠΑΚ (mmHg)	1	15	27	2	-3	11
ΡΟΜ	ΦΡ	ΦΡ	ΚΕΣ (Δδ, Ζ)	ΚΕΣ (Δδ, Ζ)	ΦΡ	ΚΕΣ (Δδ, Ζ)
ΚΣ (min ⁻¹)	175	210	150	150	185	118

Φάση 0→1: ΔΣΠ: -70 mmHg, ΔΔΠ: 14 mmHg, ΔΚΣ: 35 min⁻¹.

Φάση 1→2: ΔΣΠ: 135mmHg, ΔΔΠ: 12 mmHg και ΔΚΣ: -60 min⁻¹.

Φάση 2→3: ΔΣΠ: 95 mmHg, ΔΔΠ: -25 mmHg και ΔΚΣ: 0 min⁻¹.

Φάση 3→4: ΔΣΠ: -250 mmHg, ΔΔΠ: -5 mmHg και ΔΚΣ: 35 min⁻¹.

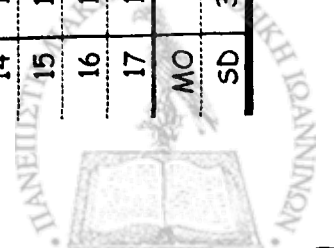
Φάση 4→5: ΔΣΠ: 135 mmHg, ΔΔΠ: 14 mmHg και ΔΚΣ: -67 min⁻¹.

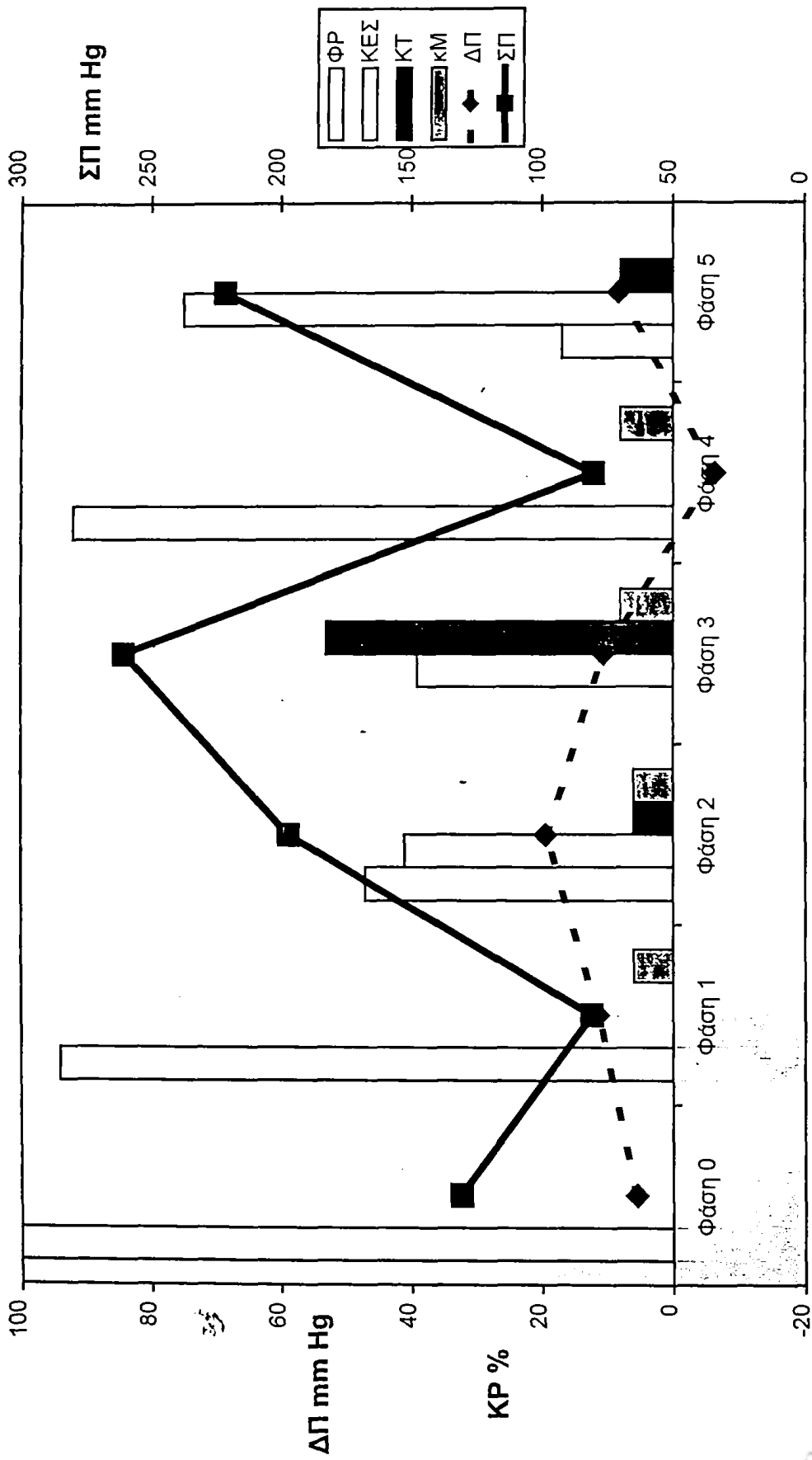
Σχόλιο: Στη φάση 1 μειώθηκε η ΣΠΑΚ και αυξήθηκε η ΤΔΠΑΚ και η ΚΣ, χωρίς να εμφανισθούν αρρυθμίες, ενώ στη φάση 2 που αυξήθηκαν και οι δύο πιέσεις εμφανίσθηκαν ΚΕΣ (Δδ,Ζ). Στη φάση 3 που αυξήθηκε περαιτέρω η ΣΠΑΚ, μειώθηκε η ΤΔΠΑΚ και διατάθηκε η καρδιά, συνεχίστηκε η παρουσία των ΚΕΣ, ενώ στη φάση 4 που μειώθηκαν και οι δύο πιέσεις επανήλθε ΦΡ. Τέλος η αύξηση των πιέσεων και η μείωση του καρδιακού όγκου στη φάση 5, συνοδεύτηκε από νέα εμφάνιση ΚΕΣ (Δδ,Ζ).



Πίνακας 1. Συστολική (ΣΠ), διαστολική (ΔΠ) πίεση στη φάση 0 και μεταβολές των πιέσεων (ΔΣΠ και ΔΔΠ αντίστοιχα) στις φάσεις 1-5 και αντίστοιχος καρδιακός ρυθμός (ΚΡ).

ΑΑ	Φάση 0			Φάση 1			Φάση 2			Φάση 3			Φάση 4			Φάση 5		
	ΣΠ	ΔΠ	ΚΡ	ΔΣΠ	ΔΔΠ	ΚΡ	ΔΣΠ	ΔΔΠ	ΚΡ	ΔΣΠ	ΔΔΠ	ΚΡ	ΔΣΠ	ΔΔΠ	ΚΡ	ΔΣΠ	ΔΔΠ	ΚΡ
1	150	12	ΦΡ	-57	-4	ΦΡ	152	32	ΚΕΣ	-49	-36	ΦΡ	-	-	-	-	-	-
2	135	6	ΦΡ	-69	5	ΦΡ	209	7	ΚΕΣ	22	-8	ΚΤ	-	-	-	-	-	-
3	153	0	ΦΡ	-27	5	ΦΡ	41	17	ΚΕΣ	73	-2	ΚΤ	-	-	-	-	-	-
4	200	5	ΦΡ	-45	10	ΦΡ	90	7	ΦΡ	45	-17	ΚΕΣ	-	-	-	-	-	-
5	118	7	ΦΡ	-23	3	ΦΡ	116	4	ΦΡ	56	-9	ΚΤ	-197	-10	ΦΡ	120	8	ΚΤ
6	140	7	ΦΡ	-80	7	ΦΡ	200	21	ΚΕΣ	30	-7	ΚΤ	-209	-43	ΦΡ	118	23	ΚΕΣ
7	122	6	ΦΡ	-62	2	ΦΡ	170	-3	ΦΡ	120	-5	ΚΤ	-295	-20	ΦΡ	245	27	ΚΕΣ
8	90	7	ΦΡ	-24	1	ΦΡ	134	0	ΚΤ	78	3	ΚΕΣ	-248	-8	ΦΡ	225	6	ΚΕΣ
9	165	3	ΦΡ	-115	2	ΚΜ	25	1	ΚΜ	25	1	ΚΜ	0	3	ΦΡ	120	-5	ΚΕΣ
10	112	10	ΦΡ	-57	5	ΦΡ	145	7	ΦΡ	60	4	ΚΤ	-225	-48	ΦΡ	76	27	ΦΡ
11	98	8	ΦΡ	-6	-2	ΦΡ	90	20	ΦΡ	0	-8	ΚΕΣ	-164	-10	ΦΡ	-	-	-
12	66	8	ΦΡ	34	5	ΦΡ	65	2	ΦΡ	85	-6	ΚΤ	-50	3	ΚΜ	50	0	ΚΕΣ
13	90	5	ΦΡ	-10	6	ΦΡ	155	2	ΚΕΣ	35	-3	ΚΤ	-105	-30	ΦΡ	110	38	ΚΕΣ
14	115	6	ΦΡ	-70	6	ΦΡ	115	6	ΦΡ	125	-6	ΚΕΣ	-225	-36	ΦΡ	180	24	ΚΕΣ
15	120	0	ΦΡ	-60	18	ΦΡ	120	2	ΚΕΣ	20	-5	ΚΕΣ	-138	-3	ΦΡ	113	3	ΦΡ
16	170	2	ΦΡ	-115	18	ΦΡ	15	0	ΦΡ	260	-20	ΚΕΣ	-230	-10	ΦΡ	200	10	ΚΕΣ
17	180	1	ΦΡ	-70	14	ΦΡ	135	12	ΚΕΣ	95	-25	ΚΤ	-250	-5	ΦΡ	135	14	ΚΕΣ
MO	131	5.47		-50	5.94		116	8.05		63.5	-8.8		-180	-17		141	14.6	
SD	35.7	3.37		38.2	6.13		56.5	9.4		66.8	10.4		85.3	17.2		59.2	13.1	





Εικόνα 1. Μέση συστολική πίεση (ΣΠ), μέση διαστολική πίεση (ΔΠ) και επί τοις % οι τέσσερις κύριοι ρυθμοί (ΚΡ, φλεβοκομβικός-ΦΡ, κοιλιακές έκτακτες συστολές-ΚΕΣ, κοιλιακή ταχυκαρδία-ΚΤ, και κοιλική μαρμαρυγή-κΜ) στις 6 φάσεις του πειράματος.



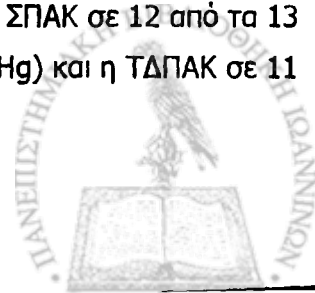
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Είδος εμφανισθεισών αρρυθμιών (πίνακας 1 και εικ.1)

Ο καρδιακός ρυθμός στις βασικές συνθήκες όλων των πειραμάτων (φάση 0) ήταν φλεβοκομβικός, με μέση συχνότητα $145,29 \pm 25,17$ συστολές $\cdot \text{min}^{-1}$. Κατά τη διάρκεια ορισμένων από τους χειρισμούς που έγιναν στα πειράματα, εμφανίσθηκαν κοιλιακές αρρυθμίες, υπό τον τύπο των εκτάκτων κοιλιακών συστολών (ΚΕΣ) ή κοιλιακής ταχυκαρδίας (ΚΤ, τρεις ή περισσότερες κοιλιακές έκτακτες συστολές στη σειρά). Οι ΚΕΣ, όποτε παρουσιάστηκαν, ήταν καθυστερημένες, μετά το τέλος του επάρματος T (μακρύ συζευκτικό διάστημα), και συχνά είχαν τη μορφή διδυμίας (Δδ). Η ΚΤ ήταν μονόμορφη ή πολύμορφη, και η συχνότητά της ήταν $140,27 \pm 31,34$ συστολές $\cdot \text{min}^{-1}$. Κοιλιακή μαρμαρυγή δεν εμφανίσθηκε σε κανένα πείραμα. Στατιστική ανάλυση της καρδιακής συχνότητας δεν έγινε, διότι αυτή ακολουθούσε και μεταβολές του ρυθμού, έτσι που οι διαφορές στη συχνότητα δεν ήταν συγκρίσιμες.

Επιτευχθείσες μεταβολές της συστολικής και διαστολικής κοιλιακής πίεσης (πίνακας 1 και εικ. 1).

Στη **φάση 0**, καταγράφηκαν οι βασικές συνθήκες των δεκαεπτά (17) ΠΖ, των οποίων η μέση ΣΠΑΚ₀ ήταν $130,82 \pm 35,74$ mmHg και η μέση ΤΔΠΑΚ₀ ήταν $5,47 \pm 3,37$ mmHg. Η εφαρμογή της ανελαστικής περιόδου κατά τη **φάση 1** οδήγησε σε μείωση της ΣΠΑΚ σε 16 από τα 17 ΠΖ και αύξησή της σε 1, (μέση $\Delta\Sigma\Pi_{0 \rightarrow 1} -50,35 \pm 38,24$ mmHg, $p <$) και αύξηση της ΤΔΠΑΚ σε 15 από τα 17 ΠΖ και μείωσή της σε 2 (μέση $\Delta\Delta\Pi_{0 \rightarrow 1} 5,94 \pm 6,13$ mmHg, $p <$). Στη **φάση 2** που χορηγήθηκε μεταραμινόλη αυξήθηκε η ΣΠΑΚ και στα 17 ΠΖ, (μέση $\Delta\Sigma\Pi_{1 \rightarrow 2} 116,29 \pm 56,47$ mmHg, $p <$), και η ΤΔΠΑΚ σε 14 από τα 17 ΠΖ, ενώ σε 2 ΠΖ δεν μεταβλήθηκε και σε 1 ΠΖ μειώθηκε (μέση $\Delta\Delta\Pi_{1 \rightarrow 2} 8,05 \pm 9,4$ mmHg, $p <$). Η απότομη αφαίρεση του ανελαστικού επιδέσμου στη **φάση 3**, προκάλεσε περαιτέρω αύξηση της ΣΠΑΚ σε 15 από τα 17 ΠΖ, μείωση σε 1 ΠΖ, ενώ σε 1 ΠΖ η ΣΠΑΚ δεν μεταβλήθηκε (μέση $\Delta\Sigma\Pi_{2 \rightarrow 3} 63,52 \pm 66,83$ mmHg, $p <$) και μείωση της ΤΔΠΑΚ σε 14 από τα 17 ΠΖ, ενώ σε 3 ΠΖ η ΤΔΠΑΚ αυξήθηκε (μέση $\Delta\Delta\Pi_{2 \rightarrow 3} -8,76 \pm 10,37$ mmHg, $p <$). Στη φάση 3 παρατηρήθηκε διάταση της καρδιάς σε όλα τα ΠΖ. Εφαρμόζοντας αρνητική πίεση γύρω από τις κοιλίες μέσω του ειδικού κυπέλλου, σε 13 από τα 17 ΠΖ κατά τη **φάση 4** (τα υπόλοιπα 4 ΠΖ κατέληξαν λόγω αιμορραγίας αμέσως μετά τη φάση 3), μειώθηκαν και οι δύο πιέσεις: Η ΣΠΑΚ σε 12 από τα 13 ΠΖ, ενώ σε 1 ΠΖ δεν μεταβλήθηκε (μέση $\Delta\Sigma\Pi_{3 \rightarrow 4} -179,69 \pm 85,32$ mmHg) και η ΤΔΠΑΚ σε 11



από τα 13 ΠΖ, ενώ σε 2 ΠΖ αυξήθηκε (μέση $\Delta\Delta\Pi_{3\rightarrow 4} -16,69 \pm 17,18$ mmHg, $p <$). Η αποκατάσταση της ατμοσφαιρικής πίεσης γύρω από τις κοιλίες και απόσυρση του κυπέλλου στη **φάση 5**, προκάλεσε αύξηση και των δύο πιέσεων. Η ΣΠΑΚ αυξήθηκε και στα 12 ΠΖ που υπολογίσθηκαν στη φάση αυτή, αφού το 1 ΠΖ κατέληξε εν μέσω πολύ χαμηλής πίεσης και αιμορραγίας (μέση $\Delta\Sigma\Pi_{4\rightarrow 5} 141 \pm 59,21$ mmHg). Η ΤΔΠΑΚ αυξήθηκε σε 10 από τα 12 ΠΖ, μειώθηκε σε 1 ΠΖ και δεν μεταβλήθηκε σε 1 ΠΖ (μέση $\Delta\Delta\Pi_{4\rightarrow 5} 14,58 \pm 13,09$ mmHg).

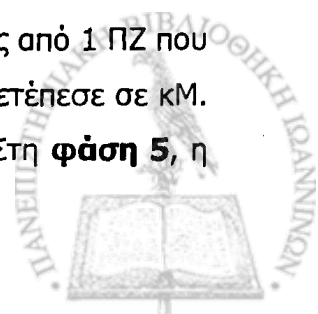
Με τους χειρισμούς που έγιναν συνολικά σε όλες τις φάσεις του πειράματος, η ΣΠΑΚ αυξήθηκε 45, και μειώθηκε 29 φορές, ενώ δεν μεταβλήθηκε 2 φορές και η ΤΔΠΑΚ αυξήθηκε 44, μειώθηκε 29 και δεν μεταβλήθηκε 3 φορές.

Επιτευχθείσες μεταβολές του κοιλιακού όγκου

Κατά την εφαρμογή των διάφορων χειρισμών έγιναν αντιληπτές, με άμεση παρατήρηση, μεταβολές του κοιλιακού όγκου. Κατά την απότομη απόσυρση της περιίδεσης (φάση 3) οι κοιλίες υπέστησαν ταχεία διάταση, ενώ με την εφαρμογή αρνητικής πίεσης γύρω τους (φάση 4), διατάθηκαν ακόμη περισσότερο. Αντίθετα, κατά τη φάση της περιίδεσης (φάση 1), οι κοιλίες περιορίστηκαν, όπως και κατά την απόσυρση του κυπέλλου και αποκατάσταση της ατμοσφαιρικής πίεσης (φάση 5). Συνολικά στο σύνολο των χειρισμών που έγιναν στα 17 ΠΖ, ο κοιλιακός όγκος αυξήθηκε 30 και μειώθηκε 30 φορές.

Συσχέτιση κοιλιακών αρρυθμιών και μεταβολών της κοιλιακής πίεσης και του κοιλιακού όγκου (πίνακες 2, 3 και 4).

Στη **φάση 0** ο ρυθμός ήταν ΦΡ σε όλα τα ΠΖ, με μέση συχνότητα 145,29 συστολές $\cdot \text{min}^{-1}$. Στη **φάση 1**, παρά τη σημαντική μείωση της ΣΠΑΚ και την αύξηση της ΤΔΠΑΚ, ο ρυθμός παρέμεινε ΦΡ σε 16 ΠΖ, ενώ 1 ΠΖ μετέπεσε σε κολπική μαρμαρυγή. Στη **φάση 2**, όπου αυξήθηκαν σημαντικά και οι δύο πιέσεις, εμφανίσθηκαν κοιλιακές αρρυθμίες σε 8 ΠΖ, που ήταν ΚΕΣ σε 7 ΠΖ, ΚΤ σε 1 ΠΖ, ενώ 8 ΠΖ παρέμειναν σε ΦΡ και ένα 1 ΠΖ παρέμεινε σε κολπική μαρμαρυγή που αποκαταστάθηκε αυτόματα κατά τη φάση 4. Στη **φάση 3**, όπου αυξήθηκε η ΣΠΑΚ και μειώθηκε η ΤΔΠΑΚ, ο ρυθμός επιδεινώθηκε σε 13 ΠΖ (4 ΠΖ μετέπεσαν από ΦΡ σε ΚΕΣ και 4 ΠΖ από ΦΡ σε ΚΤ, ενώ 5 ΠΖ μετέπεσαν από ΚΕΣ σε ΚΤ), παρέμεινε κολπική μαρμαρυγή στο 1 ΠΖ και ΚΕΣ σε 1 ΠΖ και βελτιώθηκε σε 2 ΠΖ (1 ΠΖ μετέβαλε την ΚΤ σε ΚΕΣ και 1 ΠΖ τις ΚΕΣ σε ΦΡ). Το ΠΖ που άλλαξε από ΚΕΣ σε ΦΡ, ήταν το μόνο που παρουσίασε μείωση της ΣΠΑΚ στη φάση αυτή. Στη **φάση 4**, όπου μειώθηκαν και οι δύο πιέσεις, η αρρυθμία εξαφανίσθηκε από όλα τα ΠΖ και ο ρυθμός έγινε ΦΡ, εκτός από 1 ΠΖ που ήταν σε ΚΤ, στο οποίο επαναχορηγήθηκε μεταραμινόλη στη φάση αυτή και μετέπεσε σε ΚΜ. Το ΠΖ αυτό είχε την υψηλότερη διαστολική πίεση στη φάση 4 (12 mmHg). Στη **φάση 5**, η



εκ νέου αύξηση και των δύο πιέσεων επιδείνωσε το ρυθμό σε 10 ΠΖ (9 ΠΖ εμφάνισαν ΚΕΣ και 1 ΠΖ εμφάνισε ΚΤ), ενώ 2 ΠΖ παρέμειναν σε ΦΡ, από τα οποία το ένα ήταν αυτό στο οποίο, παρά την επαναχορήγηση μεταραμινόλης, η ΣΠΑΚ αυξήθηκε μεν, αλλά σε πολύ χαμηλότερο από την φάση 3 επίπεδο (στη φάση 5 ήταν 111 mmHg, ενώ στη φάση 3 ήταν 260 mmHg). Στα ΠΖ στα οποία ο ρυθμός επιδεινώθηκε, περιλαμβάνονταν και τα δύο ΠΖ, στα οποία η ΤΔΠΑΚ δεν αυξήθηκε στη φάση αυτή.

Συνολικά, εξαιρώντας τις περιπτώσεις που εμφανίστηκε κολπική μαρμαρυγή, επιδείνωση του ρυθμού παρατηρήθηκε σε 29 από 42 (69,05 %) περιπτώσεις που αυξήθηκε η ΣΠΑΚ, αλλά μόνον σε 1 από 28 (3,57 %) περιπτώσεις (πίνακας 2) όπου μειώθηκε ή δεν μεταβλήθηκε η ΣΠΑΚ ($\chi^2 = 29,41$, με τη διόρθωση Yates = 26,79, $p < 0,0001$).

Πίνακας 2. Τετράπτυχος πίνακας που δείχνει τη σχέση μεταβολών καρδιακού ρυθμού (ΚΡ) και συστολικής πίεσης (ΣΠΑΚ).

ΚΡ \ ΣΠΑΚ	ΚΡ	Επιδείνωση	Βελτίωση ή μη μεταβολή	Σύνολο
Αύξηση		29	13	42
Μείωση ή μη Μεταβολή		1	27	28
Σύνολο		30	40	70

Εξαιρώντας τις περιπτώσεις που εμφανίστηκε κολπική μαρμαρυγή, επιδείνωση του ρυθμού παρατηρήθηκε σε 16 από 39 (41,02 %) περιπτώσεις όπου αυξήθηκε η ΤΔΠΑΚ και σε 14 από 31 (45,16 %) περιπτώσεις που μειώθηκε ή δεν μεταβλήθηκε η ΤΔΠΑΚ (πίνακας 3). ($\chi^2 = 0,12$, με τη διόρθωση Yates 0,11. Μη σημαντική διαφορά).

Πίνακας 3. Τετράπτυχος πίνακας που δείχνει τη σχέση μεταβολών καρδιακού ρυθμού (ΚΡ) και διαστολικής πίεσης (ΤΔΠΑΚ).

ΚΡ \ ΤΔΠΑΚ	ΚΡ	Επιδείνωση	Βελτίωση ή μη μεταβολή	Σύνολο
Αύξηση		16	23	39
Μείωση ή μη Μεταβολή		14	17	31
Σύνολο		30	40	70



Τέλος, εξαιρώντας πάλι τις περιπτώσεις με κολπική μαρμαρυγή, επιδείνωση του ρυθμού παρατηρήθηκε σε 13 από 27 (48,14 %) περιπτώσεις με διάταση των κοιλιών στις φάσεις 3 και 4 και σε 9 από 27 (33,33 %) των περιπτώσεων με μείωση του όγκου των κοιλιών στις φάσεις 1 και 5 (πίνακας 4). ($\chi^2 = 1,23$, με τη διόρθωση Yates 0,19. Μη σημαντική διαφορά).

Πίνακας 4. Τετράπτυχος πίνακας που δείχνει τη σχέση μεταβολών καρδιακού ρυθμού (ΚΡ) και διάτασης κοιλιών.

ΚΡ \ Όγκος κοιλιών	Επιδείνωση	Βελτίωση ή μη μεταβολή	Σύνολο
Αύξηση	13	14	27
Μείωση ή μη Μεταβολή	9	18	27
Σύνολο	22	32	54



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης, όπως έχει επανειλημμένα αποδειχθεί πειραματικά^{14, 19, 20} και κλινικά^{16, 21, 22}, προκαλεί διαταραχές του ρυθμού (κυρίως κοιλιακές αρρυθμίες^{23, 191}), για τις οποίες ευθύνεται η αύξηση της πίεσης της αριστερής κοιλίας (μηχανική φόρτιση του μυοκαρδίου) και όχι η υπέρταση καθεαυτή³². Οι πιεσο-εξάρτητες αρρυθμίες έχουν ορισμένα χαρακτηριστικά που είναι κοινά στις διάφορες μελέτες, και έχουν ήδη περιγραφεί^{20, 191}. Σε μέτρια αύξηση της πίεσης εμφανίζονται έκτακτες κοιλιακές συστολές με σχετικά μεγάλο συζευκτικό διάστημα και συχνά υπό τύπον διδυμίας, σε μεγαλύτερη αύξηση εμφανίζεται κοιλιακή ταχυκαρδία, συνήθως όχι μεγάλης συχνότητας, ενώ σπάνια εμφανίζεται κοιλιακή μαρμαρυγή. Η αρρυθμιολογική επίδραση της οξείας αύξησης της πίεσης και η αντιαρρυθμική επίδραση της οξείας μείωσής της, είναι σταθερή παρατήρηση, αν και μερικές φορές το επίπεδο της μεταβολής είναι εξαιρετικά μεγάλο (αύξηση πάνω από 300 mmHg και μείωση κάτω από 60 mmHg). Το επίπεδο της πίεσης στο οποίο εμφανίζονται οι αρρυθμίες, είναι μερικές φορές χρήσιμο στην εκτίμηση της αρρυθμιολογικής τάσης του μυοκαρδίου.

Η επίπτωση των οξειών μεταβολών της πίεσης στον καρδιακό ρυθμό, αποτελεί μια εκδήλωση του φαινομένου της μηχανοηλεκτρικής ανατροφοδότησης (MHA-mechanoelectrical feedback), κατά την οποία οι μηχανικές αλλαγές του μυοκαρδίου προκαλούν ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές και τελικά ηλεκτρική διέγερση. Η MHA, που έχει μελετηθεί επισταμένως, ιδίως τα τελευταία χρόνια, αφορά και το κοιλιακό αλλά και το κοιλιακό μυοκάρδιο. Ο ρόλος που διαδραματίζει στην καρδιακή λειτουργία δεν είναι απόλυτα γνωστός, αλλά φαίνεται ότι είναι σημαντικός. Η MHA, σε συνδυασμό με το αντίστροφο φαινόμενο της ηλεκτρομηχανικής ζεύξης (excitation-contraction coupling), μπορεί να αποτελεί ρυθμιστικό παράγοντα ομαλής καρδιακής λειτουργίας κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, ενώ κάτω από συνθήκες ανώμαλης μηχανικής φόρτισης της καρδιάς (υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, κλπ), μπορεί διαταράζοντας την ηλεκτρική δραστηριότητα, να δίνει γένεση σε αρρυθμίες, που είναι δύσκολο να θεραπευθούν και ενίοτε επηρεάζουν την πρόγνωση των καρδιοπαθειών που συνοδεύουν. Ο μηχανισμός της MHA, που δεν είναι ξεκαθαρισμένος, έχει βιοχημική βάση, με δημιουργία ιοντικών ρευμάτων σε κυτταρικό επίπεδο (η σαρκοπλασματική συγκέντρωση του Ca^{2+} , καθώς και κινήσεις ιόντων μέσω διαύλων του σαρκειλήμματος που ενεργοποιούνται με διάταση της μυοκαρδιακής ίνας, έχει διαπιστωθεί ότι συμμετέχουν στη δημιουργία των ιοντικών ρευμάτων), που τελικά μεταβάλλουν τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου και προκαλούν αρρυθμίες.

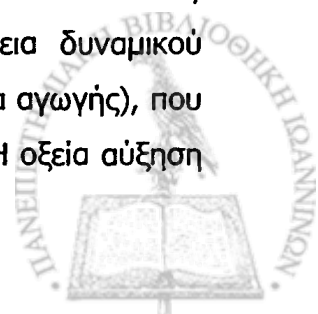


Δεν είναι γνωστό αν η ΜΗΑ παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση αρρυθμιών που συνοδεύουν παθήσεις με κυρίαρχη συστολική (όπως η υπέρταση), ή διαστολική (όπως η καρδιακή ανεπάρκεια) φόρτιση. Σε συνηθισμένες καταστάσεις, κάθε μεταβολή της μιας επιφέρει αντίστοιχη μεταβολή της άλλης, και αντιστρόφως. Σχετικά λίγες μελέτες έχουν γίνει μέχρι σήμερα που διαχωρίζουν τις δύο φορτίσεις, και την επίδρασή τους στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου^{31, 32}. Οι Σιδερός και συν διαχώρισαν τις δύο φορτίσεις και μελέτησαν την επίδραση κάθε μιας στην κοιλιακή αρρυθμιογένεση, διαπιστώνοντας ότι οι πιεσο-εξάρτητες αρρυθμίες σχετίζονται με αυξημένο μεταφόρτιο, αλλά όχι με αυξημένο προφόρτιο. Στην παρούσα πειραματική μελέτη, χρησιμοποιώντας διαφορετική μεθοδολογία, επιβεβαιώσαμε τα προηγούμενα ευρήματα, μεταβάλλοντας τις δύο φορτίσεις προς αντίθετες κατευθύνσεις, και λαμβάνοντας υπόψη και τις δύο παραμέτρους του προφορτίου (διαστολική πίεση και όγκος), καθώς και την πιθανή επίδραση της αδρενεργικής διέγερσης στο μυοκάρδιο.

Στα πειράματα αυτά, εμφανίστηκαν κοιλιακές αρρυθμίες, που ο τύπος τους είναι παρόμοιος με αυτόν που έχει περιγραφεί σε προηγούμενες πειραματικές μελέτες, με οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Σε μέτρια αύξηση της πίεσης εμφανίστηκαν κοιλιακές έκτακτες συστολές με μεγάλο συζευκτικό διάστημα, ενώ σε μεγαλύτερη αύξησή της εμφανίστηκε κοιλιακή ταχυκαρδία, με όχι πολύ υψηλή συχνότητα. Κοιλιακή μαρμαρυγή δεν εμφανίστηκε σε καμία περίπτωση, παρά το γεγονός ότι οι κοιλιακές έκτακτες συστολές ήταν συχνά πολυεστιακές.

Η πιθανότητα να οφείλεται η κοιλιακή εκτοπία, σε μυοκαρδιακή βλάβη που μπορεί να προκλήθηκε από τους χειρισμούς που εφαρμόστηκαν, αποκλείεται, αφού οι αρρυθμίες εμφανίστηκαν και εξαφανίστηκαν ταχύτατα στις διάφορες φάσεις, ενώ το αρρυθμιογόνο αποτέλεσμα της πιθανής μυοκαρδιακής βλάβης θα έπρεπε να είναι πιο παρατεταμένο. Ακόμη, οι φάσεις 1 και 4 που εφαρμόστηκαν οι πιο επίπονοι χειρισμοί (περίδεση των κοιλιών και εφαρμογή του κυπέλλου αντίστοιχα), χαρακτηρίστηκαν από πλήρη απουσία κοιλιακών αρρυθμιών. Η ταχύτητα των μεταβολών του καρδιακού ρυθμού στις διάφορες φάσεις του πειράματος, αποτελεί επίσης ισχυρή ένδειξη ότι οι κοιλιακές αρρυθμίες δεν προκλήθηκαν από ηλεκτρολυτικές διαταραχές που μπορεί να συνέβησαν κατά τη διάρκεια των διαφόρων χειρισμών.

Θα μπορούσε κάποιος να υποθέσει ότι οι χειρισμοί που έγιναν στις διάφορες φάσεις του πειράματος, προκαλώντας διαφορές στο μήκος γειτονικών μυοκαρδιακών ινών, δημιούργησαν αλλαγές των ηλεκτροφυσιολογικών τους ιδιοτήτων (διάρκεια δυναμικού ενέργειας, διάρκεια επαναπόλωσης, ανερέθιστη περίοδος και πιθανόν ταχύτητα αγωγής), που οδήγησε σε ηλεκτρική ανομοιογένεια στο μυοκάρδιο και γένεση αρρυθμιών. Η οξεία αύξηση

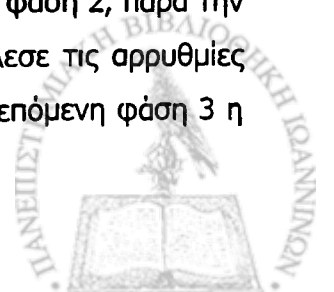


της πίεσης σε ασθενείς με δυσκινητικό μυοκάρδιο προκαλεί κοιλιακές αρρυθμίες πολύ ευκολότερα παρά αν δεν υπάρχει δυσκινησία σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, όπως θα αναμενόταν από επίταση της ανομοιογένειας με αύξηση της πίεσης²⁶³. Αν όμως, ήταν αυτή η αιτία των αρρυθμιών της μελέτης μας, θα περίμενε κανείς, ότι η περίδεση των κοιλιών και η εφαρμογή του κυπέλλου με την αναρρόφηση, θα ήταν οι πιο αρρυθμιογενετικοί χειρισμοί, αφού ήταν και οι πιο επίπονοι. Παρ' όλα αυτά όμως, σε αυτές τις δύο φάσεις δεν εμφανίσθηκαν καθόλου αρρυθμίες, ενώ στις φάσεις της απόσυρσης της περίδεσης και της άρσης της αναρρόφησης και του κυπέλλου, είχαμε τις περισσότερες αρρυθμίες, ενώ οι συνθήκες γύρω από το κοιλιακό μυοκάρδιο ομαλοποιούνταν, αποκλείοντας την ηλεκτρική ανομοιογένεια που πιθανόν προκάλεσε η άμεση επίδραση των χειρισμών από αρρυθμιογενετική αιτία.

Η κοιλιακή εκτοπία στα πειράματα, πρωτοεμφανίστηκε στη φάση 2, επιδεινώθηκε στη φάση 3, εξαφανίστηκε στη φάση 4 και επανεμφανίστηκε στη φάση 5. Πιθανοί παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με αυτές τις αρρυθμίες είναι η άμεση δράση της μεταραμινόλης στο μυοκάρδιο, η συστολική και η διαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας, και ο διαστολικός όγκος. Η πρώτη εμφάνιση της εκτοπίας στη φάση 2 μπορεί να οφείλεται σε οποιοδήποτε από τους παραπάνω παράγοντες, αφού στη φάση αυτή χορηγήθηκε η μεταραμινόλη, και αυξήθηκαν και οι δύο πιέσεις, ενώ παρά την ύπαρξη ανελαστικής περίδεσης γύρω από τις κοιλίες, δεν μπορεί να αποκλεισθεί κάποιος βαθμός διάτασής τους.

Η άμεση επίδραση της μεταραμινόλης στο μυοκάρδιο θα μπορούσε να θεωρηθεί υπεύθυνη για τις αρρυθμίες, αν και αυτή επελέγη επειδή από παλαιότερες πειραματικές μελέτες έχει αποδειχθεί, ότι οι αρρυθμίες μετά από χορήγηση μεταραμινόλης οφείλονται στην αύξηση της πίεσης που αυτή προκαλεί και όχι σε άμεση επίδραση του φαρμάκου στο μυοκάρδιο, αφού η μείωση της πίεσης με μηχανικό τρόπο (αρτηριακή αιμορραγία) εξαφάνισε τις αρρυθμίες, παρά τη συνεχιζόμενη έγχυση του φαρμάκου²⁰. Στα δικά μας πειράματα ωστόσο, θα μπορούσε κάποιος να υποθέσει ότι οι αρρυθμίες της φάσης 2 προκλήθηκαν από τη μεταραμινόλη, και η εξαφάνιση των αρρυθμιών στη φάση 4 οφείλεται στην πάροδο της δράσης του φαρμάκου. Αυτό όμως έρχεται σε αντίθεση με το γεγονός της επανεμφάνισης των αρρυθμιών στα περισσότερα ΠΖ στη φάση 5, οπότε αυξήθηκαν οι πιέσεις χωρίς νέα χορήγηση μεταραμινόλης. Είναι λοιπόν φανερό ότι η αρρυθμιογόνος δράση της μεταραμινόλης προέρχεται από τη μεταβολή των αιμοδυναμικών συνθηκών που αυτή προκαλεί και όχι από άμεση επίδραση στο μυοκάρδιο.

Η μικρή κοιλιακή διάταση που είναι ενδεχόμενο να συνέβη κατά τη φάση 2, παρά την υπάρχουσα ανελαστική περίδεση, θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι προκάλεσε τις αρρυθμίες στη φάση αυτή, και η άποψη αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι στην επόμενη φάση 3 η

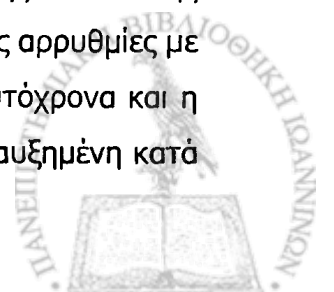


κοιλιακή διάταση ήταν σαφής και οι αρρυθμίες επιδεινώθηκαν. Ωστόσο, στη φάση 4 που οι κοιλίες διατάθηκαν ακόμη περισσότερο με την εφαρμογή της αρνητικής πίεσης γύρω τους, οι αρρυθμίες εξαφανίστηκαν ολοκληρωτικά από όλα τα ΠΖ. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την επανεμφάνιση της αρρυθμίας στη φάση 5 που ο κοιλιακός όγκος μειώθηκε, μετά την αποκατάσταση της ατμοσφαιρικής πίεσης γύρω από τις κοιλίες, αποκλείει ασφαλώς την κοιλιακή διάταση από αρρυθμιόγONO αίτιο στα πειράματα αυτά. Η διάταση των κοιλιών δεν είχε στατιστικά σημαντική σχέση με την επιδείνωση του καρδιακού ρυθμού (πίνακας 6).

Η μεγάλη αύξηση της διαστολικής πίεσης, θα μπορούσε να θεωρηθεί υπεύθυνη για τις αρρυθμίες της φάσης 2, παρά το γεγονός ότι στη φάση 1, που η διαστολική πίεση αυξήθηκε επίσης σημαντικά (σε σχέση με τη φάση 0), δεν παρατηρήθηκαν αρρυθμίες, αφού μπορεί κάποιος να υποστηρίξει ότι στην φάση 1, η αύξηση της διαστολικής πίεσης δεν ήταν τόσο ώστε να φθάσει σε αρρυθμιόγONA επίπεδα. Στη φάση 3 όμως, οι κοιλιακές αρρυθμίες επιδεινώθηκαν σε σχέση με τη φάση 2, ενώ η διαστολική πίεση μειώθηκε σε πολύ χαμηλά επίπεδα, παρόμοια με αυτά της φάσης 0. Αυτή η παρατήρηση αποκλείει με ασφάλεια τη διαστολική πίεση σαν αιτία της εκτοπίας. Εξάλλου δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στις μεταβολές της διαστολικής πίεσης και τις μεταβολές του καρδιακού ρυθμού (πίνακας 5).

Κατά τις διάφορες φάσεις του πειράματος, η επιδείνωση και βελτίωση του καρδιακού ρυθμού παρακολούθησε με χαρακτηριστική ακρίβεια τις αυξήσεις και μειώσεις της συστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας. Στη φάση 1 που η ΣΠΑΚ μειώθηκε σημαντικά, ο ρυθμός ήταν φλεβοκομβικός σε όλα τα πειράματα. Στη φάση 2, αυξήθηκε η ΣΠΑΚ και πρωτοεμφανίστηκε κοιλιακή εκτοπία, κυρίως υπό τύπον κοιλιακών εκτάκτων συστολών. Στη φάση 3, η ΣΠΑΚ αυξήθηκε περισσότερο και ο ρυθμός επιδεινώθηκε, αφού εμφανίστηκε κοιλιακή ταχυκαρδία σε 9 από τα 17 πειράματα. Στη φάση 4, οπότε η ΣΠΑΚ μειώθηκε σε πολύ χαμηλά επίπεδα, εξαφανίστηκαν ολοκληρωτικά οι κοιλιακές αρρυθμίες, ενώ στη φάση 5 όπου η ΣΠΑΚ αυξήθηκε ξανά, οι αρρυθμίες επανεμφανίστηκαν στα περισσότερα ΠΖ. Η στατιστική σχέση μεταξύ ΣΠΑΚ και καρδιακού ρυθμού ήταν πολύ ισχυρή (πίνακας 4). Έτσι, από τους τέσσερις παράγοντες που δυνητικά σχετίζονταν με τις κοιλιακές αρρυθμίες στα πειράματά μας, μόνο η συστολική πίεση ήταν ο υπεύθυνος για την αρρυθμιογένεση.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η αύξηση της ΣΠΑΚ προκαλεί αρρυθμίες δεν είναι εξακριβωμένος. Θα μπορούσαν να ενοχοποιηθούν σαν αίτιο των αρρυθμιών, πιθανές ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές οφειλόμενες σε μυοκαρδιακή ισχαιμία λόγω της ανόδου της πίεσης. Σε παλαιότερες όμως μελέτες, όπου πειραματικά προκλήθηκαν κοιλιακές αρρυθμίες με αύξηση της κοιλιακής πίεσης μετά από απόφραξη της αορτής, μετρήθηκε ταυτόχρονα και η ροή του στεφανιαίου κόλπου και διαπιστώθηκε ότι αυτή ήταν σταθερή ή και αυξημένη κατά



τις περιόδους της αρρυθμίας³². Από την άλλη, στα δικά μας πειράματα δεν είχαμε καμία ΗΚΓ/φική ένδειξη ισχαιμίας σε κάποια φάση του πειράματος. Έτσι, η ισχαιμία, δεν φαίνεται να αποτελεί τον πιθανό γενεσιουργό μηχανισμό της αρρυθμιογένεσης που οφείλεται στην αύξηση της πίεσης.

Στην παρούσα μελέτη, η αδρενεργική διέγερση θα μπορούσε να εξετασθεί αν αποτέλεσε τον αρρυθμιογενετικό μηχανισμό, αφού οι χειρισμοί που έγιναν στις διάφορες φάσεις του πειράματος μπορεί να ενεργοποίησαν αυτόνομα αντανεκλαστικά. Στην περίπτωση αυτή, η συστολική πίεση (και όχι η διαστολική πίεση, η κοιλιακή διάταση, ή οι χειρισμοί από μόνοι τους), είναι αυτή που διέγειρε το αυτόνομο νευρικό σύστημα και προκάλεσε τις αρρυθμίες, αφού οι σημαντικότεροι χειρισμοί (περίδεση και εφαρμογή του κυπέλλου) δεν συνοδεύτηκαν από αρρυθμίες, η εμφάνιση ή εξαφάνιση των οποίων ακολούθησε σταθερά τις αυξομειώσεις της συστολικής πίεσης. Από την άλλη, είναι γνωστό ότι η αναστολή των β υποδοχέων με προπρανολόλη, μειώνει αλλά δεν εξαλείφει τις πιεσοεξάρτητες αρρυθμίες¹⁹¹, καθιστώντας απίθανο να είναι η αδρενεργική διέγερση ο αρρυθμιογόνος μηχανισμός²²¹.

Είναι φανερό, ότι η επίδραση της αυξημένης συστολικής κοιλιακής πίεσης στην αρρυθμιογένεση, οφείλεται σε απ' ευθείας δράση της στο μυοκάρδιο, ανεξάρτητα από πρόκληση μόνιμης μυοκαρδιακής βλάβης, μεταβολή των ηλεκτρολυτών, ηλεκτρική ανομοιογένεια λόγω των χειρισμών, ισχαιμία, ή αλλαγές του αυτόνομου νευρικού συστήματος και είναι εκδήλωση του φαινομένου της ΜΗΑ, που έχει μελετηθεί επισταμένα. Παρ' όλα αυτά όμως, υπάρχουν λίγες πληροφορίες σχετικά με την ξεχωριστή επίδραση του προφορτίου και του μεταφορτίου στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου και την αρρυθμιογένεση, αφού κάτω από φυσιολογικές συνθήκες είναι δύσκολος ο διαχωρισμός των δύο φορτίσεων. Οι Coulshed και συν³¹ έδειξαν ότι η αύξηση της συστολικής κοιλιακής πίεσης με σταθερή τελοδιαστολική πίεση, βράχυνε το μονοφασικό δυναμικό ενέργειας, ενώ αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης το μάκρυνε. Αντίθετα, σε άλλη μελέτη, η αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης μείωσε τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας. Έτσι η ηλεκτροφυσιολογική επίδραση της συστολικής έναντι της διαστολικής φόρτισης φαίνεται να μην είναι πάντοτε η ίδια. Από την άλλη, η αρρυθμογενετική επίδραση είναι περισσότερο σταθερή. Παλαιότερη μελέτη των Σιδερέ και συν³² διαχώρισε τις δύο φορτίσεις με ταυτόχρονη αρτηριακή έγχυση και κολπική αιμορραγία, και έδειξε ότι η κοιλιακή αρρυθμιογένεση σχετίζεται με αυξημένη αορτική πίεση (μεταφόρτιο) και όχι με αυξημένη κολπική πίεση (προφόρτιο). Στα δικά μας πειράματα είχαμε παρόμοια αποτελέσματα, χρησιμοποιώντας διαφορετική μέθοδο για να διαχωρίσουμε το προφόρτιο από το μεταφόρτιο. Επίσης λάβαμε υπ' όψιν μας και τις δύο παραμέτρους του προφορτίου



(διαστολική πίεση και διαστολικό όγκο), που δεν φαίνεται να επηρεάζουν την αρρυθμιογένεση.

Ούτε βιβλιογραφικά δεδομένα ούτε τα ευρήματα αυτής της μελέτης εξηγούν πως η αύξηση της συστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας προκαλεί κοιλιακούς έκτοπους ρυθμούς. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ούτε η ισχαιμία ούτε η αδρενεργική διέγερση ούτε ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές (π.χ. από ηλεκτρολυτικές διαταραχές), ούτε μυοκαρδιακή βλάβη δικαιολογούν ικανοποιητικά την άμεση εμφάνιση κοιλιακής εκτοπίας με την αύξηση της πίεσης. Ένα ενδεχόμενο είναι η ίδια η αυξημένη συστολική πίεση της κοιλίας να αποτελεί μηχανικό ερέθισμα για επαναδιέγερση του κοιλιακού μυοκαρδίου. Πραγματικά η κορυφή της συστολικής πίεσης των κοιλιών συμβαίνει αρκετά όψιμα στον ηλεκτρικό κύκλο των κοιλιών, όταν πια έχει παρέλθει η ανερέθιστη περίοδος. Ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να επιβεβαιωθεί αυτή η υπόθεση.

Επέκταση των παραπάνω ευρημάτων από υγιείς καρδιές σκύλων σε ασθενείς ανθρώπινες καρδιές, δεν μπορεί να είναι ευρεία. Εκείνο που φαίνεται να έχει μεγάλη κλινική σημάσια, είναι η πιθανότητα κοιλιακής μαρμαρυγής και αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς με υπέρταση και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Στην παρούσα και σε παλαιότερη μελέτη, πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής με απότομη αύξηση της πίεσης ήταν εξαιρετικά σπάνια σε υγιείς καρδιές σκύλων. Φαίνεται ότι, αν και η απότομη αύξηση της πίεσης μπορεί να σχετίζεται με κοιλιακές αρρυθμίες σε ασθενείς με υπέρταση ή καρδιακή ανεπάρκεια (και η μείωση της πίεσης μπορεί να έχει αντιαρρυθμικό αποτέλεσμα), δεν είναι δυνατόν με τα ευρήματα των μελετών να καθορισθεί αιτιολογική συσχέτιση της απότομης αύξησης της πίεσης με τον αιφνίδιο θάνατο.

Συμπέρασμα: Η απότομη αύξηση της συστολικής πίεσης (μεταφόρτιο) σχετίζεται με κοιλιακή αρρυθμιογένεση (έκτακτες κοιλιακές συστολές ή κοιλιακή ταχυκαρδία), ενώ η αύξηση της διαστολικής πίεσης ή του διαστολικού όγκου (προφόρτιο) δεν την επηρεάζει. Η πιεσοεξάρτητες κοιλιακές αρρυθμίες φαίνεται να είναι σχετικά καλοήθειες, αφού σπάνια καταλήγουν σε κοιλιακή μαρμαρυγή.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Οι κοιλιακοί έκτοποι ρυθμοί είναι συχνή αρρυθμία και η θεραπεία τους με αντιαρρυθμικά φάρμακα είναι συχνά ανεπιτυχής και ενίοτε θανατηφόρα, ενώ οι εμφυτεύσιμοι απινιδιστές είναι αποτελεσματικότεροι αλλά εξαιρετικά δαπανηροί. Η κατανόηση και ο περιορισμός των αιτίων που τους προκαλούν, θα μπορούσε να είναι ένας τρόπος αντιμετώπισης.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση έχει αναγνωρισθεί σαν αίτιο κοιλιακών αρρυθμιών. Ενώ το προφόρτιο και το μεταφόρτιο προκαλούν αλλαγές στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου, φαίνεται ότι κοιλιακή αρρυθμία σχετίζεται μόνον από αλλαγές του μεταφορτίου. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να εξετάσει αν για την πρόκληση κοιλιακής αρρυθμίας ευθύνεται η οξεία αύξηση της συστολικής ή της διαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας ή οι μεταβολές του κοιλιακού όγκου.

Υλικό-Μέθοδος

Σε 17 αναισθητοποιημένα σκυλιά υπό συνεχή ΗΚΓ/φική καταγραφή, έγινε διάνοιξη του θώρακα και τοποθετήθηκε καθετήρας στην αριστερή κοιλία μέσω της δεξιάς μηριαίας αρτηρίας. Ακολούθησε ανελαστική περιίδεση με επίδεσμο γύρω από τις κοιλίες (φάση 1) και χορηγήθηκε μεταραμινόλη ενδοφλέβια (φάση 2). Μετά έγινε απότομη αφαίρεση της ανελαστικής περιίδεσης (φάση 3) και δημιουργήθηκε αρνητική πίεση γύρω από τις κοιλίες με αναρρόφηση αέρα μέσω ενός πλαστικού κυπέλλου που ήταν κατάλληλα τοποθετημένο (φάση 4). Τέλος, αποκαταστάθηκε η ατμοσφαιρική πίεση γύρω από τις κοιλίες και αφαιρέθηκε το κύπελλο (φάση 5).



Αποτελέσματα

Η ανελαστική περίδεση προκάλεσε σημαντική μείωση της συστολικής πίεσης ($- 50 \pm 38,2$ mmHg) και αύξηση της διαστολικής ($+ 5,94 \pm 6,13$ mmHg), από τα επίπεδα ελέγχου (φάση 0), που ήταν $131 \pm 35,7$ mmHg και $5,47 \pm 3,37$ mmHg αντίστοιχα, αλλά όχι αρρυθμία. Η χορήγηση μεταραμινόλης στη φάση 2 οδήγησε σε αύξηση και τις δύο πιέσεις ($+116 \pm 56,5$ mmHg τη συστολική και $+8,05 \pm 9,4$ mmHg τη διαστολική) και εμφανίσθηκαν κοιλιακές αρρυθμίες σε 8 από τα 17 πειράματα. Η απότομη αφαίρεση της περίδεσης στη φάση 3 αύξησε περαιτέρω τη συστολική ($+63,5 \pm 66,8$ mmHg) αλλά μείωσε τη διαστολική ($-8,8 \pm 10,4$ mmHg) πίεση και ο κοιλιακός ρυθμός επιδεινώθηκε σε 13 από τα 17 πειράματα. Μετά τη φάση 3 κατέληξαν λόγω αιμορραγίας 4 σκύλοι και η αρνητική πίεση εφαρμόσθηκε σε 13 πειράματα, όπου προκάλεσε σημαντική μείωση και των δύο πιέσεων ($-180 \pm 85,3$ mmHg τη συστολική και $-17 \pm 17,2$ mmHg τη διαστολική) και εξαφάνιση των αρρυθμιών σε όλα τα πειράματα. Η φάση 5 υπολογίσθηκε σε 12 πειράματα, αφού ένας σκύλος κατέληξε μετά τη φάση 4 μέσω διάχυτης αιμορραγίας και shock και διαπιστώθηκε αύξηση και των δύο πιέσεων ($+141 \pm 59,2$ mmHg η συστολική και $+14,6 \pm 13,1$ mmHg η διαστολική) και επανεμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών σε 10 από τα 12 πειράματα.

Συνολικά, εξαιρώντας τις περιπτώσεις με κολπική μαρμαρυγή, επιδείνωση του ρυθμού παρατηρήθηκε σε 29 από 42 (69.05 %) χειρισμούς με αύξηση της συστολικής πίεσης, αλλά μόνο σε 1 από 28 (3,57 %) χειρισμούς με μείωση ή μη μεταβολή της ($\chi^2 = 29,41$, με τη διόρθωση Yates = 26,79 $p < 0,0001$). Επιδείνωση του ρυθμού παρατηρήθηκε ακόμη, σε 16 από 39 (41,02 %) χειρισμούς με αύξηση και σε 14 από 31 (45.16 %) με μείωση της διαστολικής πίεσης ($\chi^2 = 0,12$, με τη διόρθωση Yates 0,11, $p = NS$) και τέλος σε 13 από 27 (48,14 %) χειρισμούς με διάταση των κοιλιών στις φάσεις 3 και 4 και σε 9 από 27 (33,33 %) χειρισμούς με μείωση του κοιλιακού όγκου στις φάσεις 1 και 5 ($\chi^2 = 1,23$, με τη διόρθωση Yates 0,19, $p = NS$).

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι κοιλιακές αρρυθμίες προκαλούνται από την οξεία αύξηση του μεταφορτίου και όχι από την οξεία αύξηση του προφορτίου ούτε του κοιλιακού όγκου.



SUMMARY

The effect of systolic and diastolic load changes in the ventricular arrhythmogenesis

Spyridon Pappas
Cardiologist

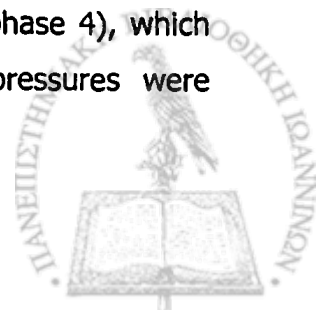
Introduction

The ventricular ectopic rhythms are common and their treatment by antiarrhythmic agent is usually unsuccessful, or may prove lethal at least in coronary heart disease, while the use of ICD is too expensive. Understanding and elimination of their causes could be a way to their management.

High blood pressure has been recognized as a cause of ventricular arrhythmia. While both preloading and afterloading the ventricles may have marked effects on the electrophysiologic properties of the myocardium, there is some evidence that actual ventricular arrhythmias are affected mainly by changes in afterload. The aim of this study is to examine whether it is an acute increase in systolic or diastolic ventricular pressure or an increase in the ventricular volume that may be associated with ventricular arrhythmias.

Methods

The ventricles of 17 anesthetized open-chest dogs were bandaged (phase 1). Next, metaraminol, an almost pure alpha stimulator, was given (phase 2), followed by removal of the bandage (phase 3). The ventricles were then sucked in a plastic cup (phase 4), which was finally removed (phase 5). The systolic and diastolic ventricular pressures were



measured and the changes of ventricular volume and the presence of arrhythmias (ventricular ectopic beats or ventricular tachycardia) were observed.

Results

Banding the ventricles (phase 1) caused a significant diminution of systolic pressure ($-50 \pm 38,2$ mmHg; mean \pm SD) and a rise in diastolic pressure ($+5,94 \pm 6,13$ mmHg), starting from control values (phase 0) of $131 \pm 35,7$ and $5,47 \pm 3,37$ mmHg, but no arrhythmia. In phase 2, the metaraminol raised both pressures ($+116 \pm 56,5$ and $+8,05 \pm 9,4$ mmHg, respectively) and caused ventricular arrhythmias in 8 of 17 experiments. The removal of bandage in phase 3, further increased the systolic pressure ($+63,5 \pm 66,8$ mmHg), but reduced the diastolic pressure ($-8,8 \pm 10,4$ mmHg) and made the arrhythmia worse in 13 of 17 experiments. Suction during phase 4 applied on 13 of 17 dogs, since 4 dogs died after phase 3 because of bleeding, reduced both pressures ($-180 \pm 85,3$ and $-17 \pm 17,2$ mmHg, respectively) and stopped all arrhythmias. Removing the cup in 12 experiments (1 dog died after phase 4) increased both pressures ($+141 \pm 59,2$ and $+14,6 \pm 13,1$ mmHg, respectively) and worsened the arrhythmia in 10 of 12 experiments.

In general, worsening of rhythm was observed in 29 of 42 (69,05 %) manoeuvres with increase, but in only 1 of 28 (3,57 %) manoeuvres with decrease or no change in systolic pressure. ($\chi^2 = 29,41$, $p < 0,0001$). On the other hand, worsening of rhythm was observed in 16 of 39 (41,02 %) manoeuvres with increase, and in 14 of 31 (45,16 %) manoeuvres with decrease in diastolic pressure ($\chi^2 = 0,12$, $p = NS$). Finally, worsening of rhythm was observed in 13 of 27 (48,14 %) manoeuvres with ventricular dilatation and in 9 of 27 (33,33 %) manoeuvres with decrease of ventricular volume ($\chi^2 = 1,23$, $p = NS$).

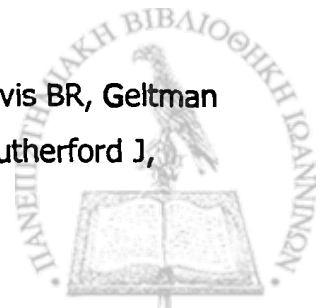
Conclusion

It is concluded that it is an acute increase in afterload that may be arrhythmogenic in the ventricles of healthy anesthetized dogs, rather than an increase in preload.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Goldstein S. Toward a new understanding of the mechanism and prevention of sudden death in coronary heart disease. *Circulation* 1990; 82: 284-88.
2. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
3. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
4. Fletcher RD, Cintron GB, Johnson G et al. Enalapril decreases prevalence of ventricular tachycardia in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VI): VI49-VI55.
5. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
6. AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-28.
7. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown Jr. EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau JL, Rutherford J,



- Wertheimer JH, Hawkins M on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
8. Cleland JGF, Dargle HJ, Hodsman GP, Ball SG, Robertson JIS, Moe JJ, East BW, Robertson I, Murray GD, Gillen G. Captopril in heart failure. A double blind controlled trial. *Br Heart J* 1984; 52: 530-35.
 9. Webster MWI, Fitzpatrick MA, Nicholls MG, Ikram H, Wells JE. Effect of enalapril on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 56: 566-69.
 10. Knol P. Über die veränderungen der Herzschlages bei reflektorischer Erregung des vasomotorischen Nervensystemes so wie bei Steigerung des intrakardialen Druckes überhaupt. *Sitzber Akad Wiss. Wien* 1872; 66: 195-250.
 11. Dudel J, Trautwein W. Das Aktion-potential und Mechanogramm der Herzmuskels unter dem Einfluss der Dehnung. *Cardiologia* 1954; 25: 344-69.
 12. White PD. Heart disease. New York: The Mac Millan Co 1948: 856-57.
 13. Holzmann M. Die Rhythmus-störungen des Herzens (einschliesslich der intramuralen Leitungstörungen und des Altermans). In: Mohr L, Staehelin R, eds. *Handbuch der inneren Medizin*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag 1960: 2er tein, 37.
 14. Lab MJ. Contraction-excitation feedback in myocardium: Physiological basis and clinical relevance. *Circulation Res* 1982; 50: 757-66.
 15. Lab MJ. Monophasic action potentials and the detection and significance of mechanoelectric feedback in vivo. *Prog Cardiovasc Dis* 1991; 34: 29-35.
 16. Taggart P, Sutton P, Lab MJ. Interaction between ventricular loading and repolarisation: relevance to arrhythmogenesis. *Br Heart J* 1992; 67: 213-15.
 17. Dean JW, Lab MJ. Arrhythmia in heart failure: Role of mechanically induced changes in electrophysiology. *Lancet* 1989; 1: 1309-12.
 18. Reiter MJ. Effects of mechano-electrical feedback: potential arrhythmogenic influence in patients with congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 1996; 32 : 44-51.
 19. Σιδεράς ΔΑ, Τουμανίδης ΣΤ, Χρυσός ΔΝ και συν. Επίδραση των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης στον καρδιακό ρυθμό. *Ελλ. Καρδιολ. Επιθ.* 1985; 26: 52-7.



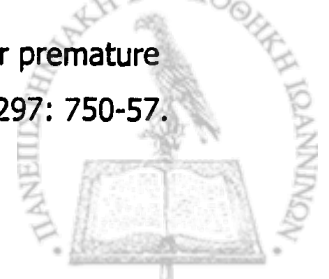
20. Sideris DA, Chrysos DN, Maliaras GK, Michalis LK, Mouloupoulos SD. Effect of acute hypertension on the cardiac rhythm. Experimental observations. *J Electrocardiol* 1988; 21: 183-91.
21. Sideris DA, Kontoyannis DA, Michalis LK, Adraktas A, Mouloupoulos SD. Acute changes in blood pressure as a cause of cardiac arrhythmias. *Eur Heart J* 1987; 8: 45-52.
22. Sideris DA, Kontoyannis DA, Diakos A, Kontoyannis SA, Mouloupoulos SD. Antihypertensive treatment for the management of premature ventricular complexes. Pilot study. *Acta Cardiol* 1988; 43: 663-75.
23. Sideris DA. The importance of blood pressure in the emergence of arrhythmias. *Eur Heart J* 1987; 8 (Suppl D): 129-31.
24. Klein LS, Miles WM, Zipes DP. Effect of atrioventricular interval during pacing or reciprocating tachycardia on atrial size, pressure, and refractory period. Contraction-excitation feedback in human atrium. *Circulation* 1990; 82: 60-68.
25. Sugiura T, Iwasaka T, Takahashi N, et al. Factors associated with atrial fibrillation in Q wave anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 1991; 121: 1409-12.
26. Sideris DA, Toumanidis ST, Tselepatiotis E, et al. Contraction-excitation feedback in the atrial myocardium. *Eur Heart J* 1992; 13 (Abstr): 60.
27. Benditt DG, Kriett JM, Tobler HG, Cornick CC, Detloff BS, Anderson RW. Electrophysiological effects of transient aortic occlusion in intact canine heart. *Am J Physiol* 1985; 249: 1017-23.
28. Martin GR, Stanger P. Transient prolongation of the QTc interval after balloon valvuloplasty and angioplasty in children. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1233-35.
29. Yamashita T, Inoue H, Usui M, et al. Acute effect of percutaneous transluminal mitral commissurotomy on QT interval: Possible role of afterload in contraction-excitation feedback. *Am Heart J* 1991; 121: 1634-39.
30. Calkins H, Maughan WL, Weisman HF, Sugiura s, Sagawa K, Levine JH. Effect of acute volume load on refractoriness and arrhythmia development in isolated, chronically infarcted canine hearts. *Circulation* 1989; 79: 687-97.
31. Coulshed DS, Cowan JC, Drinkhill MJ, Hainsworth R. The effects of ventricular end-diastolic and systolic pressures on action potential and duration in anaesthetized dogs. *J Physiol* 1992; 457: 75-91.



32. Sideris DA, Toumanidis ST, Kostis EB, Diakos A, Mouloupoulos SD. Arrhythmogenic effect of high blood pressure: Some observations on its mechanism. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 983-92.
33. Sideris DA, Toumanidis ST, Kostis EB, Stagiannis K, Spyropoulos G, Mouloupoulos SD. Response of tertiary centers to pressure changes: Is there a mechano-electrical association? *Cardiovasc Res* 1990; 24: 13-8.
34. Kostis JB. The prognostic significance of ventricular ectopic activity. *Am J Cardiol* 1992, 70: 807-808.
35. Fye WB. Disorders of the heartbeat: A historical overview from antiquity to the mid-20th century. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1055-70.
36. Lewis T. Single and successive extra-systoles. *Lancet* 1909; 1: 382-85.
37. Robinson GC. A study with the electrocardiograph of the mode of death of the human heart. *J Exp Med* 1912; 16: 291-302.
38. McMichael J. History of atrial fibrillation 1628-1819, Harvey, de Senac, Laennec. *Br Heart J* 1982; 48: 193-97.
39. Morganroth J. Premature ventricular complexes: diagnosis and indications for therapy. *JAMA* 1984; 252: 673-76.
40. Stewart CB, Manning GB. Detailed analysis of the electrocardiograms of 600 R.C.A.F. aircrew. *Am Heart J* 1944; 27: 502-11.
41. Averill KH, Lamb LE. Electrocardiographic findings in 67,375 asymptomatic subjects. *Am J Cardiol* 1970; 6: 76- 82.
42. Sobotka PA, Mayer JH, Bauernfeind RA, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24 hour continuous ambulatory electrocardiographic monitoring in young women without apparent heart disease. *Am Heart J* 1981; 101: 753-61.
43. Fleg JL, Kennedy HL. Cardiac arrhythmias in a healthy elderly population. Detection by 24 hour ambulatory electrocardiography. *Chest* 1982; 81: 302-10.
44. Τούτουζας Π, Μπουντούλας Χ. Καρδιακές παθήσεις. 1992; 3: 2564-72.
45. Goodwin JF, Oakley CM. The cardiomyopathies. *Br Heart J* 1972; 34: 545-53.
46. Schwartz LS, Goldfischer J, Sprague GJ, Schwartz SP. Syncope and sudden death in aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1969; 23: 647-56.



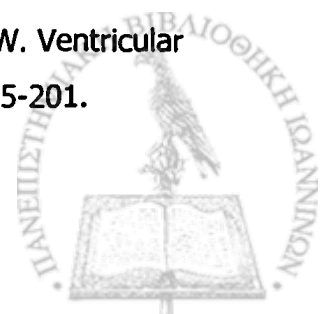
47. Bengtsson E. Myocarditis and cardiomyopathy. Clinical aspects. *Cardiologia*, 1968; 52: 97-112.
48. Bigger JT Jr. Why patients with congestive heart failure die: arrhythmias and sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75: 28-39.
49. Schatzkin A, Cupples LA, Heerent T, Morelock S, Kannel WB. Sudden death in the Framingham heart study. Differences in incidence and risk factors by sex and coronary disease status. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 888-99.
50. Glancy DL, Roberts WC. The heart in malignant melanoma. A study of 70 autopsy case. *Am J Cardiol* 1968; 21: 555-62.
51. Williams JF Jr, Morrow AG, Braunwald DE. The incidence and management of "Medical" complications following cardiac operations. *Circulation* 1965; 32: 608-20.
52. Robinson SJ. Treatment of cardiac arrhythmias. *Pediatr Clin N Amer* 1964; 11: 315-28.
53. De Maria AN, Amsterdam EA, Vismara LA, Newmann A, Mason DT. Arrhythmias in the mitral prolapse syndrome. Prevalence, nature and frequency. *Ann Intern Med* 1976; 84: 656-72.
54. Swartz PJ. Cardiac sympathetic innervation and the sudden infant death syndrome. *Am J Med* 1976; 60: 167-75.
55. Newman BJ, Donoso E, Friedberg CK. Arrhythmias in the Wolf - Parkinson - White syndrome. *Progr Cardiovasc Dis* 1966; 9: 147-56.
56. Bigger JT Jr, Sahar DI. Clinical types of proarrhythmic response to antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1987; 30: 2E-9E.
57. Panidis I, Morganroth J. Sudden cardiac death in hospitalized patients: Cardiac rhythm disturbances detected by ambulatory electrocardiographic monitoring. *JACC* 1983; 2: 798-805.
58. Multicentre Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 331-36.
59. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. Multicenter Post-Infarction Group. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250-58.
60. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Sharipo S. Ventricular premature complexes and mortality after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1977; 297: 750-57.



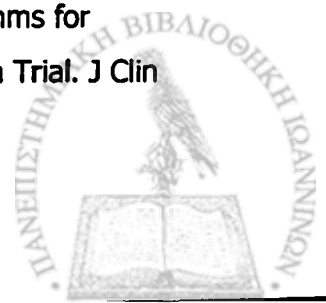
61. Schaffer WA, Cobb LA. Recurrent ventricular fibrillation and modes of death in survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1975; 293: 260-62.
62. Cobb LA, Werner JA, Trobaugh GB. Sudden cardiac death: A decade's experience with out-of-hospital resuscitation. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1980; 49: 31-6.
63. De Luna AB, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmias on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151-59.
64. Buxton AE, Marchlinski FE, Doherty JU, Cassidy DM, Vassallo JA, Flores BT, Josephson ME. Repetitive, monomorphic ventricular tachycardia: clinical and electrophysiologic characteristics in patients with and patients without organic heart disease. *Am J Cardiol* 1984; 54: 997-1002.
65. Deal BJ, Miller SM, Scagliotti D, Prechel D, Gallastegui JL, Hariman RJ. Ventricular tachycardia in a young population without overt heart disease. *Circulation* 1986; 73: 1111-13.
66. Horan MJ, Kennedy HL. Ventricular ectopy: history, epidemiology, and clinical implications. *JAMA* 1984; 251: 380-86.
67. Julian DG. The history of coronary care units. *Br Heart J* 1987; 57: 497-502.
68. Chiang BN, Perlman LV, Ostrander LD, Epstein FH. Relationship of premature systoles to coronary heart disease and sudden death in the Tecumseh epidemiologic study. *Ann Intern Med* 1969; 70: 1159-66.
69. Lown B, Graboys TB. Management of patients with malignant ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1977; 39: 910-19.
70. Hiss RG, Lamb LE. Electrocardiographic findings in 122,043 individuals. *Circulation* 1962; 25: 947-61.
71. Messineo FC. Ventricular ectopic activity: Prevalence and risk. *Am J Cardiol* 1989; 64: 53J-56J.
72. Ruskin JN. Ventricular extrasystoles in healthy subjects. *N Engl J Med* 1985; 312: 238-39.
73. Orth-Gomer K, Hogstedt C, Bodin L, Soderholm B. Frequency of extrasystoles in healthy male employees. *Br Heart J* 1986; 55: 259-64.



74. Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Buckingham TA, Goldberg RJ. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med* 1985; 312: 193-97.
75. Fleg JL, Kennedy HL. Long-term prognostic significance of ambulatory electrocardiographic findings in apparently healthy subjects ≥ 60 years of age. *Am J Cardiol* 1992; 70: 748-51.
76. Busby JM, Shefrin EA, Fleg JL. Prevalence and long-term significance of exercise-induced frequent or repetitive ventricular ectopic beats in apparently healthy volunteers. *JACC* 1989; 14: 1659-65.
77. Κόκκινος Δ. Η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας στην αρτηριακή υπέρταση. Παθογένεια-Επιπλοκές-Θεραπεία. *Καρδιολογικά Θέματα* 1990; 303-35.
78. Bikkina M, Larson MG, Levy D. Asymptomatic ventricular arrhythmias and risk of death in patients with left ventricular hypertrophy. *JACC* 1993; 22: 1111-16.
79. Olshausen K, Schwarz F, Apfelbach J, Rohrig N, Kramer B, Kubler W. Determinants of incidence and severity of ventricular arrhythmias in aortic valve disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1103-1109.
80. Kligfield P, Hochreiter C, Kramer H, Devereux RB, Niles N, Kramer-Fox R, Borer JS. Complex arrhythmias in mitral regurgitation with and without mitral valve prolapse: contrast to arrhythmias in mitral valve prolapse without mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1545-49.
81. Kligfield P, Hochreiter C, Kramer H, Devereux RB, Niles N, Kramer-Fox R, Borer Js. Complex arrhythmias in mitral regurgitation with and without mitral valve prolapse: contrast to arrhythmias in mitral valve prolapse without regurgitation. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1545-49.
82. McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oakley C, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. Influence on prognosis. *Br Heart J* 1981; 46: 168-72.
83. Maron BT, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A prospective study. *Am J Cardiol* 1981; 48: 252-57.
84. Olshausen K, von Schafer A, Mehmel HC, Schwarz F, Sengess J, Kubler W. Ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1984; 51: 195-201.



85. Julian DG, Valentine PA, Miller GG. Disturbances of rate, rythm and conduction in acute myocardial infarction: a prospective study of 100 consecutive unselected patients with the aid of electrocardiographic monitoring. *Am J Med* 1964; 37: 915-27.
86. Cambell RWF, Murray A, Julian DG. Ventricular arrhythmias in first 12 hours of acute myocardial infarction. Natural history study. *Br Heart J* 1981; 46: 351-57.
87. Lown B, Fakhro AM, Hood WB, Thorn GW. The coronary care unit. New perspectives and directions. *JAMA* 1967; 199: 188-98.
88. Kotler MN, Tabatznik B, Mower MM, Tominaga S. Prognostic significance of ectopic beats with respect to sudden death in the late post-infarction period. *Circulation* 1973; 47: 959-66.
89. Schulze RA Jr, Strauss HV, Pitt B. Sudden death in the year following myocardial infarction: relation to ventricular premature contractions in the late hospital phase and left ventricular ejection fraction. *Am J Med* 1977; 62: 192-99.
90. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Chandhary BS, Shapiro S. Ventricular premature complexes and sudden death after myocardial infarction. *Circulation* 1981; 64: 297-305.
91. Bigger JT Jr, Weld FM. Analysis of prognostic significance of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Br Heart J* 1981; 45: 717-24.
92. Kostis JB, Byington R, Friedman LM, Goldstein S, Furberg C. Prognostic significance of ventricular ectopic activity in survivors of acute myocardial infarction. *JACC* 1987; 10: 231-42.
93. Lewis BH, Antman EA, Graboys TB. Detailed analysis of 24 hour ambulatory electrocardiographic recordings during ventricular fibrillation or torsade de pointes. *JACC* 1983; 2: 426-36.
94. The Cardiac Arrhythmia Suppresion Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-33.
95. Morganroth J, Goin JE. Quinidine-related mortality in the short-to-medium-term treatment of ventricular arrhythmias: a meta-analysis. *Circulation* 1991; 84: 1977-83.
96. Anderson JL. Reassessment of benefit-risk ratio and treatment algorithms for tachyarrhythmic drug therapy after the Cardiac Arrhythmia Suppresion Trial. *J Clin Pharmacol* 1990 ; 30: 981-89.



97. Wilson JR. Use of antiarrhythmic drugs in patients with heart failure: clinical efficacy, hemodynamic results, and relation to survival. *Circulation* 1987; 75: suppl IV: IV164-IV173.
98. Mitchell LB, Duff HJ, Manyari DE, Wyse DG. A randomized clinical trial of the noninvasive and invasive approaches to drug therapy of ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1681-87.
99. Pratt CM, Thornton BC, Magro SA, WyndhamCRC. Spontaneous arrhythmia detected on ambulatory electrocardiographic recording lacks precision in predicting inducibility of ventricular tachycardia during electrophysiologic study. *JACC* 1987; 10: 97-104.
100. Gottlieb C, Josephson ME. The preference of programmed stimulation-guided therapy for sustained ventricular arrhythmias. In: Brugada P, Wellens HJJ, eds. *Cardiac Arrhythmias: Where to Go From Where?* Mount Kisco, NY: Futura Publishing 1987; 421-34.
101. Kim SG. The management of patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias: programmed stimulation or Holter monitoring (either or both)? *Circulation* 1987; 76: 1-5.
102. The ESVEM Investigators. The ESVEM Trial: electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring for selection of antiarrhythmic therapy of ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1989; 79: 1354-60.
103. Brugada P, Lemery R, Talajic M, Della Bella P, Wellens HJJ. Treatment of patients with ventricular tachycardia or ventricular fibrillation: first lessons from the YParallel Study. In: Brugada P, Wellens HJJ, eds. *Cardiac Arrhythmias: Where to Go From Where?* Mount Kisco, NY: Futura Publishing 1987; 457-70.
104. Mason JW, Winkle RA. Electrode-catheter arrhythmia induction in the selection and assessment of antiarrhythmic therapy for recurrent ventricular tachycardia. *Circulation* 1978; 58: 971-82.
105. Swerdlow CD, Winkle RA, Mason JW. Determinants of survival in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1983; 308: 36.
106. Mason JW, Swerdlow CD, Winkle RA. Ventricular tachyarrhythmia induction for drug selection; experience with 311 patients. In *Clinical Pharmacology of Antiarrhythmic Therapy*. New York: Raven Press 1984: 229.



107. Steinbeck G, Andresen D, Bach P, Haberl R, Oeff M, Hoffman E, von Leitner e-R. A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic sustained ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1992; 327: 987-92.
108. The CASCADE Investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (The CASCADE Study). *Am J Cardiol* 1993; 72: 280-87.
109. Winkle RA, Mead RH, Ruder MA, Gaudiani VA. Long term outcome with the automatic cardio-verter defibrillator. *JACC* 1989; 13: 1353-61.
110. Yusuf S, Venkatesh G, Teo KK. Critical Review of the Approaches to the Prevention of sudden death. *Am J Cardiol* 1993; 72: 51F-58F.
111. Kim SG. Implantable Defibrillator Therapy: Does it really prolong life? How can we prove it? *Am J Cardiol* 1993; 71: 1213-18.
112. Moss AJ. MADIT II and its implications. *Eur Heart J* 2003 (Jan); 24 (1): 16-8.
113. Boehmer JP. Device therapy for heart failure. *Am J Cardiol* 2003 (Mar) 20; 91 (6A): 53D-59D. Review.
114. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality following myocardial infarction. (Abst) *Circulation* 1990; 82 (suppl 3): 197.
115. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
116. Doughty RN. Beta-Blocker therapy in heart failure. *Heart Fail Monit* 2000; 1 (1): 2-7. Review.
117. Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, Follath F, Burckhard D. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). *JACC* 1990; 16: 1711-18.
118. Ceremuzynski L, Kleczar E, Krzeminska-Pakula M, Kuch J, Nartowicz E, Smielak-Korombel J, Dyduzynski A, Maciejewicz J, Zaleska T, Lazarczyk-Kcedzia E, Motyka J, Paczkowska B, Sczaniecka O, Yusuf S. The effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction double blind, placebo controlled, pilot study. *JACC* 1992; 20: 1056-62.



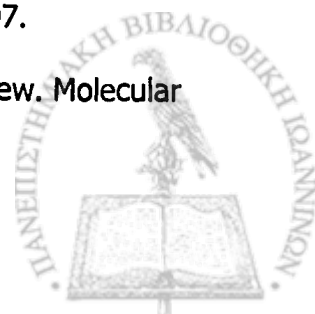
119. The Danish Study Group in Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85.
120. The Israeli Sprint Study Group. Secondary prevention reinfarction Israeli nifedipine trial (SPRINT): a randomized intervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1988; 9: 354-64.
121. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl Med* 1988; 319: 385-92.
122. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche SM, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 831-36.
123. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-46.
124. Rehnqvist N. Arrhythmias and their treatment in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 64: 61J-64J.
125. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-36.
126. Swedberg K, Waagstein F, Hjalmarson A, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979; 1: 1374-76.
127. Cleland JGF, Dargie HJ, Findlay IN, Wilson JT. Clinical, haemodynamic, and antiarrhythmic effects of long term treatment with amiodarone of patients in heart failure. *Br Heart J* 1987; 57: 436-45.
128. Neri R, Mestroni L, Salvi A, Pandullo C, Camerini F. Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: efficacy of amiodarone. *Am Heart J* 1987; 113: 707-15.
129. Winterton SJ, Sheridan DJ. Captopril affects cellular electrophysiology and is antiarrhythmic during myocardial ischaemia (abstr). *Eur Heart J* 1991; 11: 439.
130. De Mello WC, Crespo MJ, Altieri PI. Enalapril increases cardiac refractoriness. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 820-25.



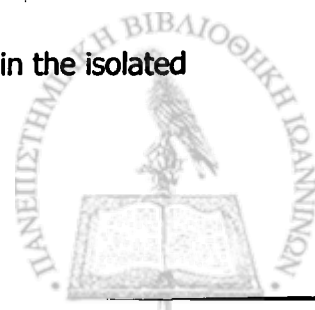
131. Pahor M, Gambassi G, Carbonin P. Antiarrhythmic effects of ACE inhibitors: a matter of faith or reality? *Cardiovasc Res* 1994; 28: 173-82.
132. Hoffman BF, Rosen MR. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ Res* 1981; 49: 1.
133. West TC. Ultramicroelectrode recording from the cardiac pacemaker. *J Pharmacol Exp Ther* 1955; 115: 83.
134. Vassalle M. Electrogenic suppression of automaticity in sheep and dog Purkinje fibers. *Circ Res* 1970; 27: 361-73.
135. Hoffman BF, Dangman KH. Are arrhythmias caused by automatic impulse generation? In: Paes de Carvalho A, Hoffman BF, Lieberman M, eds. *Normal and Abnormal Conduction in the Heart*. Mount Kisco NY: Futura Publishing Co, Inc; 1975: 200-12.
136. Wit AL, Rosen MR. Afterdepolarizations and triggered activity: distinction from automaticity as an arrhythmogenic mechanism. In: Fozzard HA, et al, eds. *The Heart and Cardiovascular System*. Scientific Foundations. New York: Raven Press; 1991: 2113-21.
137. Cranefield PF. *The Conduction of the Cardiac Impulse: The Slow Response and Cardiac Arrhythmias*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co, Inc; 1975: 207-23.
138. Han J, Moe GL. Nonuniform recovery of excitability of ventricular muscle. *Circ Res* 1964; 14: 44.
139. Overholt ED, Joyner RW, Veenstra RD, Rawling D, Wiedmann R. Unidirectional block between Purkinje and ventricular layers of papillary muscles. *Am J Physiol* 1984; 247: H584.
140. Moe GK, Jalife J. A mathematical model of parasystole and its application to clinical arrhythmias. *Circulation* 1977; 56: 968.
141. Bozler E. Tonus changes in cardiac muscle and their significance for the initiation of impulses. *Am J Physiol* 1943; 139: 477-80.
142. Stauch VM. Die QT zeit des am isolierten froscherzen bei isotonescher und isometriescher Kontraktion. *Z sur Kreislaufforsch* 1960; 49: 986-98.
143. Penefsky ZJ, Hoffman BF. Effects of stretch on mechanical and electrical properties of cardiac muscle. *Am J Physiol* 1963; 204: 433-38.



144. Deck KA. Änderungen des ruhe Potentials und der Kabeleigenschaften von Purkinje-Faden bei der Dehnung. *Pflugers Arch* 1964; 280: 131-40.
145. Lab MJ. Is there mechano-electric transduction in cardiac muscle? The monophasic action potential of the frog ventricle during isometric and isotonic contraction with calcium deficient perfusions. *S Afr Med Sci* 1968; 33: 60.
146. Nazir S, Lab MJ. Mechanoelectric feedback and atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1996; 1: 1-2.
147. Kohl P, Noble D. Mechanosensitive connective tissue: Potential influence on heart rhythm. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 62-68.
148. Kohl P, Hunter P, Noble D. Stretch-induced changes in heart rate and rhythm: clinical observations, experiments and mathematical models. *Prog Biophys Mol Biol* 1999; 71: 91-138.
149. Weir WG. Cytoplasmic Ca²⁺ in mammalian ventricle: dynamic control by cellular processes. *Annu Rev Physiol* 1990; 52: 467-85.
150. Ebashi S. Excitation-contraction coupling and the mechanism of muscle contraction. *Annu Rev Physiol* 1991; 53: 1-16.
151. Noble D. The surprising heart: a review of recent progress in cardiac electrophysiology. *J Physiol (Lond)* 1984; 353: 1-50.
152. Lab MJ. Review. Mechanoelectric feedback (transduction) in heart: concepts and implications. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 3-14.
153. Lab MJ. Mechanoelectric coupling as a fundamental surrogate in ventricular arrhythmia? *J Cardiovasc Risk* 2000; 7 (3): 177-86. Review.
154. Babuty D, Lab MJ. Mechanoelectric contribution to sudden cardiac death. *Cardiovasc Res* 2001; 50 (2): 270-9. Review.
155. Shevchuk AI, Gorelik I, Harding SE, Lab MJ, Klenerman D, Korcher YE. Simultaneous measurement of Ca²⁺ and cellular dynamics: combined scanning ion conductance and optical microscopy to study contracting cardiac myocytes. *Biophysiol J* 2001; 81 (3): 1759-64.
156. Morris CE. Mechanosensitive ion channels. *J Memb Biol* 1990; 113: 93-107.
157. Sachs F. Mechanical transduction by membrane ion channels: a mini review. *Molecular & Cellular Biochemistry* 1991; 10: 457-60.



158. French AS. Mechanotransduction. *Annu Rev Physiol* 1992; 54: 135-52.
159. Sackin H. Mechanosensitive channels. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 333-53.
160. Guharay F, Sachs F. Stretch-activated single ion channels in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle. *J Physiol (Lond)* 1984; 352: 685-701.
161. Craelius W, Chen V, el Sherif N. Stretch-activated ion channels in ventricular myocytes. *Biosci Rep* 1988; 8: 407-14.
162. Lab MJ. Mechanically dependent changes in action potentials recorded from the intact frog ventricle. *Circ Res* 1978; 42: 519-28.
163. Zabel M, Koller BS, Sachs F, Franz MR. Stretch-induced voltage changes in the isolated beating heart: importance of the timing of stretch and implications for stretch activated channels. *Cardiovasc Res* 1996; 32 (1): 120-30.
164. Lab MJ, Allen DG, Orchard CH. The effects of shortening on myoplasmic calcium concentration and on the action potential in mammalian ventricular muscle. *Circ Res* 1984; 55: 825-9.
165. Housemans PK, Lee NK, Blinks JR. Active shortening retards the decline of the intracellular calcium transient in mammalian heart muscle. *Science* 1983; 22: 159-61.
166. Mullins LJ. The generation of electric currents in cardiac fibers by Na/Ca exchange. *Am J Physiol* 1979; 263: C103-10.
167. Kimura J, Noma A, Irisawa H. Na/Ca exchange current in mammalian heart cells. *Nature* 1986; 319: 596-7.
168. Lab MJ. Depolarization produced by mechanical changes in normal and abnormal myocardium. [Abstr] *J Physiol (Lond)* 1978; 284: 143P-4P.
169. Franz MR, Burkhoff D, Yue DT, Sagawa K. Mechanically induced action potential changes and arrhythmia in isolated and in situ canine hearts. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 213-23.
170. Daniels MC, Fedida D, Lamont C, ter Keurs HE. Role of the sarcolemma in triggered propagated contractions in rat cardiac muscle. *Circ Res* 1991; 68 (5): 1408-21.
171. Bainbridge FA. The influence of venous filling upon the rate of the heart. *J Physiol* 1915; 50: 65-84.
172. Blinks J. Positive chronotropic effect of increasing right atrial pressure in the isolated mammalian heart. *Am J Physiol* 1956; 186: 299-303.



173. Horner SM, Murphy CF, Dick DG, et al. Stretch of sinoatrial node decreases heart rate variability. [Abstr] *Circulation* 1994;
174. Kohl P, Kamkin AG, Kiseleva IS, Noble D. Mechanosensitive fibroblasts in the sino-atrial node region of rat heart: Interaction with cardiomyocytes and possible role. *Experimental Physiol* 1994; 79: 943-56.
175. Kaufmann R, Theophile U. Automatie-fordernde Dehnungseffekte an Purkinje-faden, Pappilarmuskeln und Vorhoftrabekeln von Rhesus-Affen. *Pflugers Arch* 1967; 297: 174-89.
176. Rosen MR, Legato MJ, Weiss RM. Developmental changes in impulse conduction in the canine heart. *Am J Physiol* 1981; 240: H546-54.
177. Lab MJ. The effect on the left ventricular action potential of clamping the aorta. [Abstr] *J Physiol (Lond)* 1969; 202: 73-4.
178. Kaufmann RL, Lab MJ, Hennekes R, Krause H. Feedback interaction of mechanical and electrical events in the isolated mammalian ventricular myocardium (cat papillary muscle). *Pflugers Arch* 1971; 324: 100-23.
179. Lab MJ. Contribution of mechano-electric coupling to ventricular arrhythmias during reduced perfusion. *Int J Microcirc Clin Exp* 1989; 8: 433-42.
180. Lab MJ. Transient depolarization and action potential alterations following mechanical changes in isolated myocardium. *Cardiovasc Res* 1980; 14: 624-37.
181. Khatib SY, Lab MJ. Mechanically dependent changes in electrical restitution in left ventricle of rabbit. *J Physiol* 1983; 346: 69P.
182. Lerman BB, Burkhoff D, Yue DT, Sagawa K. Mechano-electrical feedback: Independent role of preload and contractile in modulation of canine ventricular excitability. *J Clin Invest* 1985; 76: 1843-50.
183. Tobler HG, Gornic CC, Anderson RW, Benditt DG. Electrophysiologic properties of the myocardial infarction border zone: effects of transient aortic occlusion. *Surgery* 1986; 100: 150-6.
184. Dean JW, Lab MJ. Effect of changes in load on monophasic action potential and segment length of pig heart in situ. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 887-96.



185. Taggart P, Sutton PM, Treasure T, Lab MJ, et al. Monophasic action potentials at discontinuation of cardiopulmonary bypass: evidence for contraction-excitation feedback in man. *Circulation* 1988; 77: 1266-75.
186. Levine JH, Guarnieri T, Kadish AH, White RI, Calkins H, Kan JS. Changes in myocardial repolarization in patients undergoing balloon valvuloplasty for congenital pulmonary stenosis: evidence for contraction- excitation feedback in humans. *Circulation* 1988; 77: 70-7.
187. Taggart P, Sutton P, John R, Lab MJ, Swanton H. Monophasic action potential recordings during acute changes in ventricular loading induced by the Valsalva manoeuvre. *Br Heart J* 1992; 67: 221-9.
188. White E, Le Guennec JY, Nigretto JM, Gannier F, Argibay JA, Garnier D. The effects of increasing cell length on auxotonic contractions: membrane potential and intracellular calcium transients in single guinea-pig ventricular myocytes. *Exp Physiol* 1993; 78: 65-78.
189. Lab MJ, Murphy C, Horner S. Biology and the role of mechanoelectric feedback in the heart. *Chaos, Solitons & Fractals* 1995; 5(3/4): 371-81.
190. Horner S, Vescalpova Z, Lab MJ. Cycle length dependence of electrophysiological effects of increased load in the myocardium. *Circulation* 1996 Sep 1; 94 (5): 1131-36.
191. Sideris DA. High blood pressure and ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 1993; 14: 1548-53.
192. Zeng T, Bett GCL, Sachs F. Stretch-activated whole cell currents in adult rat cardiac myocytes. *Am J Physiol* 2000; 278: H548-H557.
193. Dean JW, Lab MJ. Regional changes in myocardial refractoriness during load manipulation in the in situ pig heart. *J Physiol* 1990; 429: 387-400.
194. Halperin BD, Adler SW, Mann DE, Reiter MJ. Mechanical correlates of contraction-excitation feedback during acute ventricular dilatation. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 1084-87.
195. Hansen DE. Mechanoelectrical feedback effects of altering preload, afterload and ventricular shortening. *Am J Physiol* 1993; 264: H423-32.
196. Reiter MJ, Synhorst DP, Mann DE. Electrophysiological effects of acute ventricular dilation in the isolated rabbit heart. *Circ Res* 1988; 62: 554-62.



197. Calkins H, Maughan WL, Kass DA, Sagawa K, Levine JH. Electrophysiological-effect of volume load in isolated canine hearts. *Am J Physiol* 1989; 256: H1697-706.
198. Wolk R, Cobbe SM, Hicks MN, Kane KA. Functional, structural and dynamic basis of electrical heterogeneity in healthy and diseased cardiac muscle: implications for arrhythmogenesis and anti-arrhythmic drug therapy. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 207-31.
199. Coulshed DS, Cowan JC. Contraction-excitation feedback in an ejecting whole heart model-dependance of action potential duration on left ventricular diastolic and systolic pressures. *Cardiovasc Res* 1991; 25: 343-52.
200. Dominguez G, Fozzard H. Effect of stretch on conduction velocity and cable properties of cardiac Purkinje fibers. *Am J Physiol* 1979; 237: C119-24.
201. Rosen MR, Reder RF. Does triggered activity have a role in the genesis of cardiac arrhythmias? *Ann Int Med* 1981; 94: 794-801.
202. Reiter MJ, Zetelaki Z, Kirchhof CJH, Boersma I, Allesie MA. Interaction of acute ventricular dilatation and d-sotalol during sustained reentrant ventricular tachycardia around a fixed obstacle. *Circulation* 1994; 89: 423-31.
203. Ford EL, Campbell NP. Effect of myocardial shortening velocity on duration of electrical and mechanical systole. *Br Heart J* 1980; 44: 179-83.
204. Noble D, Cohen I. The interpretation of T wave of the electrocardiogram. *Cardiovasc Res* 1978; 12: 13-27.
205. Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, Luckas A, Krishnan SC, Di-Diego JM, Gintant GA, Liu DW. Heterogeneity within the ventricular wall. *Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. Circ Res* 1991; 69: 1427-49.
206. Brody DA. A theoretical analysis of intracavity blood mass on the heart lead relationship. *Circ Res* 1956; 4: 731-8.
207. Lepschkin E. Role of myocardial temperature; electrolyte and stress gradients in the genesis of the normal T-wave. (Eds Schlant-RC; Hurst-JW) (Grune + Stratton). *Advances in electrocardiography* 1976; (B).
208. Gibson DG. U-waves in ventricular hypertrophy: possible demonstration of mechano-electric feedback. *Br Heart J* 1986; 55: 428-33.



209. Sideris DA, Toumanidis ST, Papamichael CM, Stringli T, Kanakakis J, Luani K, Mouloupoulos SD. Effect of acute blood pressure changes on signal averaged electrocardiogram. *Acta Cardiol* 1993; 48: 209-20.
210. Spyer KM. Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control. *J Physiol* 1994; 474: 1-19.
211. Antoni H, Jacob R, Kaufmann R. Mechanische Reaktion des Frosch und Saugtiemmyokards bei Veränderungen der Aktionspotentialdauer durch konstante Gleichstromimpulse. *Pfluegers Archiv* 1969; 306: 33-57.
212. Allen DG, Kentish JC. The cellular basis of the length-tension relation in cardiac muscle. *J Molec Cell Cardiol* 1985; 17: 821-40.
213. Lab MJ, Zhou BY, Spencer CI, Horner SM, Seed WA. Effects of gadolinium on length-dependent force in guinea-pig papillary muscle. *Experimental Physiology* 1994; (79) (2): 249-55.
214. Le Guennec JY, White E, Gannier F, Argibay JA, Garnier D. Stretch-induced increase in resting intracellular calcium concentration in single guinea-pig ventricular myocytes. *Experimental Physiology* 1991; 76: 975-8.
215. Sigurdson W, Ruknudin A, Sachs F. Calcium imaging of mechanically induced fluxes in tissue-cultured chick heart: role of stretch-activated ion channels. *Am J Physiol* 1992; 262: H1110-5.
216. Lab MJ, Dean J. Myocardial mechanics and arrhythmia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 Suppl 1 2: S72-9.
217. Lab MJ, Dean JW. Mechano-electric feedback: Prevalence and relevance. In: Sideman, Bayer, eds. *Analysis and Simulation of the Cardiac System*. The Hague: Martinus Nijhoff, 1989.
218. Bustamante JO, Ruknudin A, Sachs F. Stretch-activated channels in heart cells: relevance to cardiac hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 Suppl 2: S110-3.
219. Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S. Autocrine release of angiotensin II mediates Stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell* 1993; 75: 977-84.
220. Loaldi A, Pepi M, Agostoni PG, et al. 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring. Effects of load manipulation with atenolol, verapamil, and nifedipine. *Br Heart J* 1983; 50: 118-26.



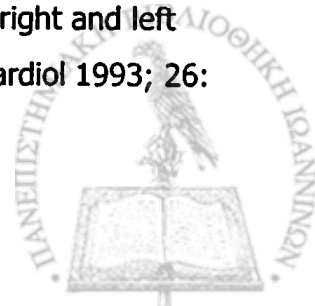
221. Sideris DA, Toumanidis ST, Kostis EB, Spyropoulos G, Mouloupoulos SD. Effect of adrenergic blockade on pressure-related ventricular arrhythmias. *Acta Cardiol* 1991; 46: 215-25.
222. Spear JF, Moore EN. Stretch-induced excitation and conduction disturbances in the isolated rat myocardium. *J Electrocardiol* 1972; 5: 15-24.
223. Sideris DA, Toumanidis ST, Kostopoulos K, Pittaras A, Spyropoulos GS, Kostis EB, Mouloupoulos SD. Effect of acute ventricular pressure changes on QRS duration. *J Electrocardiol* 1994; 27: 1-5.
224. Sideris DA, Toumanidis ST, Papamichael CM, Stringli T, Kanakakis J, Luani K, Mouloupoulos SD. The effect of blood pressure changes on late potentials. *Eur Heart J (Abstr)* 1991; 12: 278.
225. Dangman KH, Hoffman BF. Studies on overdrive stimulation of canine cardiac Purkinje fibers: Maximum diastolic potential as a determinant of the response. *J Am Col Cardiol* 1983; 2: 1183-8.
226. Wit AL. Cellular electrophysiological mechanisms of cardiac arrhythmias. In: Singh BN. *Control of Cardiac Arrhythmias by Lengthening Repolarization*. Kisco, N.Y.: Futura Publishing Co Inc 1988: 1-32.
227. Σιδερίης ΔΑ, Τουμανίδης ΣΤ, Κωστόπουλος ΚΓ, Πιτταράς Α, Σπυρόπουλος ΓΣ, Μουλόπουλος ΣΔ. Επίδραση των μεταβολών της πίεσης στην ανερέθιστη περίοδο των κοιλιών. *Hel Cardiol Rev* 1992; 33: 414-21.
228. Sutton PMI, Taggart P, Lab MJ, O'Brien W, Pugsley W. Opposite electrophysiological response of human epicardium to endocardium in response to altered ventricular loading? *Eur Heart J* 1992 (Abstr); 13 : 246.
229. Sideris DA, Toumanidis ST, Stringli TN, Kontoyannis A, Spyropoulos GS, Mouloupoulos SD. Anatomical origin of pressure-related ventricular ectopic rhythms. *Int J Cardiol* 1992; 37: 365-72.
230. Sideris DA, Toumanidis ST, Anastasiou-Nana M *et al*. The circadian profile of extrasystolic arrhythmia. Its relationship to heart rate and blood pressure. *Int J Cardiol* 1992; 34: 21-31.
231. Kohl P, Le Guennec JY, White E. Diastolic (dys-)function and electrophysiology. *Cardiol Clin* 2000; 18: 637-51.



232. Sideris DA, Rokas SG, Kontoghiannis DA. Pressure related ventricular tachycardia. *Int Cardiol* 1990; 28: 382-3.
233. Maron BJ, Link MS, Wang PJ, Estes III NAM. Clinical profile of Commotio cordis: An under appreciated cause of sudden death in the young during sports and other activities. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 114-20.
234. Mc Lenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Eng J Med* 1987; 317: 787-92.
235. James MA, Jones V. The paradoxical role of left ventricular hypertrophy in wall stress-related arrhythmia. *J Hypertens* 1992; 10: 167-72.
236. Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ, Dunn FG, Frolich ED. Hypertension and sudden death: increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984; 77: 18-22.
237. Versailles JT, Verscheure Y, Le Kim A, Pourias B. Comparison between the ventricular fibrillation thresholds of spontaneous hypertensive and normotensive rats-investigation of antidysrhythmic drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 430-5.
238. Verrier R, Calvert A, Lown B, Axelrod P. Effect of acute blood pressure elevation on the ventricular fibrillation threshold. *Am J Physiol* 1974; 226: 893-7.
239. Blatt CM, Verrier RL, Lown B. Acute blood pressure elevation and ventricular fibrillation threshold during coronary occlusion and reperfusion in the dog. *Am J Cardiol* 1977; 39: 523-8.
240. Gillis RA, Dionne RA, Standaert F. Suppression by clonidine (St-155) of cardiac arrhythmias induced by digitalis. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 182: 218-26.
241. Geland JGF, Dargie HJ, Hodzman GP et al. Captopril in heart failure: a double blind controlled trial. *Br Heart J* 1984; 52: 530-35.
242. Webster MWI, Fitzpatrick A, Nicholls MG, Ikram H, Wells JE. Effect of enalapril on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 56: 566-69.
243. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-77.
244. Madias JE, Madias NE, Gavras HP. Nonarrhythmogenicity of diuretic- induced hypokalemia. *Arch Int Med* 1984; 144: 2171-76.



245. Papademetriou V. Diuretics, hypokalemia and cardiac arrhythmias: a critical analysis. *Am Heart J* 1986; 111: 1217-24.
246. Poole-Wilson PA. Diuretics, hypokalemia and arrhythmias in hypertensive patients: still an unresolved problem. *J Hypertens* 1987; 5 (Suppl 3): S51-S55.
247. Khair GZ, Kochar MS. Mild hypertension, diuretics and cardiac arrhythmias: Consensus amid controversy? *Am Heart J* 1988; 116: 216-9.
248. Myers MG. Diuretic therapy and ventricular arrhythmias in persons 65 years of age and older. *Am J Cardiol* 1990; 65: 599-603.
249. Sideris DA, Kontoyannis DA, Anastasiou-Nana M, Diakos A, Mouloupoulos SD. Effect of blood pressure on variations in ventricular ectopy. *J Ambul Mon* 1990; 3: 119-27.
250. Manyari DE, Patterson C, Johnson D, Melendez L, Kostuk WJ, Cape RDT. Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic active elderly subjects: Correlation with left atrial size and left ventricular mass. *Am Heart J* 1990; 119: 1069-76.
251. Szekely P, Sideris DA, Batson GA. Maintenance of sinus rhythm after atrial defibrillation. *Br Heart J* 1970; 32: 741-46.
252. Sideris DA, Toumanidis ST, Tselepatiotis E, Kostopoulos K, Stringli T, Kitsiou ST, Mouloupoulos SD. Atrial pressure and experimental atrial fibrillation. *PACE* 1995; 18: 1679-85.
253. Antoniou A, Kanakakis J, Milonas D, Rokas S, Sideris D. Contraction-excitation feedback in human atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 1997; 20: 473-76.
254. Sugiura T, Iwasaka T, Takahashi N, Yuasa F, Takeuchi M, Hasegawa T, Matsutani M, Inada M. Factors associated with atrial fibrillation in Q wave anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 1991; 121: 1409-12.
255. Calkins H, El-Atassi R, Kalbfleisch S, Langberg J, Morady F. Effects of an acute increase in atrial pressure on atrial refractoriness in humans. *PACE* 1992; 15: 1674-80.
256. Katz LN: *Electrocardiography*. Lea and Febiger, Philadelphia 1946; 71-2.
257. Loomis TA, Krop S. Auricular fibrillation induced and maintained in animals by acetylcholine or vagal stimulation. *Circ Res* 1955; 3: 390-400.
258. Vardas PE, Vemmos K, Sideris DA, Mouloupoulos SD. Susceptibility of the right and left canine atria to fibrillation in hyperglycemia and hypoglycemia. *J Electrocardiol* 1993; 26: 147-52.



259. Sideris DA, Toumanidis ST, Theodorakis M, Kostopoulos K, Tselepatiotis E, Langoura C, Stringli T, Kitsiou A, Mouloupoulos SD. Some observations on the mechanism of pressure-related atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1994; 15: 1585-89.
260. Kaseda S, Zipes DP. Contraction-excitation feedback in the atria: A cause of changes in refractoriness. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1327-36.
261. Klein LS, Miles WM, Zipes DP. Effect of atrioventricular interval during pacing or reciprocating tachycardia on atrial size, pressure, and refractory period. Contraction-excitation feedback in human atrium. *Circulation* 1990; 82: 60-8.
262. Calkins H, El-Atassi R, Leon A, Kalbfleisch S, Borganelli M, Langberg G, Morady F. Effect of atrioventricular relationship on atrial refractoriness in humans. *PACE* 1992; 15: 771-78.
263. Siogas K, Pappas S, Grekas G, Goudevenos J, Sideris D. Segmental wall motion abnormalities alter vulnerability to ventricular ectopic beats associated with acute increases in aortic pressure in patients with underlying coronary artery disease. *Heart*, 1998; 79: 258-271.



