

## Eksteraortinės kontrapulsacijos ir skeleto raumens skilvelio hemodinamikos bei miostimuliacijos režimo paralelės eksperimente

Arimantas Dumčius<sup>1,2</sup>, Vaidas Vysockas<sup>1,2</sup>, Valeri Chekanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kauno medicinos universiteto Biomedicininų tyrimų institutas, <sup>2</sup>Kauno medicinos universiteto klinikų Širdies centras, <sup>3</sup>Viskonsino universiteto Milvokio širdies institutas, JAV

**Raktažodžiai:** eksteraortinė kontrapulsacija, aortomioplastika, platusis nugaros raumuo.

**Santrauka.** Darbo tikslas. Analizuojamas eksteraortinės kontrapulsacijos efektyvumas centrinei hemodinamikai, lyginant dviem skirtingais režimais stimuliuoto plačiojo nugaros raumens gautus rezultatus.

**Metodai.** Eksperimentiniai tyrimai atlikti Kauno medicinos ir Viskonsino universiteto Milvokio širdies institute. Tirti gyvūnai suskirstyti į dvi grupes po du pogrupius (po 6 šunis) kiekvienoje. Abiejų grupių gyvūnams taikytas nepertraukiamas bei darbo ir poilsio elektrostimuliacijos režimai. Pirmos grupės gyvūnams platusis nugaros raumuo mobilizuotas ir paliktas in situ. Po to išmatuota pradinė susitraukimo jėga (kontrolės) ir tyrimo metu iki ji sumažėjo 50 proc. Apskaičiuotas susitraukimo jėgos normalizavimosi laikas. Antros grupės platusis nugaros raumuo stimuliuotas iškart po atliktos aortomioplastikos ir skeleto raumens skilvelio naudojant stimuliatorių LD PACE II (skilvelinis raumens uždelsimas – 290 ms).

**Rezultatai.** Pirmos grupės gyvūnams taikant nuolatinę elektrostimuliaciją, susitraukimo jėga sumažėjo iki 50 proc. nuo pradinės vertės per  $52 \pm 8$  min. ir normalizavosi per  $84 \pm 16$  poilsio minutes. Darbo ir poilsio režime šis sumažėjimas truko  $105 \pm 8$  min., o normalizavosi per  $25 \pm 6$  min. ( $p < 0,05$ ). Po darbo ir poilsio elektrostimuliacijos režimo šviesos mikroskopijos metodu nepadarė didelių raumens audinio pažeidimų. Po nuolatinio elektrostimuliacijos režimo pastebėta padidėjusi bazofilų degeneracija bei banguotos skaidulos. Naudojant nuolatinę elektrostimuliacijos režimą, po ūminės torakalinės aortomioplastikos spėjami hemodinaminiai rodikliai pranoko realius rodiklius tik 40 minučių palyginus su 100 minučių darbo ir poilsio režimu ( $p < 0,05$ ).

**Išvados.** Darbo ir poilsio režimas gali būti saugiai taikomas iškart po procedūros, tačiau būtini tyrimai siekiant nustatyti trukmės ribas ir laiką tarp veikimo periodų.

### Išvados

Iš kelių alternatyvių negrįžtamojo laipsnio širdies nepakankamumo gydymo formų per pastarąjį dešimtmetį daugiau sužinota apie biocheminius ir histologinius pokyčius, susijusius su elektrostimuliacijos poveikiu skeleto raumenims (1–4). Siekiama, kad raumuo taptų pakankamai atsparus nuovargiui ir būtų efektyvi pagalba širdies veiklai. Tai įrodyta tiriant kardiomioplastiką (3, 5, 6), kylančiąją ar nusileidžiančiąją aortomioplastiką (7–11), skeleto raumens skilvelį (12).

Keletą savaičių po subtotalinės plačiojo nugaros raumens mobilizacijos skeleto raumuo išlieka išeminio šoko būsenos, kuri kartais gali tęstis net kelis mėnesius (3, 4, 8). Verčiamas susitraukinėti sinchroniškai širdies susitraukimo dažniui (t. y. daugiau kaip 60 susitraukimų per minutę), platusis nugaros raumuo pažeidžiamas, pasireiškia jo degeneracija, kuri turi neigiamos

įtakos operacijos rezultatams. Siekiant išvengti šių problemų, sukurtas naujas kardiomiostimuliatorius LD-PACE II (Centro del Construcción de Cardioestimuladores del Uruguay), pasižymintis gebėjimu keisti raumenų susitraukimo jėgą, automatiškai parinkti laiką, taip leisdamas plačiajam nugaros raumeniui pailsėti tarp susitraukimų (12–14).

Visos chirurginės procedūros ir jėgos testai atlikti gyvūnams visiškosios anestezijos sąlygomis, atitinkančiomis Nacionalinės medicininų tyrimų draugijos „Laboratorinių gyvūnų priežiūros principus“ ir federalinius JAV įstatymus bei Lietuvos laboratorinių gyvūnų priežiūros atestavimo bei akreditavimo reikalavimus.

### Tyrimų medžiaga ir metodai

Naudodami kardiosinchronizacijos santykį 1:2, tyrėme hemodinaminį LD-PACE II kardiomiostimuliatoriaus efektyvumą eksteraortinei kontrapulsacijai

(21 eksp.) ir skeleto raumens skilvelio modeliui (3 eksp.). Dviejose eksperimentų serijose taikėme du skirtingus elektrostimuliacijos režimus: 1) įprastą nuolatinės elektrostimuliacijos režimą, 2) darbo ir poilsio režimą (po vienos minutės darbo – vienos minutės poilsis).

Pirmoje serijoje tirta 12 suaugusių šunų dviejose grupėse: 1) šešiams taikytas nuolatinės elektrostimuliacijos režimas; 2) likusiems šešiams – darbo ir poilsio elektrostimuliacija. Šis darbas atliktas Aurora-Sinai (A–S) Medicinos centro Milvokio širdies institute JAV. Eksperimentų metodika aprašyta anksčiau (15).

Susitraukimo jėga (SJ) nustatyta kiekvienam gyvūnui, apskaičiuota kaip 100 proc. iki eksperimento. SJ matuota (išankstinė apkrova – 20 g/kg) naudojant ACCU FORCE III jėgos daviklį (Amefee, Florida), prijungtą prie priekinės gyvūno kojos kas dešimt minučių iki ji sumažėjo 50 proc. pradinės vertės. Rezultatai registruoti naudojant GOULD ES 1000 registravimo sistemą (Gould Instrument Systems, Inc., Valey View, Ohajo). Baigus šį nuovargio testą, SJ normalizavimasis matuotas 10 sekundžių laikotarpiu 5 minučių intervalais, kol buvo pasiekta pradinio rodmenų. Biopsijos bandinių (3×4 mm) šviesos mikroskopijai buvo paimta iš *in situ* būklėje esančio plačiojo nugaros raumens iki išdalijimo (kontroliniai pavyzdžiai), iš karto po išdalijimo (iki SJ matavimo) ir po SJ testavimo. Paruošti histologiniai preparatai analizuoti patologo.

Antroje ūminių eksperimentų serijoje tyrėme nuolatinio darbo ir poilsio elektrostimuliacijos režimo poveikį iškart po ūminės torakalinės aortomioplastikos (12, 14, 15) ir skeleto raumens skilvelio suformavimo. Kauno medicinos universiteto Biomedicininio tyrimų institute atlikome 12 eksperimentų su šunimis. Pagal anksčiau aprašytą metodiką (12, 14) atlikta aortomioplastika, prisiūti du elektrodai ant *n. thoracodorsalis* ir ant dešiniojo skilvelio priekinio paviršiaus. Raumens stimuliacijai naudotas LD-PACE II kardiomiostimulatorius (skilvelio – plačiojo nugaros raumens uždelsimas 290 ms) (12, 14). Pagal stimuliavimo režimus tirti šunys buvo suskirstyti į dvi grupes: 1) pirmoje grupėje vykdytas nepertraukiamas kontrapulsavimas 1:2 režimu (platusis nugaros raumuo stimuliuojamas kas antrą širdies ciklą be pertraukos); 2) antroje grupėje taikytas darbo ir poilsio režimo stimuliavimas.

Matuoti šie parametrai: širdies susitraukimo dažnis, pikinis diastolinis aortinis spaudimas (PDAoS), vidutinis diastolinis aortinis spaudimas (VDAoS), galinis diastolinis aortinis spaudimas (GDAoS) ir kontrapulsacijos indeksas (KI). Skeleto raumens skilvelio

tyrimai aprašyti anksčiau (12). Kontrapulsacija vykdyta iki pasireikšdavo visiškas plačiojo nugaros raumens nuovargis ir hemodinamikos rodmenų dydžiai pasiekdavo nesuderintų širdies ciklų dydžius. Sustabdžius kontrapulsaciją, kaip ir pirmojo etapo metu, toliau fiksuoti minėti hemodinamikos parametrai siekiant palyginti asistuojamus ir neasistuojamus elektrostimuliacijos rezultatus. Normalizavusis plačiojo nugaros raumens jėgai ir hemodinamikos rodikliams pasiekus 1–20-ąją kontrapulsatoriaus veikimo minutę, monitoravimas baigtas.

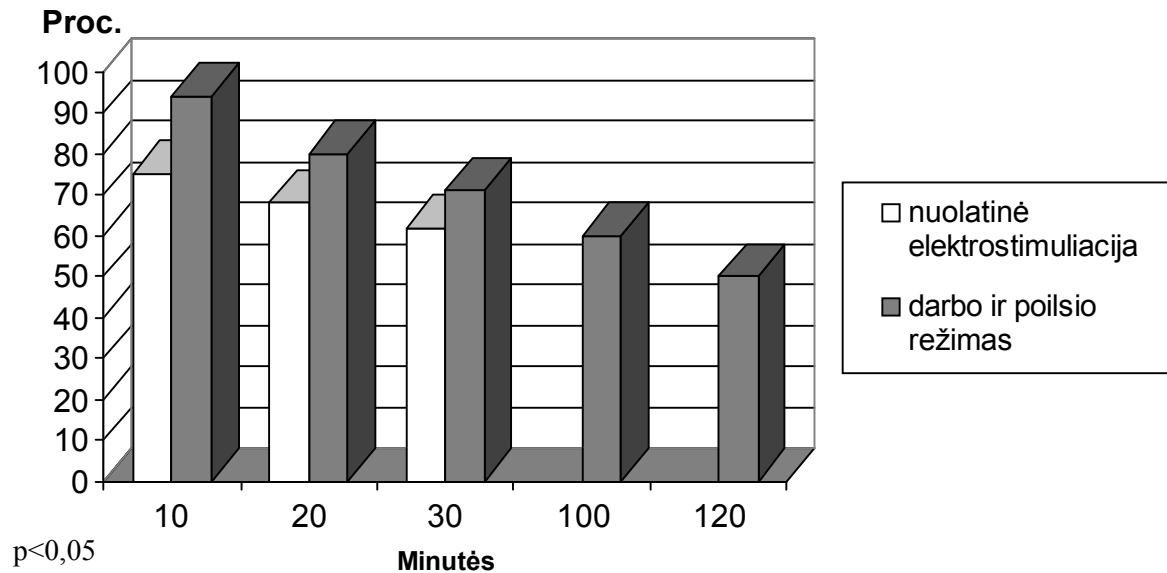
### Rezultatai

Pirmos serijos pirmoje (nuolatinės ES) grupėje susitraukimo jėga buvo nuo 698 iki 782 g esant 20 g/kg išankstinei apkrovai ir 5 V amplitudei. Per pirmąsias 30 min. SJ visiems mažėjo tuo pačiu tempu – staiga krito iki 75±8 proc. po pirmųjų 10 min., iki 68±6 proc. po kitų 10 min. ir 30-os min. pabaigoje iki 62±7 proc. Trimis atvejais prireikė 15–20 papildomų minučių, kad būtų pasiekta 50 proc. pradinės vertės; likusiais trimis – 55–60 min. Vidutinis testavimo laikas šioje grupėje siekė 52±8 min. SJ normalizavosi iki pradinės vertės po 84±16 min.

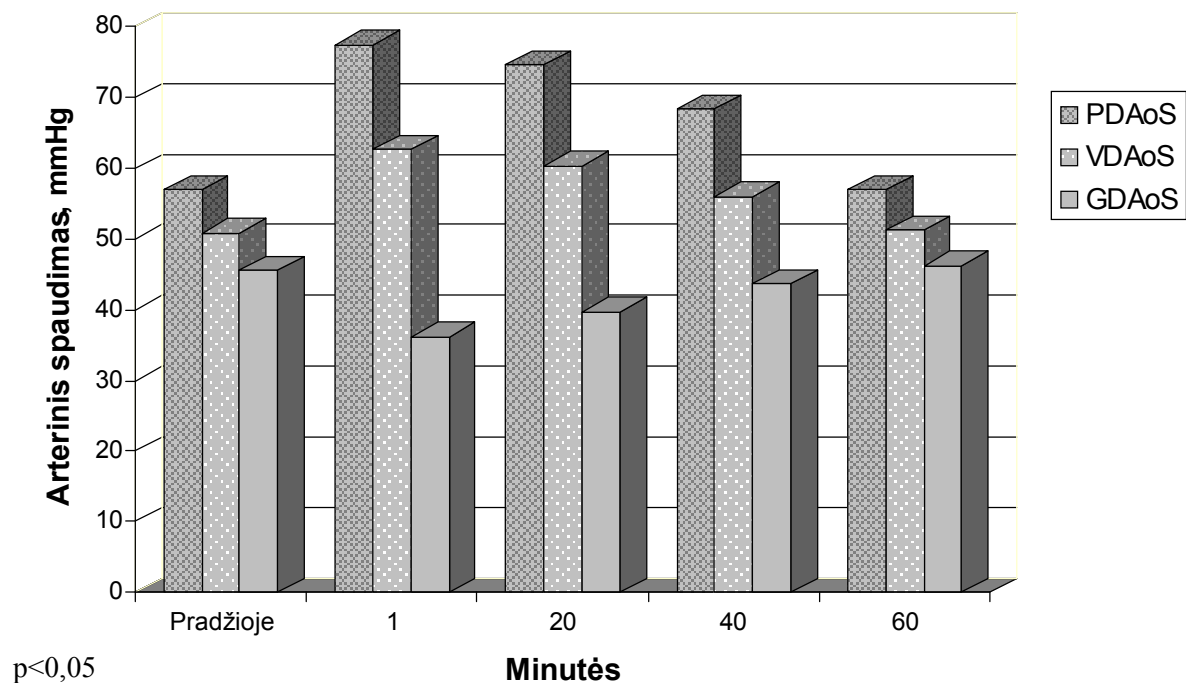
Pirmos serijos antroje (darbo ir poilsio) elektrostimuliacijos grupėje per pirmąsias 30 min. SJ mažėjo tokiu pačiu tempu. Visuose eksperimentuose SJ sumažėjo po 10 min. iki 94±3 proc., po 20 min. – iki 80±3 proc., po 30 min. – iki 71±5 proc., po 100 min. – iki 60±4 proc., po 130–143 min. sumažėjo iki 50 proc. (lyginant su pirmuoju etapu  $p<0,05$ ). Vidutinis testavimo laikas šiam režimui buvo 105±8 min. SJ normalizavosi iki pradinės vertės po 25±6 min. (1 pav.).

Pirmos grupės histologiniuose mėginiuose šviesos mikroskopija plačiojo nugaros raumens audinyje rodo didelę dalį pabrinkusių skaidulų, bazofilų degeneracijos progresą, ribines leukocitų reikšmes ir daug banguotų bei susitraukusių skaidulų. Antros grupės histologiniuose mėginiuose gauta nežymių histologinių pakitimų.

Antros serijos pirmoje grupėje (nepertraukiamos elektrostimuliacijos) per pirmąsias 20 min. ekstraortinė kontrapulsacija pasireiškė patikimai pagerėjusiais hemodinaminiais rodikliais: padidėjo PDAoS nuo 56,93±5,20 iki 74,63±6,21 mmHg ( $p<0,05$ ) ir VDAoS nuo 50,88±5,10 iki 60,33±6,21 ( $p<0,05$ ), sumažėjo GDAoS nuo 45,62±5,75 iki 39,71±4,86 mmHg ( $p<0,05$ ). KI žymiai sumažėjo palyginus su neasistuojamomis vertėmis (nuo 0,98±0,17 iki 1,12±0,12;  $p<0,05$ ) (2 pav.).



**1 pav. Plačiojo nugaros raumens jėgos kitimai taikant elektrostimuliacijos režimus**



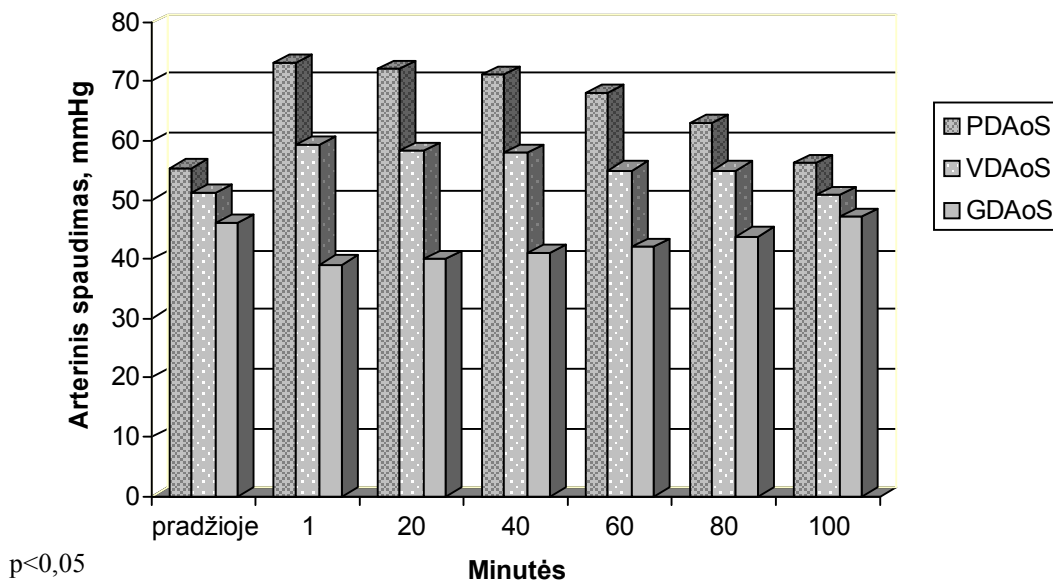
**2 pav. Hemodinaminiai rodikliai po nuolatinės ekstraortinės kontrapulsacijos**

Hemodinaminiai rodikliai kitas 20 min. buvo geresni už nesuderintų susitraukimų, bet blogesni lyginant su pirmomis 20 minučių. Tačiau po 60 min. hemodinaminiai rodikliai sumažėjo, pasiekdami reikšmes, buvusias iki suderinimo.

Antros serijos antroje grupėje torakalinė aortinė kontrapulsacija taip pat pagerino (statistiškai nepatikimai) hemodinaminius parametrus per pirmąsias 20 min., bet visi rodikliai buvo blogesni negu taikant pirmos grupės stimuliavimo režimą: padidėjo PDAoS nuo  $55,43 \pm 4,86$  iki  $72,11 \pm 6,08$  mmHg ir VDAoS nuo

$51,24 \pm 3,34$  iki  $58,22 \pm 2,69$  mmHg; sumažėjo GDAoS nuo  $46,17 \pm 5,03$  iki  $40,01 \pm 4,27$  mmHg. KI padidėjo nuo  $0,95 \pm 0,13$  iki  $1,09 \pm 0,14$ . Po 60-tos minutės hemodinamikos parametrų padidėjimas tapo statistiškai patikimas (3 pav.).

Šioje grupėje atliktame skeleto raumens skilvelio eksperimente taip pat užfiksuotas hemodinaminių parametrų pagerėjimas: padidėjo PDAoS nuo 28 iki 36 mmHg ir VDAoS nuo 24 iki 26 mmHg; sumažėjo GDAoS nuo 20 iki 11 mmHg. KI padidėjo nuo 0,97 iki 1,08.



3 pav. Hemodinaminiai rodikliai po darbo ir poilsio ekstrakortinės kontrapulsacijos

### Rezultatų aptarimas

Pirmos serijos tyrimais nustatėme, kad, taikant darbo ir poilsio elektrostimuliacijos režimą, raumuo buvo stimuliuojamas du kartus ilgesnį laiko tarpą ir SJ normalizuotis iki pradinės reikšmės prireikė tris kartus mažiau laiko negu po nepertraukiamo stimuliavimo. Nenustatyta ir aiškių histologinių raumens pakitimų. Tai rodo, kad darbo ir poilsio režimas leidžia naudoti platųjį nugaros raumenį širdies veiklos pagerinimui bent 30 minučių (kai SJ sumažėjo iki  $80 \pm 3$  proc.) ciklais su trumpomis pertraukomis.

Atliktais ekstrakortinės aortomioplastikos bei skeleto raumens skilvelio tyrimais nustatyta, kad darbo ir poilsio režimo grupėje geresni hemodinaminiai rodikliai išryškėja po 20 min. palyginus su nuolatinės stimuliacijos grupe ir platusis nugaros raumuo atsparus nuovargiui buvo beveik du kartus ilgiau.

Darbo ir poilsio režimas leidžia PNR panaudoti širdies veiklos pagerinimui iš karto po aortomioplastikos ir tęsti ciklo dalies darbą iki 60 minučių (5–60 minučių). Po to, pakartojus darbo ciklą po adekvataus poilsio, raumuo gali būti naudojamas širdies veiklos pagerinimui darbo režimu ilgiau, o poilsio periodai

sutrumpėja.

Tolesniam tiriamajam darbui būtini ilgalaikiai gyvūnų tyrimai siekiant nustatyti darbo ir poilsio elektrostimuliacijos režimo taikymo galimybę ilgesnį laikotarpį po ūminės aortomioplastikos arba skeleto raumens skilvelio suformavimo kartu atliekant histologinius tyrimus. Tik po to, gavus patenkinamus hemodinaminius rezultatus, būtų galima rekomenduoti šį elektrostimuliacijos protokolą pacientams, kuriems taikomas chirurginis gydymas širdies veiklai pagerinti.

### Išvados

1. LD-PACE II elektrostimulatorius yra naudingas skeleto raumenų biologinės energijos generavimui, kai taikomi biologiniai metodai širdies veiklai pagerinti.
2. Ekstraortinė kontrapulsacija, naudojant LD-PACE II, pagerina centrinę hemodinamiką suderintų širdies ciklų metu.
3. Darbo ir poilsio elektrostimuliacijos režimas gali būti saugiai taikomas iškart po tokios širdies procedūros, kartojamas kelis kartus per dieną ir atveria naujas galimybes autologinio raumens panaudojimui.

## The hemodynamic and myostimulation regimens parallels of the extraaortic counterpulsation and skeletal ventricle in the experiment

Arimantas Dumčius<sup>1,2</sup>, Vaidas Vysockas<sup>1,2</sup>, Valeri Chekanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute for Biomedical Research, Kaunas University of Medicine, <sup>2</sup>Heart Center, Kaunas University of Medicine Hospital, Lithuania, <sup>3</sup>Milwaukee Heart Center, Wisconsin University, USA

**Key words:** extraaortic counterpulsation, aortomyoplasty, latissimus dorsi muscle.

**Summary. Objective.** Our investigation was aimed to evaluate the effect of extraaortic counterpulsation to central hemodynamics during the two modes of latissimus dorsi muscle electrostimulation.

**Material and methods.** Two groups of experimental dogs were divided into two subgroups and affected with continuous and work-rest regimens of stimulation. In one group latissimus dorsi muscle was mobilized and left *in situ*. The contraction force was measured before and during experiment, until it decreased till 50%. Recovery time needed to completely restore contraction force was calculated. In the second group latissimus dorsi muscle was stimulated just after aortomyoplasty and skeletal muscle ventricle by using LD PACE II electrostimulator (ventricle – muscle delay 290 ms).

**Results.** By using continuous stimulation in the first group the contraction force decreased till 50% of pre-assist level after  $52 \pm 8$  minutes and returned to baseline after  $84 \pm 16$  minutes of rest. Under the work-rest regimen this decrease lasted  $105 \pm 8$  minutes and returned to baseline after  $25 \pm 6$  minutes ( $p < 0.05$ ). After this regimen light microscopy did not revealed significant changes of muscle tissue. After continuous stimulation increased basophilic degeneration and wavy fibrils were revealed. Thoracic aortic counterpulsation by using continuous stimulation increased hemodynamic parameters from pre-assisted level in 40 minutes. The hemodynamic parameters during work-rest regimen became better after 20 minutes and lasted 100 minutes ( $p < 0.05$ ). When counterpulsation was completed, recovery time to baseline in case of continuous electrostimulation was  $96 \pm 9$  minutes; in case of work-rest electrostimulation, it was only  $43 \pm 6$  minutes.

**Conclusions.** Work-rest regimen using LD PACE II electrostimulator may be used safely immediately post cardiac assist procedure.

Correspondence to A. Dumčius, Clinic of Cardiosurgery, Kaunas University of Medicine Hospital, Eivenių 2, 3007 Kaunas, Lithuania

## Literatūra

1. Acker MA, Anderson WA, Hammond RL, et al. Skeletal muscle ventricles circulation. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 94:163-74.
2. Bridges CR Jr, Woodford EJ, Mora G, Anderson DR, Stephenson LW, Norwood WI. Use skeletal muscle power to augment the pulmonary circulation. Surg Forum 1990;41:267-71.
3. Dumčius A, Bavarskis E, Bytautas A, Chekanov V. Effect of thoracic aortomyoplasty using the new LD-PACE II cardiomyo-stimulator for cardiac bioassist. In: Guldner NW, Klapproth P, Jarvis JC, editors. Cardiac Bioassist. Aachen: Shaker Verlag; 2002. p. 245-51.
4. Dumčius AS, Širvinskas EK, Skučas J, Šalčius KM, Krakovsky AA, Giedraitis SJ, Chekanov VS. Elaboration and first clinical use of a new method of extended myoventriculoplasty with simultaneous implantation of a cardiosynchronized programmable electrostimulator. Cor Vasa 1989; 31(5):394-401.
5. McGovern GJ, Simpson KA. Clinical cardiomyoplasty: Review of ten year Unites States experience. Ann Thorac Surg 1996;1:413-9.
6. Chekanov VS, Mikolaychik V, Reider M, et al. Partial cardiac assistance begun immediately after latissimus dorsi muscle mobilization and cardiomyoplasty. Basic Appl Myol 1998;8(1):27-34.
7. Chachques JC, Rodermercker M, Tolan MJ, et al. Aortomyoplasty counterpulsation: experimental results and early clinical experience. Ann Thorac Surg 1996;61:420-5.
8. Chachques JC, Haab F, Cron C, et al. Long-term effects of dynamic aortomyoplasty. Ann Thorac Surg 1996;61:128-34.
9. Bolotin T, Wolf T, van der Veen F, Shofti R, Loruso R, Shreuder JJ, Uretzky G. Acute descending aortomyoplasty induced coronary blood flow augmentation. Ann Thorac Surg 1999;68:1668-75.
10. Cmolik BL, Thompson DR, Sherwood JT, Geha AS, George DT. Increased coronary artery blood flow with aortomyoplasty in chronic heart failure. Ann Thorac Surg 2001;71:234-84.
11. Chachques JC, Haab F, Cron C, et al. Long-term effects of dynamic aortomyoplasty. Ann Thorac Surg 1994;58:128-34.
12. Dumčius AS, Bavarskis E, Girdauskas E, Bytautas A, Vysockas V, Chekanov VS. The hemodynamic effect of the extraaortic counterpulsation and skeletal muscle ventricle in the experiment. Medicina (Kaunas) 2001;37(11):1217-20.
13. Chekanov VS, Chachques JC, Brum F, Arzuaga J, Arzuaga P, Krum DP, et al. LD-PACE II: A new cardiomyostimulator for cardiac bioassist. ASAIO J 2001;47:50-5.
14. Dumčius AS, Bavarskis E, Chekanov VS, Vysockas V. Testing of the latissimus dorsi muscle stimulation regimens in the experimental model of thoracic aortomyoplasty. Medicina (Kaunas) 2002;38(2):226-9.
15. Dumčius A, Bavarskis E, Bytautas A, Chekanov V. Hemodynamic results of acute thoracic aortomyoplasty in a canine model: comparison of stimulation regimens. ASAIO J 2003; 49(4):486-91.

*Straipsnis gautas 2003 09 06, priimtas 2003 11 05*

*Received 6 September 2003, accepted 5 November 2003*