



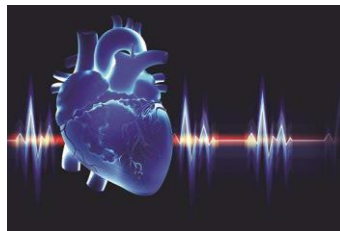
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Ανάνηψη μυοκαρδίου: Είναι εφικτή;»

υπό

Νικόλαου Α. Χρυσάκη

Ειδικευόμενου Καρδιολογίας ΠΓΝ Λάρισας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

Λάρισα, Ιανουάριος 2022

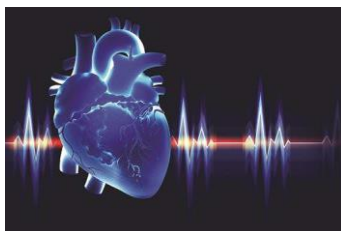


**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Myocardial Recovery: Is it feasible?

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

ΧΡΥΣΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

*Τρυποσκιάδης Φίλιππος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. *Τρυποσκιάδης Φίλιππος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),*
2. *Τσαρούχας Κωνσταντίνος, Επιμελητής Α΄ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Λάρισας*
3. *Ξανθόπουλος Ανδρέας, Επιμελητής Β΄ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Λάρισας*

Αναπληρωματικό μέλος:

*Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: “Myocardial recovery: Is it feasible?”

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία αναλύεται μέσω της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας η εφικτότητα της ανάνηψης του μυοκαρδίου. Αρχικά αναλύονται τα φαινόμενα της αναδιαμόρφωσης και της ανάστροφης αναδιαμόρφωσης τα οποία προσεγγίζονται μέσω της φυσικής των ελαστικών σωμάτων και προσδιορίζονται οι όροι της μυοκαρδιακής ύφεσης και μυοκαρδιακής ανάνηψης. Συνεχίζοντας ανασκοπούνται πιθανοί βιοχημικοί, μοριακοί και απεικονιστικοί δείκτες μυοκαρδιακής ανάνηψης καταλήγοντας στο συμπέρασμα για έμμεση δυνατότητα προσέγγισης της μόνο σε συνδυασμό κλινική με συσχέτιση. Έπειτα η εργασία εστιάζει στις θεραπευτικές τεχνικές οι οποίες δύνανται να ευοδώσουν την ανάνηψη του μυοκαρδίου. Οι συσκευές LVAD αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην επαγωγή της ανάνηψης της καρδιάς. Αναλύονται διεξοδικά οι τροποποιήσεις που επιφέρουν στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συντελούνται στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, στους κυτταρικούς πληθυσμούς και στα δομικά τους στοιχεία, στους β-υποδοχείς, την ενεργειακή λειτουργία του κυττάρου, στο γονιδίωμα και σε βιολογικές διαδικασίες όπως η απόπτωση. Παράλληλα παρατίθεται ο προβληματισμός για την επαγωγή της ατροφίας και της ίνωσης με την παρατεταμένη χρήση των LVAD και εξηγείται πλήρως το μοριακό παθοφυσιολογικό μονοπάτι της παραπάνω διαδικασίας. Λόγω των παραπάνω περιγράφεται και η προσπάθεια απογαλακτισμού των ασθενών που ακολούθησε οι οποίοι εμφάνισαν καρδιακή ανάνηψη από τις συσκευές αυτές. Παρατίθενται οι κυριότερες μελέτες, τα σημαντικότερα δεδομένα των ασθενών που μελετήθηκαν και τα συμπεράσματα αυτών ενώ περιγράφονται και οι επικρατέστερες διαγνωστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για την επιλογή των ασθενών που ωφελήθηκαν από το LVAD. Με βάση τα παραπάνω στην συγκεκριμένη εργασία παρουσιάζονται συμπερασματικά τα χαρακτηριστικά των ασθενών που θα ωφεληθούν από τις LVAD και εξηγείται η ετερογένεια που παρουσιάζουν οι μελέτες στα αποτελέσματά τους. Ακόμη ως δεύτερη θεραπεία εστιάζεται η χρήση των CRT και τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα που προκύπτουν όπως και από την ίδια τη θεραπεία των αρρυθμιών. Τέλος η συγκεκριμένη εργασία καταλήγει στο συμπέρασμα της επαλήθευσης της μυοκαρδιακής ανάνηψης ως φαινόμενο, του φάσματος που τη διέπει, την ανάγκη σχεδιασμού νέων αλγορίθμων διαλογής κατάλληλων ασθενών που δύνανται να ωφεληθούν και τις νέες προκλήσεις που θα επιφέρει στο μέλλον.

Λέξεις - κλειδιά: Αναδιαμόρφωση, ανάνηψη, δείκτες, CRT, LVAD

Abstract

In this work, the feasibility of myocardial recovery is analyzed through a literature review. First, the phenomena of remodeling and reverse remodeling are analyzed, which are approached through the physics of elastic bodies, and the terms of myocardial depression and myocardial recovery are defined. Continuing, potential biochemical, molecular and imaging markers of myocardial recovery are reviewed, reaching the conclusion of an indirect possibility of approaching it only in combination with clinical correlation. Then the work focuses on the therapeutic techniques that can facilitate the recovery of the myocardium. LVAD devices are the cornerstone of cardiac recovery induction. The modifications that bring about the pathophysiological mechanisms that take place in the extracellular matrix, in the cell populations and their structural elements, in β -receptors, in the energy function of the cell, in the genome and in biological processes such as apoptosis are thoroughly analyzed. At the same time, the concern about the induction of atrophy and fibrosis with the prolonged use of LVADs is listed and the molecular pathophysiological pathway of the above process is fully explained. Due to the above, the attempt to wean the patients that followed who experienced cardiac recovery from these devices is also described. The main studies, the most important data of the patients studied and their conclusions are listed, while the main diagnostic tests used to select the patients who benefited from LVAD are also described. Based on the above, in this paper, the characteristics of the patients who will benefit from LVAD are presented in conclusion and the heterogeneity of the studies in their results is explained. Even as a second treatment, the use of CRT is focused on and the encouraging results that arise from the treatment of arrhythmias themselves. Finally, this work concludes the verification of myocardial recovery as a phenomenon, the spectrum that governs it, the need to design new algorithms to screen suitable patients who may benefit, and the new challenges it will bring in the future.

Key words: Remodeling, Recovery, Markers, CRT, LVAD

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη.....	
Abstract.....	
Εισαγωγή.....	1
Βιοδείκτες.....	4
1. Θεραπεία με LVAD.....	7
1.1 Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία	7
1.2 Μεταβολές Πρωτεϊνών.....	9
1.3 Απόπτωση.....	9
1.4 Σαρκοπλασματικό δίκτυο.....	10
1.5 Β-Υποδοχείς.....	14
1.6 Ενέργεια.....	15
1.7 Γονιδίωμα.....	19
1.8 Παρενέργειες.....	22
1.9 Απογαλακτισμός από LVAD- Μελέτες- Επιλογή ασθενών.....	24
2. Θεραπεία αρρυθμιών και χρήση CRT.....	28
Γενικό συμπέρασμα.....	29
Βιβλιογραφία.....	30

Εισαγωγή

Η καρδιά εμφανίζει αλλαγές στην δομή και την μορφολογία της. Αυτό συμβαίνει είτε ως μια φυσιολογική απάντηση του οργανισμού όταν υπόκειται σε ένα φυσιολογικό ερέθισμα (σωματική ανάπτυξη, άσκηση κ.α.) ή ως παθολογική απάντηση σε επιβλαπτικούς παράγοντες που προκαλούν υπερφόρτιση όγκου, πίεσης ή άμεση κυτταρική βλάβη σε συνδυασμό με την επακόλουθη υπέρμετρη ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και του συμπαθητικού συστήματος.

Σε αρκετές περιπτώσεις είτε μετά την ύφεση των προαναφερθέντων επιβλαβών παραγόντων ή την εφαρμογή κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης παρατηρείται αναστροφή τόσο των μακροσκοπικών ανατομικών ανωμαλιών όσο και τις επαναφοράς των κυτταρικών δομών και λειτουργιών με τάση για επαναφορά στο πρότυπο της φυσιολογικής καρδιάς. Με αυτό τον τρόπο η καρδιά επιτυγχάνει να βελτιώνει την καρδιακή της απόδοση ως και σε επίπεδα λειτουργίας προ της βλάβης παρά των αιμοδυναμικών διαταραχών που μπορεί να συνεχίζει να υφίσταται. Το φαινόμενο αυτό ονομάστηκε ανάστροφη αναδιαμόρφωση (reverse remodeling).

Με αφορμή τα παραπάνω δεδομένα οι ερευνητές δημιούργησαν έναν όρο τον οποίο ονόμασαν μυοκαρδιακή ανάνηψη (myocardial recovery). Σύμφωνα με τον ορισμό αυτού ως μυοκαρδιακή ανάνηψη ορίζεται η μορφολογική και λειτουργική ανάκαμψη της καρδιάς είτε αυτόματα είτε μετά από μια ή περισσότερες παρεμβάσεις πληρώνοντας παράλληλα τα εξής κριτήρια: 1) Απουσία υποτροπής συμβαμάτων καρδιακής ανεπάρκειας 2) Ελευθερία από μελλοντικά συμβάματα καρδιακής ανεπάρκειας.(1)

Στην διεθνή βιβλιογραφία μελετήθηκε έντονα το συγκεκριμένο φαινόμενο με το ερώτημα κατά πόσο η ανάστροφη αναδιαμόρφωση ταυτίζεται με την έννοια της μυοκαρδιακής ανάνηψης. Στην πρώτη ο καρδιακός ιστός ανακάμπτει μορφολογικά και λειτουργικά χωρίς όμως να εξασφαλίζονται τα 2 παραπάνω κριτήρια της δεύτερης. Έτσι προκύπτει ότι οι δυο έννοιες δεν είναι ταυτόσημες καθώς η ανάστροφη αναδιαμόρφωση αποτελεί αναγκαία συνθήκη για την επίτευξη της μυοκαρδιακής ανάνηψης όχι όμως ικανή χωρίς την εκπλήρωση των δυο προαναφερθέντων κριτηρίων. Συνεπώς η μυοκαρδιακή ανάνηψη της καρδιάς προαπαιτεί μακροσκοπική και μακροσκοπική μορφολογική και λειτουργική αποκατάσταση του μυοκαρδίου σε βαθμό όμως που να επιφέρει πλέον την παροντική και μελλοντική ελευθερία του ασθενούς από την καρδιακή ανεπάρκεια και των επιπλοκών αυτής

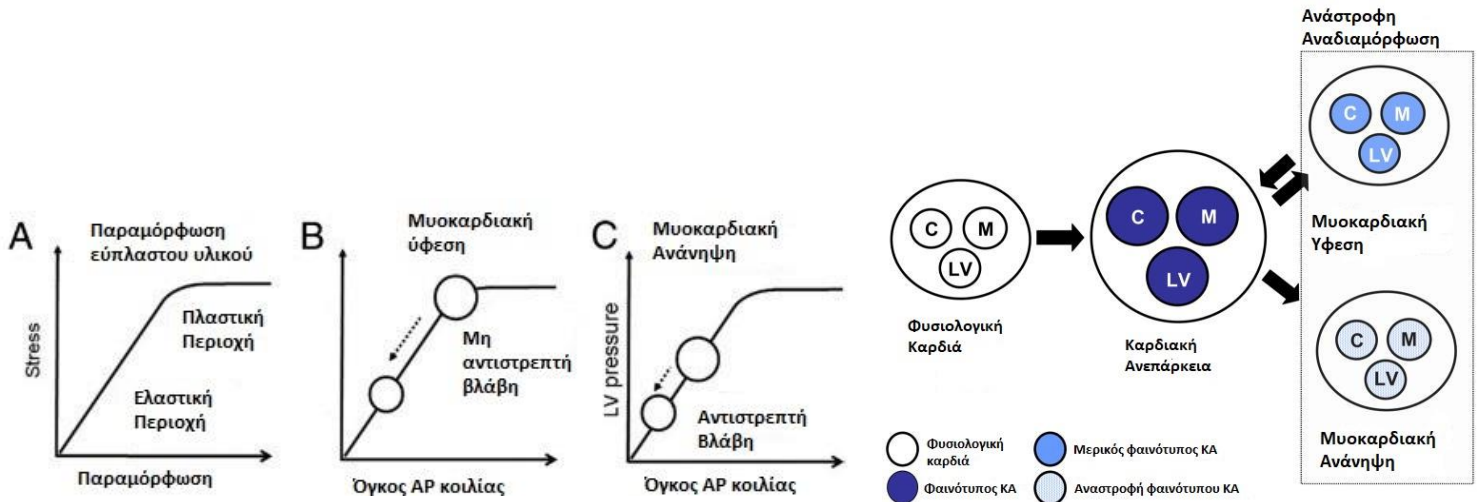
Στη συγκεκριμένη εργασία μέσω της συστηματικής ανασκόπησης της διεθνούς βιβλιογραφίας μελετάται η εφικτότητα της μυοκαρδιακής ανάνηψης, οι μηχανισμοί που συντελούν στην επίτευξη αυτής, πιθανοί μοριακοί δείκτες αναγνώρισης της, οι παρεμβάσεις που είναι ικανές να επιφέρουν το παραπάνω αποτέλεσμα με βάση την τροποποίηση συγκεκριμένων παθοφυσιολογικών μηχανισμών και τέλος η αναγνώριση συγκεκριμένων χαρακτηριστικών των ασθενών που δύναται να εμφανίσουν μυοκαρδιακή ανάνηψη και τα κριτήρια ανίχνευσης αυτών.(1, 2)

Η αναδιαμόρφωση της καρδιάς προκαλεί αλλαγές τόσο μακροσκοπικά που αφορούν την μάζα και την γεωμετρία της όσο και σε μικροσκοπικό επίπεδο όπου αφορούν δυο παράγοντες. Ο πρώτος αποτελεί το καρδιομυοκύτταρο στο οποίο συντελούνται οι εξής αλλαγές: 1) Κυτταρική υπερτροφία με τροποποίηση της δομής, σύστασης και ιστοφυσιολογίας των μυοϊνιδίων καθώς και τη μεταβολή της στοίχισης αυτών στο χώρο (εν σειρά, παραλλήλω) 2) Αναδιαμόρφωση των πρωτεϊνικών δομών σύζευξης και επικοινωνίας μεταξύ αυτών 3) μεταβολές της φυσιολογίας των κυτταρικών ομάδων σε επίπεδο μεταβολισμού, σηματοδότησης, απόπτωσης καθώς και την επίδραση του νευροορμονικού άξονα στις παραπάνω 4) την τροποποίηση του γονιδιώματος σε όλα τα επίπεδα γονιδιακής έκφρασης. Τον δεύτερο αποτελεί η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία με τις μεταβολές που λαμβάνουν χώρα στην δομή, σύσταση και ποσότητα αυτής.

Έχουν προταθεί αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί για την επίτευξη της ανάστροφης αναδιαμόρφωσης. Ο επικρατέστερος που προσεγγίζει την φυσιολογία του φαινομένου αυτού σχετίζεται με την ικανότητα παραμόρφωσης των μυοκαρδιακών ινών. Από την μηχανική γνωρίζουμε ότι σε ένα υλικό κατά την άσκηση αυξανόμενης τάσης σε αυτό μπορεί να αυξηθεί το μήκος του έως ένα συγκεκριμένο σημείο όπου εφόσον διακοπεί η ασκούμενη τάση δύναται να επανέλθει στην αρχική του κατάσταση χωρίς να επηρεαστεί η δομή του (ελαστική παραμόρφωση). Από το σημείο αυτό και έπειτα το υλικό θα επανέρχεται μερικώς στην αρχική του κατάσταση καθώς δημιουργούνται μόνιμες δομικές αλλαγές στην δομή του (πλαστική παραμόρφωση). Όμοια συμπεριφορά παρουσιάζει και ο μυοκαρδιακός ιστός. Κατά την άσκηση τάσης στο μυοκαρδιακό τοίχωμα είτε λόγω αυξημένου όγκου ή πίεσης οι βλάβες που θα υποστεί μπορεί να είναι είτε μόνιμες είτε αναστρέψιμες ολικά ή μερικά. Στη δεύτερη περίπτωση μετά την απομάκρυνση του βλαπτικού παράγοντα η καρδιά τείνει σταδιακά να επαναφέρει την γεωμετρία της και το πάχος της σε κάποιο βαθμό ανάλογα με το είδος και τη βαρύτητα της βλάβης, τη χρονική διάρκεια που την υπέστη και την επίδραση επιπρόσθετων παραγόντων όπως ο βαθμός ενεργοποίηση του νευροορμονικού άξονα.

Συνεπώς η ανάστροφη αναδιαμόρφωση σχετίζεται άμεσα με την έκταση των βλαβών που υφίσταται το μυοκάρδιο σε μικροσκοπικό επίπεδο από την επίδραση της πλαστικής παραμόρφωσης που υπέστη. Οι τρεις παράγοντες που θα καθορίσουν την εξέλιξη της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου είναι 1) Η μακροσκοπική γεωμετρία της καρδιάς καθώς η δομή των κοιλοτήτων αυτής επηρεάζει άμεσα την αιμοδυναμική λειτουργία της 2) το καρδιομυοκύτταρο και 3) η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Ανάλογα τον βαθμό της βλάβης και τις δυσλειτουργίες που θα εμφανίζουν οι παραπάνω θα καθοριστεί και ο βαθμός της ανάστροφης αναδιαμόρφωσης της καρδιάς. Με τη σειρά του το κλινικό αντίκτυπο που θα επιφέρει ο βαθμός της αναδιαμόρφωσης και συγκεκριμένα η απουσία υποτροφίας της καρδιακής ανεπάρκειας λόγω της βελτίωσης της δομής και λειτουργίας του μυοκαρδιακού ιστού και δεύτερον της ελευθερίας από μελλοντικά συμβάματα καρδιακής ανεπάρκειας λόγω των υπολειμματικών βλαβών που θα παραμείνουν στους ιστούς θα καθορίσει και το κλινικό αποτέλεσμα. Οι δυο πιθανές εκβάσεις είναι η μυοκαρδιακή ύφεση (Myocardial Remission) όπου έχουμε ανάστροφη αναδιαμόρφωση χωρίς να πληρούνται τα παραπάνω δυο κριτήρια και η μυοκαρδιακή ανάνηψη (Myocardial Recovery) (

Εικόνα 1) όπου εκτός της μακροσκοπικής επαναφοράς του μυοκαρδίου παρουσιάζεται και το ανάλογο κλινικό όφελος στον πάσχοντα όπως αυτό έχει οριστεί.(1)



Εικόνα 1. Ένα υλικό κατά την άσκηση αυξανόμενης τάσης σε αυτό μπορεί να αυξήσει το μήκος του έως ένα συγκεκριμένο σημείο και όταν διακοπεί η ασκούμενη τάση δύναται να επανέλθει στην αρχική του κατάσταση χωρίς να επηρεαστεί η δομή του (ελαστική παραμόρφωση). Από το σημείο αυτό και έπειτα το υλικό θα επανέρχεται μερικώς στην αρχική του κατάσταση καθώς δημιουργούνται μόνιμες δομικές αλλαγές στην δομή του (πλαστική παραμόρφωση). Όμοια συμπεριφορά παρουσιάζει και ο μυοκαρδιακός ιστός. Κατά την άσκηση τάσης στο μυοκαρδιακό τοίχωμα οι βλάβες που θα υποστεί μπορεί να είναι είτε μόνιμες είτε αναστρέψιμες ολικά ή μερικά αναλόγως τη βλάβη και την χρονική διάρκεια αυτής. Οι τρεις παράγοντες που θα καθορίσουν την εξέλιξη της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου είναι 1) Η μακροσκοπική γεωμετρία της 2) το καρδιομυοκύτταρο και 3) η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Το κλινικό αντίκτυπο που θα επιφέρει ο βαθμός της αναδιαμόρφωσης αφορά δυο πιθανές εκβάσεις τη μυοκαρδιακή ύφεση (Myocardial Remission) και τη μυοκαρδιακή ανάνηψη (Myocardial Recovery)

Βιοδείκτες

Η επιστημονική κοινότητα έχει επιδοθεί σε μεγάλη προσπάθεια για τον καθορισμό διαφόρων δεικτών όπως βιοδείκτες, μοριακές, απεικονιστικές τεχνικές κ.α. για τον εντοπισμό της αναστροφής αναδιαμόρφωσης και κατά επέκταση της μυοκαρδιακής ανάνηψης με σκοπό την γρήγορη και σε πρώιμο στάδιο ανταποκρινόμενων σε πιθανές θεραπείες. Στην συγκεκριμένη εργασία ανασκοπούνται οι πιθανοί δείκτες που έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία και οι δυνατότητες που παρέχουν σε κλινικό και ερευνητικό πεδίο.

1. Βιοχημικοί

• Νατριουρητικά πεπτίδια (BNP, NT-pro BNP)

Από τη μελέτη PROTECT (ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure) παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση των νατριουρητικών πεπτιδίων με LVEDV, LVESV, RVSP και αναστροφή με LVEF, E/e' και λειτουργία ΔΕ κοιλίας(3). Επίσης από μελέτη σε ασθενείς με καρδιομυοπάθεια της κύησης παρατηρήθηκε ότι όταν NT-proBNP ≥ 900 pg/ml υπάρχει μικρότερη πιθανότητα ανάκαμψης του κλάσματος εξωθήσεως και του LVEDV(4). Τέλος όσον αφορά την ισχαιμική νόσο τα αυξημένα επίπεδα αυτού σε ασθενείς NSTEMI σχετίστηκαν με βελτίωση λειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε διάστημα 8 μηνών(5) και τα μειωμένα επίπεδα αυτού με βελτιωμένη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας σε ασθενείς με STEMI.(6) Συνεπώς τα νατριουρητικά πεπτίδια δεν προβλέπουν άμεσα την μυοκαρδιακή ανάνηψη αλλά σχετίζονται με μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές ως απάντηση σε θεραπείες υποδεικνύοντας έμμεσα την πιθανότητα αναστροφής αναδιαμόρφωσης.

• Τροπονίνη

Σε υπομελέτη της Protect οι αυξημένες τιμές τροπονίνης σχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα αναδιαμόρφωσης της ΑΡ κοιλίας σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Παράλληλα από την μελέτη PREDICTS οι αυξημένες τιμές της σε HFrEF μετά από οξύ στεφανιαίο σύμβαμα αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα συστολικής δυσλειτουργίας(3) ενώ οι τα μειωμένα επίπεδα της σε ασθενείς με STEMI σχετίζονται με βελτιωμένη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας.(6) Από τα παραπάνω προκύπτει επίσης ότι δεν αποτελεί άμεσο δείκτη μυοκαρδιακής ανάνηψης αλλά δείκτη παραμονής ισχαιμικής βλάβης και έμμεσα μειωμένης πιθανότητας αναστροφής αναδιαμόρφωσης.

• sST2

Αποτελεί έναν διαμεμβρανικό υποδοχέα σε καρδιομυοκύτταρα, ινοβλάστες και ενδοθηλιακά κύτταρα όπου παράγεται σε αυξημένο μυοκαρδιακό stress και δεσμεύει την IL-33 διαδραματίζοντας σοβαρό ρόλο στην ίνωση και γενικότερα στην πορεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Από μελέτες τα αυξημένα επίπεδα του σχετίστηκαν με αυξημένες διαστάσεις και όγκους της αριστερής κοιλίας, μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως και χειρότερη λειτουργία

της δεξιάς κοιλίας. Αντίθετα επίπεδα $< 35 \text{ ng/mL}$ σχετίστηκαν με ανάστροφη αναδιαμόρφωση.

- IL-8

Από μελέτες σε ασθενείς με STEMI, διενέργεια αγγειοπλαστικής και νοσηλευόμενοι λόγω εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας ως επιπλοκή αναδείχθηκε μειωμένη πιθανότητα βελτίωσης τη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας όταν παρατηρούνταν αυξημένα επίπεδα IL-8 στον ορό του αίματος.(7)

2. Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Από το ΗΚΓ μπορούμε να εξάγουμε έμμεσα συμπεράσματα για τη δυνατότητα βελτίωσης της μυοκαρδιακής λειτουργίας. Η επίμονη ανάσπαση του διαστήματος ST μετά από επιτυχή διάνοιξη του αυλού σε ασθενείς με STEMI θεωρείται ως ένδειξη κακής μικροαγγειακής κυκλοφορίας και αρνητικός προγνωστικός δείκτης για αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως στο 3μηνο(8). Επίσης οι διαταραχές επαναπόλωσης μπορούν να προσθέσουν επιπλέον πληροφορίες. Σε μελέτη σε ασθενείς με μη ισχαιμική καρδιοπάθεια με κλάσμα εξωθήσεως $< 40\%$ και πρώτη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια οι οποίοι βελτίωσαν το κλάσμα εξωθήσεως τους παρατηρήθηκε μικρότερη γωνία μεταξύ των QRS-T συμπλεγμάτων, μικρότερο διάστημα QTc, και λιγότερο αρνητική κατανομή της περιοχής του διαστήματος JT. Επιπρόσθετα το πρώτο σχετίστηκε με την επίμηκες και την περιμετρική παραμόρφωση του μυοκαρδίου και το τρίτο με αυξημένο κλάσμα εξωθήσεως, μειωμένες διαστάσεις αριστερής κοιλίας και με την επίμηκες παραμόρφωση(9).

3. Απεικονιστικές τεχνικές

Από τις υπάρχουσες απεικονιστικές τεχνικές από τη συγκεκριμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτει ότι 1) το FFR δύναται να εντοπίσει βιώσιμο μυοκάρδιο μετά από έμφραγμα το οποίο έχει αυξημένες πιθανότητες να ανανήψει μετά από αγγειοπλαστική(10) 2) το μη επεμβατικό CFR σε λιγότερο από 24 ώρες από έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για ανάνηψη της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας(11) 3) το IMR σε ασθενείς με STEMI θρομβολυθέν με επακόλουθη αγγειοπλαστική σχετίστηκε με την ανάνηψη της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.(12)

4. Μοριακές τεχνικές

•MicroRNA

Τα microRNA αποτελούν μικρά νουκλεοτιδικά μόρια μονής αλυσίδας τα οποία ρυθμίζουν την αναστολή του mRNA και κατ'επέκταση την ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Από μελέτες τα πιο σημαντικά από αυτά είναι τα εξής:

- miR 23a ,195, 21,24,125b,195,199a: Σχετίστηκαν με μυοκαρδιακή ανάνηψη μετά από υποστήριξη ασθενών με LVAD
- miR-26b-5p, miR-145-5p, miR-92a-3p, miR-30e-5p, and miR29a-3p: Βρέθηκαν αυξημένα στους ασθενείς με τοποθέτηση CRT οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία
- miR-30d: αυξήθηκε στους ανταποκρινόμενους στην τοποθέτηση CRT (ισχυρή συσχέτιση) και σχετίστηκε επίσης με βελτίωση του κλάσματος εξωθήσεως. (13)

•Άλλοι δείκτες

- IGF-I mRNA: Από μελέτες παρατηρήθηκε αυξημένο σε ασθενείς όπου έλαβαν LVAD με φαρμακευτικό πρωτόκολλο του Harefield και εμφάνισαν μυοκαρδιακή ανάνηψη(14)
- Fas και TNFR1: Τα δυο αυτά μόρια μελετήθηκαν στην μελέτη IMAC και οι αυξημένες τους τιμές σχετίστηκαν αρνητικά με την βελτίωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας σε καρδιομυοπάθειες πρόσφατης ενάρξεως πιθανώς αντικατοπτρίζοντας αυξημένη αποπτωτική διαδικασία.(15)

Από τα παραπάνω δεδομένα προκύπτει ότι δεν υπάρχει έως σήμερα μοριακός, απεικονιστικός ή βιοχημικός δείκτης ικανός να προβλέψει αυτούσια την μυοκαρδιακή ανάνηψη. Η χρήση τους έγκειται περισσότερο (αναλόγως την καρδιακή πάθηση) στην αναγνώριση του μυοκαρδίου το οποίο εμφανίζει βελτίωση της λειτουργικότητας του που είναι ουσιαστικά έμμεσο στοιχείο ανάστροφης αναδιαμόρφωσης. Συνεπώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βοηθητικά στοιχεία διαλογής ασθενών οι οποίοι με την κατάλληλη κλινική συνεκτίμηση θα εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα μυοκαρδιακής ανάνηψης.

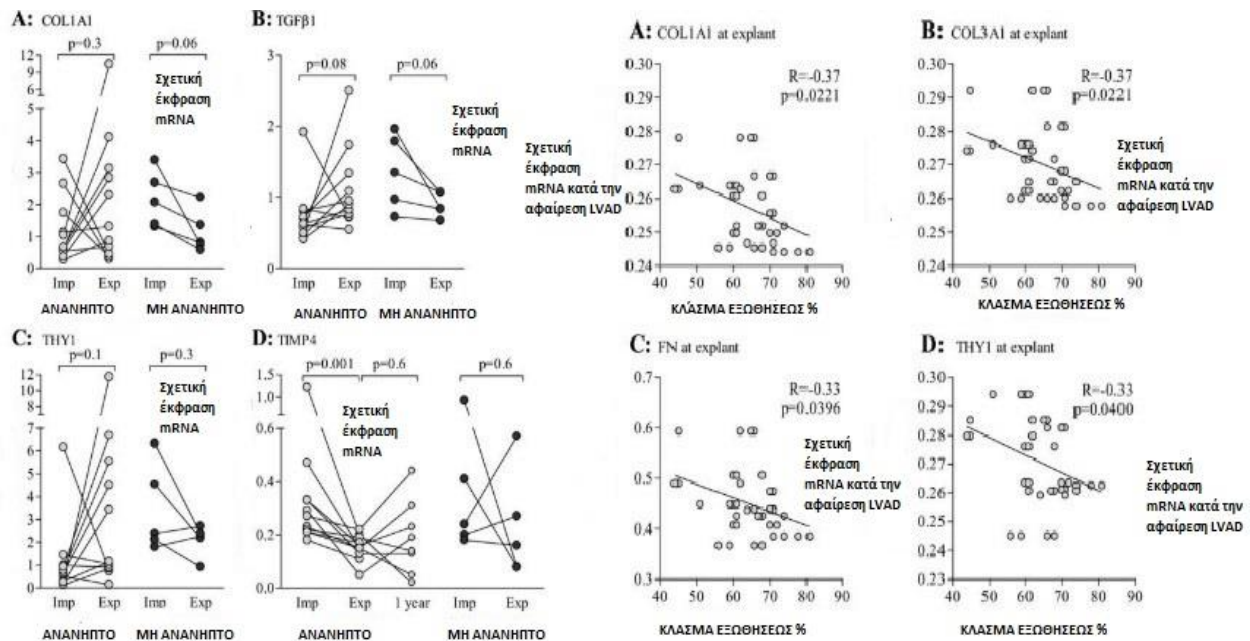
Θεραπεία με LVAD

Η χρήση των LVAD για την αποφόρτιση της αριστερής κοιλίας αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία της προχωρημένης καρδιακής ανεπάρκειας. Ιστορικά τη δεκαετία του 1990 εγκρίθηκε από τον FDA η τοποθέτηση αυτών σε ασθενείς για τη σταθεροποίηση τους έως ότου βρεθεί συμβατό μόσχευμα για μεταμόσχευση. Μετά από παρατηρήσεις στις οποίες η συσκευή ήταν καλά ανεκτή στους ασθενείς η χρήση της επεκτάθηκε και ως μέτρο παρηγορητικής θεραπείας. Επιπρόσθετα από μελέτη παρατήρησης ασθενών με καρδιογενές shock σε έδαφος διατατικής καρδιομυοπάθειας προέκυψε καρδιακή ανάνηψη σε ορισμένους εξ αυτών με δυνατότητα απογαλακτισμού από τη συσκευή.(16) Στη συνέχεια το 2001 δημοσιεύτηκε η μελέτη REMATCH στην οποία συγκρίθηκε η φαρμακευτική θεραπεία με την επιπρόσθετη χρήση LVAD. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν αύξηση της επιβίωσης στον 1^ο χρόνο, βελτίωση της ποιότητας ζωής και της λειτουργικής κατάταξης NYHA στη δεύτερη ομάδα.(17) Έκτοτε διεξάγεται εντατική έρευνα διεθνώς για την δυνατότητα μυοκαρδιακής ανάνηψης μέσω αυτής της τεχνικής. Παρακάτω αναλύονται πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί οι οποίοι τροποποιούνται μετά από τεχνητή αποφόρτιση της αριστερής κοιλίας.

Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία

Στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας προκαλώντας ίνωση και ανώμαλη αποικοδόμηση των στοιχείων της. Συνέπεια αυτού η δυσλειτουργία πολλών κυτταρικών λειτουργιών συμβάλλοντας στην διαταραχή της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας. Με την χρήση LVAD έχουν παρατηρηθεί μεταβολές τόσο στη σύσταση της θεμέλιας ουσίας όσο και στην έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με αυτή. Σχετική μελέτη διενεργήθηκε στο νοσοκομείο Harefield όπου επιλέχθηκαν ασθενείς με διατατική καρδιοπάθεια μη ισχαιμικής αιτιολογίας στους οποίους τοποθετήθηκε LVAD λόγω επιδείνωσης καρδιακής λειτουργίας και συγκεκριμένο φαρμακευτικό πρωτόκολλο. Στη συνέχεια ελήφθησαν ιστοτεμάχια κοιλίας πριν την εμφύτευση της LVAD, κατά την αφαίρεση από τους ασθενείς που διαπιστώθηκε ανάνηψη όπως και σε ένα χρόνο μετά από την αφαίρεση της συσκευής. Ακολούθησε ανάλυση μιας σειράς γονιδίων και πρωτεϊνών που διαδραματίζουν κομβικό ρόλο στη ίνωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Συγκρίνοντας του ασθενείς που ανένηψαν σε σύγκριση με αυτούς που δεν ανένηψαν προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα: 1) Οι προ-ινωτικοί δείκτες COL1A1, TGF-β1, THY1 ήταν αυξημένοι πριν την εμφύτευση LVAD στους ασθενείς που δεν ανένηψαν σε σύγκριση με αυτούς που ανένηψαν 2) μεταξύ των δυο ομάδων δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα έκφρασης των γονιδίων μετά τη θεραπεία 3) τα προ-ινωτικά γονίδια COL1A1, COL3A1, FN και THY1 είχαν αρνητική συσχέτιση με το κλάσμα εξώθησης στους ασθενείς που ανένηψαν 4) Κατά την ανάλυση της έκφρασης του κάθε γονιδίου ξεχωριστά παρατηρήθηκε μείωση της έκφρασης του γονιδίου TIMP4 στους ασθενείς που εμφάνισαν ανάνηψη ενώ στα υπόλοιπα υπήρχε ξεχωριστό μοτίβο αυξομείωσης για κάθε ασθενή (Εικόνα 2). (18) Επίσης έχει παρατηρηθεί η μείωση της πρωτεΐνης περιοριστίνης μετά την τοποθέτηση LVAD η οποία ανιχνεύεται σε αυξημένα επίπεδα στην καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπρόσθετα υπάρχουν ενδείξεις σε άλλες μελέτες για αύξηση της

ποσότητας και της λειτουργικότητας των μεταλλοπρωτεασών (MMPs) στην καρδιακή ανεπάρκεια (19) που οδηγεί στην αποικοδόμηση της θεμέλιας ουσίας σε αυξημένο βαθμό και την εναπόθεση κολλαγόνου που σχετίζεται με ίνωση με τελικό αποτέλεσμα την διάταση και δυσλειτουργία της καρδιάς. Μετά τη χρήση LVAD παρατηρήθηκε μείωση των MMP-1, MMP-9, αύξηση των αναστολέων των μεταλλοπρωτεασών TIMP-2, TIMP-4 ενώ ο λόγος του αμετουσίωτου κολλαγόνου προς το ολικό αυξήθηκε με τον τελευταίο να αποτελεί ένδειξη επιδιόρθωσης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. (20) (21) Συνεπώς η χρήση LVAD δύναται να ευοδώνει την αποκατάσταση της φυσιολογικής δομής της θεμέλιας ουσίας στοιχείου απαραίτητου για την ομοιοστασία των καρδιομυοκυττάρων. Τέλος η ανάλυση των δεικτών COL1A1, TGF- β 1, THY1 και των γονιδίων COL1A1, COL3A1, FN και THY1 θα μπορούσαν μελλοντικά να αποτελούν δείκτες ανάνηψης και να καθοδηγούν τη λήψη αποφάσεων για την αφαίρεση συσκευών μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας.



Εικόνα 2. Αριστερά άνω παρατηρείται η μεταβολές των mRNAs των COL1A1, TGFβ1 στα οποία δεν παρατηρείται στατιστική διαφορά πριν και μετά την αφαίρεση του LVAD και αριστερά κάτω οι μεταβολές των mRNAs των THY1 και TIMP4 όπου υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που ανένηψαν και αυτών που όχι. Δεξιά άνω και κάτω η έκφραση των mRNAs των COL1A1, COL3A1, FN and THY1 μετά την αφαίρεση LVAD συσχετίστηκε αρνητικά με το κλάσμα εξωθήσεως

Μεταβολές Πρωτεϊνών

Εκτός των πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας έχει παρατηρηθεί και ένα άλλο πλήθος δομικών και λειτουργικών πρωτεϊνών των οποίων η ποσότητα και η λειτουργικότητα τους μεταβάλλεται μετά την τοποθέτηση LVAD. Παράδειγμα αποτελεί η κρεατινική κινάσης η οποία έχει συσχετιστεί με τις ενεργειακές τροποποιήσεις που υφίσταται η καρδιά στην καρδιακή ανεπάρκεια. Βιοχημικά οι υπομονάδες της CK μπορεί να αποτελούνται από 3 ισομορφές την CK-b, CK-M, CK-Mt. Η πρώτη εντοπίζεται κυρίως σε εμβρυικό καρδιακό ιστό και σε ελάχιστη ποσότητα στον ενήλικο ενώ η τρίτη στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη. Στην καρδιακή ανεπάρκεια σε μελέτη έχει παρατηρηθεί μείωση της ενεργότητας της ολικής CK, των ισομορφών CK-M, CK-Mt και αύξηση της CK-B που σχετίζεται με αύξηση του τοιχωματικού stress. Μετά την τοποθέτηση LVAD παρατηρήθηκε αύξηση της ενεργότητας της ολικής CK, αύξηση της πρωτεϊνικής έκφρασης των ισομορφών CK-M, CK-Mt στο βαθμό της φυσιολογικής καρδιακής λειτουργίας και καμία μεταβολή της CK-B. (21) Οι μεταβολές αυτές μετά την μηχανική υποστήριξη της καρδιάς αποτελούν ένδειξη της σημαντικότητας του ρόλου της μηχανικής υποστήριξης βελτίωση της δραστηριότητας του ενζύμου CK που εμπλέκεται στην ενεργειακή και συνολική ανάνηψη της καρδιάς. Μετά την χρήση LVAD παρατηρήθηκε μείωση των p44/42, JAK $\frac{1}{2}$ και αύξηση της p38 με παράλληλη μείωση ιστολογικά της κυτταρικής υπερτροφίας και απόπτωσης (21). Τέλος στο επίπεδο της πρωτεϊνικής μετάφρασης έχει παρατηρηθεί αναστροφή του αμινοτελικού άκρου της δυστροφίνης (πρωτεΐνη που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας) και μείωση της φωσφορυλίωσης της Τροπονίνης I μετά την τοποθέτηση LVAD. (19)

Απόπτωση

Η απόπτωση αποτελεί μια από τις σημαντικότερες διαδικασίες στην ευόδωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Από μελέτες σύγκρισης μεταξύ καρδιακών ιστών από ασθενείς με ισχαιμική και μη ισχαιμική διατακτική καρδιοπάθεια σε σύγκριση με φυσιολογικούς ιστούς καρδιάς παρατηρήθηκε διαρροή του κυτοχρώματος c από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα στους πρώτους ενώ στην ομάδα ελέγχου παρέμενε στα μιτοχόνδρια. Είναι γνωστή η δυνατότητα του κυτοχρώματος c να ενεργοποιεί τον μηχανισμό της απόπτωσης όταν μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα. Μελετώντας τον μηχανισμό της απόπτωσης στην καρδιακή ανεπάρκεια προκύπτει μείωση της ενεργοποίησης των πρωτεϊνών Flip-L και S (ανταγωνιστές κασπάσης 8) με συνέπεια την ενεργοποίηση της κασπάσης 8 η οποία προκαλεί περικοπή της πρωτεΐνης Bid (επαγωγέας της απελευθέρωσης του κυτοχρώματος c προκαλούμενος από την κασπάση 8) η οποία οδηγεί στην απελευθέρωση του κυτοχρώματος c από τα μιτοχόνδρια και στην ενεργοποίηση της κασπάσης 3. Τα κύτταρα σε μια προσπάθεια να μειώσουν τις επιδράσεις που προκαλούνται από την υπερενεργοποίηση της απόπτωσης στην καρδιακή ανεπάρκεια μειώνουν την ενεργοποίηση του XIAP (αναστολέας ενεργούς κασπάσης 3), του Smac-L (δεύτερος ενεργοποιητής κασπασών προερχόμενος από τα μιτοχόνδρια) και αυξάνουν την ενεργοποίηση του Smac-S οδηγώντας σε περιορισμό της δράσης της κασπάσης 3 ενώ παράλληλα παρατηρείται και από τα κύτταρα μείωση των DNAσών. Επιπρόσθετα η απόπτωση ως μια αρκετά ενεργοβόρος διαδικασία δύναται να προκαλέσει λόγω της υπερενεργοποίησης και βλάβη της ενζύμων της αναπνευστικής αλυσίδας και της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Όλες οι παραπάνω διαδικασίες που

αποσκοπούν στην μείωση του κατακερματισμού του πυρήνα και αναστροφή της απόπτωσης οδηγούν στην διατήρηση μεν της ακεραιότητας του πυρήνα αλλά με ταυτόχρονα τη διάσπαση συστατικών πρωτεϊνών του κυττάρου προκαλώντας κυτταρική και επακολούθως καρδιακή συστολική δυσλειτουργία.

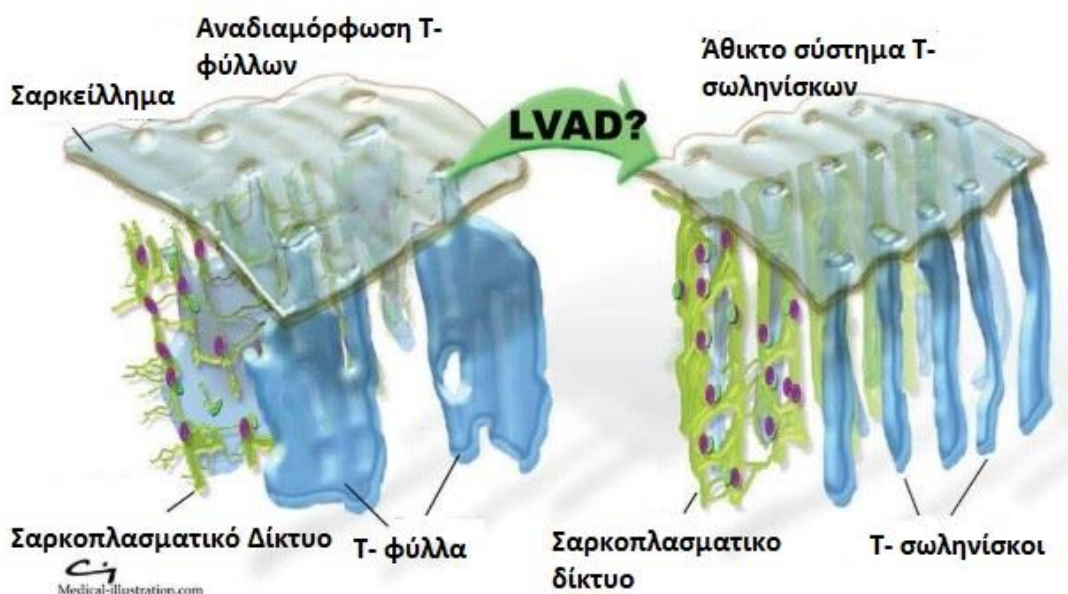
Λόγω της διατήρησης του πυρήνα ερευνήθηκε η δυνατότητα υποστροφής των κυτταρικών βλαβών μετά από υποστήριξη της κυκλοφορίας με LVAD. Σε μελέτες που διεξήχθησαν μελετήθηκαν δείγματα καρδιακού ιστού από ασθενείς πριν την τοποθέτηση LVAD και κατά την αφαίρεσή τους όταν οι συγκεκριμένοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση και από καρδιακούς ιστούς των δοτών. Παρατηρήθηκε αύξηση της ενεργοποίησης γονιδίων και πρωτεϊνών αναστροφής της απόπτωσης όπως των FasEx06 Del και Bcl-xL και σχεδόν απαλλαγή του σαρκοπλάσματος από το κυτόχρωμα c χωρίς όμως την πλήρη αποκατάσταση της ποσότητας του στα μιτοχόνδρια. Συνεπώς η μείωση του κυτοχρώματος c από το σαρκόπλασμα μπορεί να αποτελεί δείκτη του βαθμού αναστροφής της απόπτωσης και έχει συσχετιστεί με την διαδικασία της αναστροφής αναδιαμόρφωσης. Έτσι μπορεί να προβλέπει και να εξηγήει την ύπαρξη «ανταποκριτών» με τη χρήση συσκευών LVAD βασιζόμενο ουσιαστικά στην συσχέτιση της ποσότητας του κυτοχρώματος c και του βαθμού της απόπτωσης. Με αυτό τον τρόπο προβλέπει την πιθανότητα αποκατάστασης των κυττάρων από την αναστροφή αυτής. (21) Τέλος από μελέτες μετά την τοποθέτηση LVAD έχει επίσης παρατηρηθεί αναστροφή της μείωσης της ποσότητας και της λειτουργικότητας του πρωτεασώματος 20s η οποία ενοχοποιείται για την εναπόθεση μη αποικοδομημένων πρωτεϊνών στον καρδιακό ιστό, μείωση των δεικτών αυτοφαγίας Atg5-Atg12 συμπλεγμάτων και LC3-όπου ανευρίσκονται αυξημένοι στην καρδιακή υπερτροφία, (2) και μείωση της αλλοιωμένης έκφρασης των δεικτών επιδιόρθωσης πολλαπλασιασμού (πυρηνικά αντιγόνα πολλαπλασιαζόμενου κυττάρου 5, 6, 10, 37). (22)

Σαρκοπλασματικό δίκτυο

Από τη μελέτη της σχέσης του σαρκοπλασματικού δικτύου, του σαρκειλλήματος και του κυτταροσκελετού με την καρδιακή ανάνηψη και τη χρήση LVAD προκύπτουν πολύ σημαντικά συμπεράσματα. Στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται αύξηση των πρωτεϊνών β-τουμπουλίνη(με υπερπολυμερισμό), ταλίνη, σπεκτρίνη (με αποτέλεσμα αύξησης της ακαμψίας του καρδιακού μυός) και μείωση των πρωτεϊνών τιτίνης και α-μυοσίνης των βαρέων αλυσών, προκαλώντας μείωση της ελαστικότητας του μυοκαρδίου. Σε μελέτη στο νοσοκομείο Harefield με ασθενείς με διατακτική καρδιομυοπάθεια διενεργήθηκαν βιοψίες κατά την εμφύτευση του LVAD και κατά την αφαίρεση μετά από παρατηρούμενη κλινική καρδιακή ανάνηψη. Από ανάλυση της ιστοχημείας παρατηρήθηκαν: 1) αύξηση των πρωτεϊνών ακτίνη του κυτταροσκελετού, αII σπεκτρίνη, α-ακτίνη των λείων μυϊκών ινών και βιμεντίνη 2) μείωση των πρωτεϊνών ταλίνη, β-τουμπουλίνη και βινκουλίνη 3) γενικότερη τάση αύξησης των σαρκομερικών πρωτεϊνών λόγω τοποθέτησης LVAD και παράλληλα μείωση των πρωτεϊνών προσκόλλησης με εξαίρεση την ακτίνη 4) Συγκεκριμένες πρωτεΐνες όπως η βιμεντίνη, αII σπεκτρίνη, β- τουμπουλίνη να εκφράζονται όχι μόνο σε καρδιομυοκύτταρα αλλά και σε διαφορετικούς πληθυσμούς κυττάρων και πιθανώς σε stem cells που προάγουν ανάνηψη. Όσον αφορά τις γονιδιακές μεταβολές σε μοριακό έλεγχο ασθενών με τοποθέτηση LVAD στους οποίους δεν ανένηψε η καρδιά τους παρατηρήθηκε αύξηση της γονιδιακής έκφρασης 17 γονιδίων υπεύθυνων για σαρκομερικές πρωτεΐνες μετά

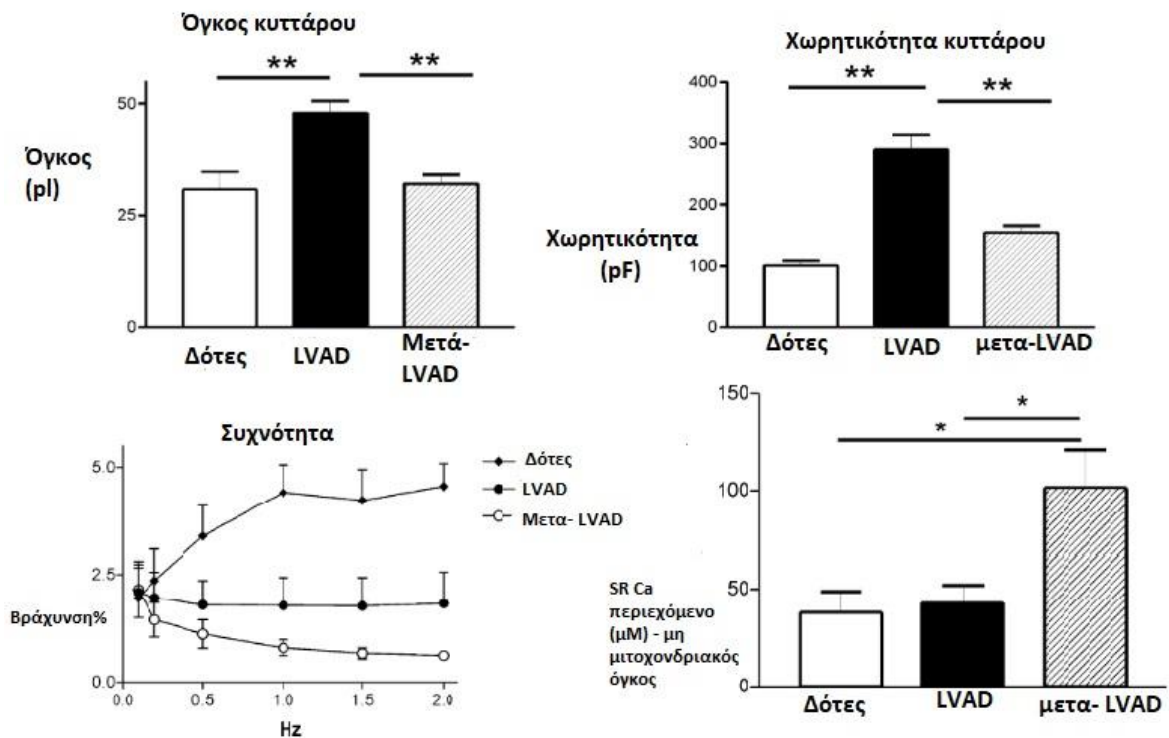
την τοποθέτηση LVAD με όλες να εκφράζονται σε πρωτεϊνικό επίπεδο. (23) Επιπρόσθετα αξιοσημείωτή αποτελεί μετά την τοποθέτηση LVAD η αυξημένη ενεργοποίηση των γονιδίων της Λαμινίνης A/C το οποίο τροποποιεί τις πρωτεΐνες των ενδιάμεσων νηματίων του σαρκομερίου και της β -ιντεργκρίνης όπου ευνοεί την επικοινωνία μεταξύ κυτταροσκελετού και εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και εμπλέκεται σε πολλά φυσιολογικά και παθοφυσιολογικά μονοπάτια. (24)

Ένα ακόμα στοιχείο που προκύπτει από τη μικροσκοπική μελέτη της ανατομικής του κυττάρου αποτελεί το γεγονός της αναδιαμόρφωσης των T-σωληνίσκων στην καρδιακή ανεπάρκεια και η αναστροφή της αναδιαμόρφωσης κατά την τοποθέτηση LVAD. Έχει φανεί ότι ο βαθμός της αναδιαμόρφωσης των T-σωληνίσκων επηρεάζει την δυνατότητα του μυοκαρδίου για ανάνηψη. Όσο πιο έντονος είναι ο βαθμός της αναδιαμόρφωσης τόσο πιο μικρή η πιθανότητα για ανάνηψη και ιδιαίτερα όταν οι σωληνίσκοι έχουν μορφή τύπου «φύλλου». Μελέτες έδειξαν ότι αυτού του τύπου η αναδιαμόρφωση δεν οδηγεί σε ανάνηψη μετά την τοποθέτηση LVAD. Η πιθανότερη εξήγηση προκύπτει από μελέτη με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο όπου παρατηρήθηκε αύξηση μεταξύ της απόστασης των υποδοχέων ρυανουδίνης (RyR) και των τύπου L καναλιών ασβεστίου της μεμβράνης των σωληνίσκων διαταράσσοντας τη σύζευξη διέγερσης και συστολής του κυττάρου (Εικόνα 3). (25)



Εικόνα 3. Στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται αναδιαμόρφωση των T-σωληνίσκων με αύξηση μεταξύ της απόστασης των υποδοχέων ρυανουδίνης (RyR) και των τύπου L καναλιών ασβεστίου της μεμβράνης των σωληνίσκων διαταράσσοντας τη σύζευξη διέγερσης και συστολής του κυττάρου. Όταν οι σωληνίσκοι έχουν μορφή τύπου «φύλλου» υπάρχει μικρή πιθανότητα αναστροφής με LVAD

Εκτός από την μελέτη της αναδιαμόρφωσης της δομής του σαρκοπλασματικού δικτύου διενεργήθηκαν μελέτες και για την ανάδειξη των παθοφυσιολογικών αλλαγών αυτού. Συγκεκριμένα διενεργήθηκε μελέτη στο νοσοκομείο Harefield με λήψη καρδιακών ιστολογικών δειγμάτων από ασθενείς πριν την τοποθέτηση LVAD και μετά είτε κατά την αφαίρεση αυτού λόγω κλινικής βελτίωσης ή μεταμόσχευσης. Επιπρόσθετα ελήφθησαν δείγματα από τις καρδιές των δοτών και όλοι οι ασθενείς βρίσκονταν υπό συγκεκριμένο φαρμακευτικό πρωτόκολλο. Παρατηρήθηκε επαναφορά των κυττάρων στο κανονικό τους μέγεθος μετά την αφαίρεση του LVAD σε σύγκριση με το διπλάσιο που παρατηρήθηκε προ εμφύτευσης των συσκευών, μείωση της κυτταρικής χωρητικότητας και αύξηση του λόγου χωρητικότητας-όγκου ευρήματα συμβατά με υποχώρηση της κυτταρικής υπερτροφίας εικάζοντας παράλληλα πιθανή αλλαγή στη δομή των T- μικροσωληνίσκων. Συνεχίζοντας παρατηρήθηκε μεγαλύτερος χρόνος για τη σύσπαση και τη χάλαση των μυοκαρδιακών κυττάρων από ασθενείς με LVAD σε σύγκριση με αυτών των άλλων ομάδων που ήταν ίδιος ενώ δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη σχέση σύσπασης- εξαρτημένης συχνότητας στα κύτταρα ασθενών με ή μετά τη χρήση LVAD σε αντίθεση με τα κύτταρα των δοτών. Ως αποτέλεσμα οι ερευνητές υπέθεσαν την εμπλοκή των μηχανισμών διακίνησης ασβεστίου ως υπεύθυνους για τη βελτίωση της σύσπασης. Για την απόδειξη της παραπάνω υπόθεσης μελετήθηκε η σχέση πυκνότητας ρεύματος ασβεστίου μεταξύ των ομάδων σε διάφορες τάσεις προκύπτοντας ότι στους ασθενείς με LVAD εμφανίζεται μειωμένο εύρος ρεύματος ασβεστίου σε σύγκριση με αυτούς που έγινε αφαίρεση LVAD και τους δότες όπου δεν παρατηρήθηκε διαφορά. Με αυτό τον τρόπο υποδεικνύεται με βάση και τα προηγούμενα δεδομένα της έρευνας ο ρόλος που διαδραματίζει η σύζευξη διέγερσης -σύσπασης η οποία είναι μειωμένη σε ΚΑ και επανέρχεται μετά την ολοκλήρωση με θεραπεία LVAD. Επιπλέον μελετήθηκε η μεταβολή της συνολικής ποσότητας του ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο προκύπτοντας μη σημαντική διαφορά μεταξύ των ατόμων με LVAD και δοτών αλλά σημαντική αύξηση στους ασθενείς μετά την επιτυχή αφαίρεση της συσκευής. (Εικόνα 4)



Εικόνα 4. Άνω: Μετά την τοποθέτηση LVAD το μέγεθος και η χωρητικότητα των κυττάρων τείνουν να επιστρέφουν στο μέγεθος των φυσιολογικών κυττάρων των δοτών αποτελώντας ένδειξη υποστροφής της υπερτροφίας. Αριστερά κάτω: Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη σχέση σύσπασης- εξαρτημένης συχνότητας στα κύτταρα ασθενών με ή μετά τη χρήση LVAD σε αντίθεση με τα κύτταρα των δοτών. Ως αποτέλεσμα οι ερευνητές υπέθεσαν την εμπλοκή των μηχανισμών διακίνησης ασβεστίου ως υπεύθυνους για τη βελτίωση της σύσπασης. Δεξιά κάτω: Στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που τοποθετήθηκε LVAD εμφανίζεται μειωμένο εύρος ρεύματος ασβεστίου σε σύγκριση με αυτούς που έγινε αφαίρεση LVAD και τους δότες όπου δεν παρατηρήθηκε διαφορά. Μετά την αφαίρεση LVAD παρατηρείται αύξηση της ποσότητας του Ca σε σύγκριση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και δοτών. Το LVAD αυξάνει το εύρος ρεύματος ασβεστίου και την ποσότητα αυτού βελτιώνοντας τη σχέση διέγερσης- σύσπαση του καρδιομυοκυττάρου αποτελώντας μηχανισμό προαγωγής καρδιακής ανάνηψης

Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα της μελέτης για τη χρήση συσκευών LVAD και σαρκοπλασματικού δικτύου προκύπτουν: 1) Μείωση του κυτταρικού μεγέθους μέσω της μείωσης της κυτταρικής χωρητικότητας και του όγκου ως ένδειξη αναστροφής της υπερτροφίας χωρίς όμως να επανέρχονται στις τιμές των ατόμων ελέγχου 2) Ταχύτερη συσπαστικότητα και χάλαση υποδεικνύοντας πιθανή κλινική βελτίωση μέσω της κανονικοποίησης του εύρους του ρεύματος ασβεστίου και της ποσότητας αυτού 3) η σχέση δύναμης με συχνότητα δεν εμφάνισε βελτίωση (πιθανός παράγοντας μη καρδιακής ανάνηψης).(26)

Συνεπώς μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η τοποθέτηση LVAD επιφέρει σημαντικές αλλαγές στην δομή, μορφολογία και τη λειτουργία του σαρκοπλασματικού δικτύου που δύνανται να αποτελούν μηχανισμό κλινικής ανάνηψης στη θεραπεία με μακροχρόνια υποστήριξη της κυκλοφορίας.

B- υποδοχείς

Η συμμετοχή των β αδρενεργικών υποδοχέων στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας έχει αποδειχθεί και αποτελεί αντικείμενο εντατικής μελέτης. Εξετάζοντάς τους δομικά και λειτουργικά οι υποδοχείς αυτοί ονομάζονται GPCRs (υποδοχείς συζευγμένους με G πρωτεΐνες) και χωρίζονται σε 4 υπότυπους β1- β4. Κατά την σύνδεση των κατεχολαμινών στους υποδοχείς ενεργοποιείται η G πρωτεΐνη που είναι συνδεδεμένη σε αυτούς και η οποία αποτελείται από 3 υπομονάδες α,β,γ. Με την ενεργοποίηση της ανταλλάσσει το GDP που είναι συνδεδεμένο σε αυτή σε GTP και προκαλείται αποσύζευξη των ενεργών πλέον α και β υπομονάδων ενεργοποιώντας ανάλογα αδενυλικές κυκλάσες ή φωσφολιπάσες για περαιτέρω μοριακή σηματοδότηση. Στον β1 υποδοχέα η α υπομονάδα ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση η οποία παράγει cAMP και αυτό ενεργοποιεί την PKA. Η τελευταία φωσφορυλιώνει την τροπονίνη I, τα κανάλια ασβεστίου και την φωσφολαμπάνη αυξάνοντας τη σύσπαση του μυοκαρδίου (27).

Στην καρδιακή ανεπάρκεια η αυξημένη ενεργοποίηση του νευρο-ορμονικού άξονα οδηγεί στην απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων κατεχολαμινών. Αυτό οδηγεί στην αυξημένη ενεργοποίηση του υποδοχέα και της G πρωτεΐνης όπου η δεύτερη ενεργοποιεί την GRK2 (πρωτεΐνη G υποδοχέα κινάσης-2) ή BARK1. Η GRK2 φωσφορυλιώνει τους υποδοχείς β1,β2 στους οποίους έπειτα θα συνδεθεί η πρωτεΐνη αρεστίνη προκαλώντας λειτουργική αποσύζευξη μεταξύ G πρωτεΐνης και υποδοχέα. Το αποτέλεσμα είναι η απενεργοποίηση των υποδοχέων μια διαδικασία που ονομάζεται απευαισθητοποίηση. Αυτό οδηγεί στην υπορρύθμιση του 50% των β-1 υποδοχέων και στην απευαισθητοποίηση των υπολοίπων με τελικό αποτέλεσμα την βλάβη της συσπαστικότητας. Ο παραπάνω μηχανισμός υποστηρίζεται από μελέτες κατά της οποίες στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται μειωμένη ενεργότητα της αδενυλικής κυκλάσης πριν και μετά την ενεργοποίηση από ισοπροτενερόλη σε σύγκριση με υγιείς δείγματα ιστών ενώ η διέγερση της υπομονάδας α της G πρωτεΐνης από φθοριούχο νάτριο προκαλεί τον ίδιο βαθμό ενεργοποίησης της κυκλάσης στα άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια και ατόμων της ομάδας ελέγχου. Έτσι η βλάβης ως επικρατέστερη εκδοχή εντοπίζεται μεταξύ υποδοχέα και G πρωτεΐνης και υποδεικνύεται η σημαντικότητα της GRK2 στην καρδιακή ανεπάρκεια εξηγώντας την αυξημένη ενεργότητα που παρατηρείται σε αυτή. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε αυξημένη ενεργότητα της Gai (ανασταλτική πρωτεΐνης G της αδενυλικής κυκλάσης) και μείωση της πυκνότητας των β- υποδοχέων στην καρδιακή ανεπάρκεια σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Μετά την τοποθέτηση LVAD παρατηρήθηκε μείωση της ενεργότητας, της έκφρασης και των επιπέδων mRNA της GRK2, αύξηση της ενεργότητας της αδενυλικής κυκλάσης, μείωση της έκφρασης της Gai και αύξηση της πυκνότητας των β- αδρενεργικών υποδοχέων. Συνεπώς μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η μηχανική αποφόρτιση της αριστερής κοιλίας επιφέρει βελτίωση της λειτουργίας των β- υποδοχέων. Μάλιστα τα πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν μη στατιστική διαφορά μεταξύ δειγμάτων από ασθενείς με LVAD και δειγμάτων της ομάδας ελέγχου (28). Επιπρόσθετα οι μεταβολές της καρδιακής GRK2 συσχετίστηκαν με τις αλλαγές της GRK2 στα λεμφοκύτταρα του αίματος αποτελώντας πιθανό μελλοντικό βιοδείκτη κάτι που επιβεβαιώνεται και σε ζωικά μοντέλα (29).

Πιθανώς η συσκευή μέσω των αιμοδυναμικών αλλαγών επιφέρει τροποποιήσεις στο νευροορμονικό περιβάλλον τοπικά. Οι συγκεκριμένες αλλαγές δύναται να αποτελούν την κινητήρια δύναμη για την βελτίωση σε επίπεδα που ομοιάζουν με αποκατάσταση της αδρενεργικής σηματοδότησης στο καρδιομυοκύτταρο. Επίσης αναδεικνύεται ο κομβικός ρόλος της GRK2 στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας και οι διαγνωστικές δυνατότητες που δύναται να προσφέρει μελλοντικά. Τελικό αποτέλεσμα των παραπάνω μεταβολών είναι η βελτίωση της συσπαστικότητας του καρδιακού μυός και κατ' επέκταση της συστολικής λειτουργίας.

Ενέργεια

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και οι ενεργειακές μεταβολές που υφίσταται η καρδιά τόσο στην καρδιακή ανεπάρκεια όσο και μετά την τοποθέτηση LVAD. Σε μελέτη που διενεργήθηκε μελετήθηκαν συγκεκριμένες χημικές ουσίες και γονίδια που ρυθμίζουν καίρια σημεία του μεταβολισμού του καρδιομυοκυττάρου. Για το λόγο αυτό ελήφθησαν ιστολογικά δείγματα από ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πριν και μετά την χρήση LVAD και από καρδιές με φυσιολογικές αριστερές κοιλίες. Σε γονιδιακό επίπεδο μελετήθηκαν οι διακυμάνσεις της έκφρασης συγκεκριμένων μεταγραφικών παραγόντων καθώς και μιτοχονδριακών γονιδίων απαραίτητων για τον μεταβολισμό. Παρατηρήθηκε ότι στην καρδιακή ανεπάρκεια έχουμε μείωση των μεταγραφικών επιπέδων του συνενεργοποιητή 1 του ενεργοποιημένου υποδοχέα από τον πολλαπλασιαστή του υπεροξειδωσώματος (PGC1A) και των υποδοχέων σχετιζόμενων με οιστρογόνα (ERRA, ERRG) που αποτελούν σημαντικά στοιχεία ελέγχου του μεταβολισμού. Επίσης μείωση παρατηρήθηκε και στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων όπως της παλμιτοϋλοτρανσφοράσης της καρνιτίνης 2 (CPT2), της αφυδρογονάσης ακυλ-CoA πολύ μακριάς αλυσίδας (ACADVL) και της αφυδρογονάσης 3-υδροξυακυλ-συνένζυμου A (HADHA). Επιπρόσθετα μείωση παρατηρήθηκε και στη μεταγραφή γονιδίων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του πυροσταφυλικού και συνεπώς στη ρύθμιση του κύκλου του Krebs όπως του συμμεταφορέα πυροσταφυλικής μονοκαρβοξυλάσης (MCT1), της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης (PDHB), του μηλικού ενζύμου (ME3) και των αμινοτρανσφερασών πυροσταφυλικού/αλανίνης (GPT). Στη διαχείριση της γλυκόζης τα αποτελέσματα υπέδειξαν μείωση των συμμεταφορέων της γλυκόζης (GLUT1, GLUT4) και της φωσφοφρουκτοκινάσης (PFK). Τέλος μείωση παρατηρήθηκε και στην έκφραση των γονιδίων που ρυθμίζουν την λειτουργία της αναπνευστικής αλυσίδας και του μιτοχονδριακού παράγοντα μεταγραφής A (TFAM) που εμπλέκεται στην αντιγραφή του μιτοχονδριακού DNA.

Στη συνέχεια με τη χρήση ειδικών βιοχημικών τεχνικών μελετήθηκαν και οι διακυμάνσεις συγκεκριμένων χημικών ουσιών που εμπλέκονται στην παραγωγή ενέργειας στο καρδιακό κύτταρο. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε μείωση των ακυλοκαρνιτινών βραχείας και μέσης αλυσίδας από το C2-C10 και ιδιαίτερα των ακετυλοκαρνιτίνης (C2) (υποκατάστατου ακετυλο-CoA), προπιονυλοκαρνιτίνης (C3), ισοβαλερυλοκαρνιτίνη (C5), σουκινυλοκαρνιτίνη (C4-DC), βουτυρυλοκαρνιτίνη (C4) και μικρή διαφορά στις συγκεντρώσεις των ακυλοκαρνιτινών μεγαλύτερης αλυσίδας (C14 και άνω). Τα παραπάνω, ανάλογα με τις βιοχημικές διαδικασίες που εμπλέκονται μπορεί να αποτελούν προϊόντα οξείδωσης γλυκόζης, λιπαρών οξέων ή αμινοξέων. Επίσης τα επίπεδα πυροσταφυλικού ήταν

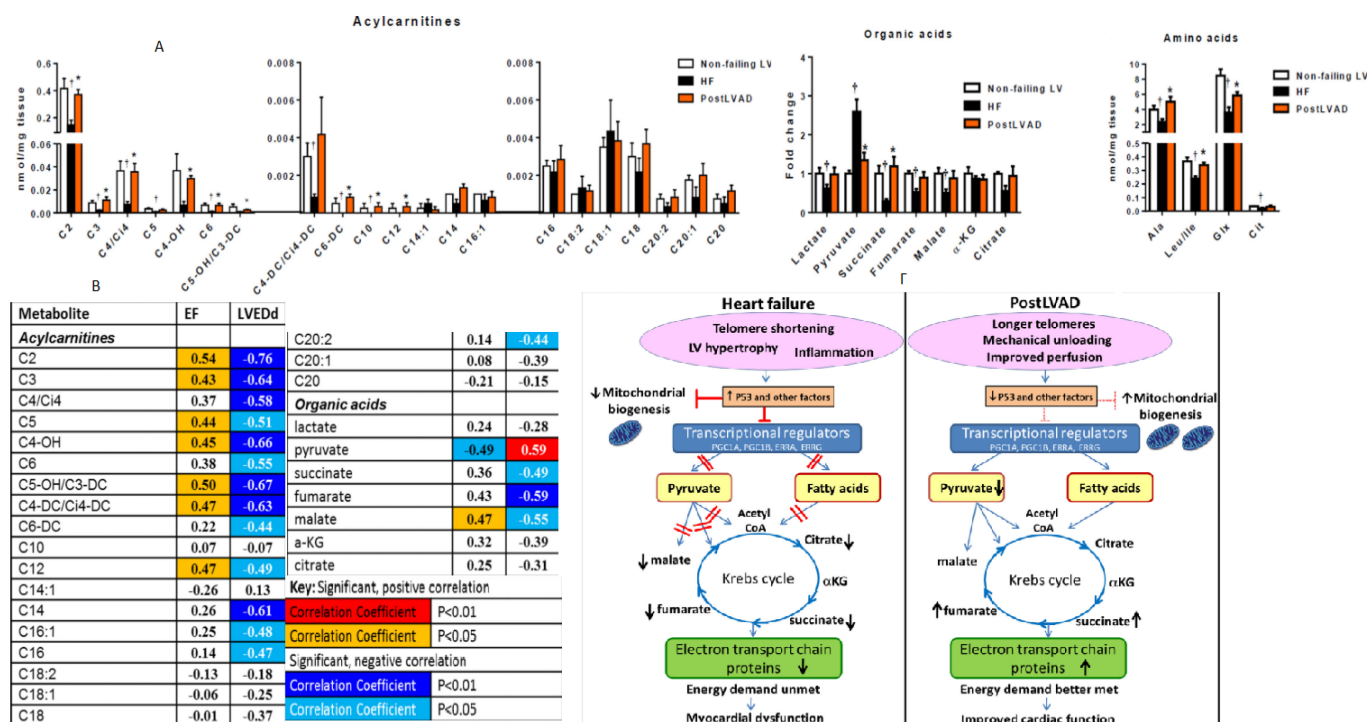
αυξημένα, τα ενδιάμεσα προϊόντα του κύκλου Krebs μειωμένα και τα επίπεδα ακετογλουταρικού παρέμειναν σταθερά. Τέλος τα αμινοξέα που αποτελούν πηγή εναλλακτικών υποστρωμάτων για τον κύκλο του Krebs όπως αλανίνης, γλουταμίνης/γλουταμινικού οξέος, , λευκίνη/ισολευκίνη, και κιτρουλίνης βρέθηκαν επίσης μειωμένα στην καρδιακή ανεπάρκεια. Συνεχίζοντας τη μελέτη των παραπάνω ουσιών προέκυψε θετική συσχέτιση μεταξύ κλάσματος εξώθησης και ακυλοκαρνιτινών βραχείας αλυσίδας, μέσης αλυσίδας και μηλικού οξέος και αρνητική με το πυροσταφυλικό οξύ. Επίσης υπήρξε θετική συσχέτιση μεταξύ LVEDd και πυροσταφυλικού και αρνητική συσχέτιση με ακυλοκαρνιτίνες βραχείας και μέσης αλυσίδας καθώς και με αρκετά ενδιάμεσα παράγωγα του κύκλου του Krebs.

Οι παραπάνω παρατηρήσεις και ιδιαίτερα οι συσχετίσεις των υπερηχοκαρδιακών δεικτών με συγκεκριμένα μεταβολικά προϊόντα, η αύξηση του πυροσταφυλικού, και η μείωση των ενδιάμεσων παραγόντων του κύκλου του Krebs αποτελούν σημαντικά ευρήματα για την αποσαφήνιση του ρόλου της ενεργειακής αναδιαμόρφωσης στην καρδιακή ανεπάρκεια. Στα παραπάνω ευρήματα συνηγορούν επίσης και η τροποποίηση στη έκφραση γονιδίων με κομβικό ρόλο σημαντικές μεταβολικές διαδικασίες. Επιπρόσθετα η μείωση της αναγέννησης των μιτοχονδρίων και της μείωσης της έκφρασης μιτοχονδριακών γονιδίων υπεύθυνα για μεταβολικές δραστηριότητες αποτελούν ακόμα στοιχείο της αλλοίωσης της μεταγραφικής ρύθμισης των διαδικασιών παραγωγής ενέργειας του μυοκαρδίου. Μέσω όλων αυτών των αλλαγών το μυοκαρδιακό κύτταρο οδηγείται σε καταστολή του μεταβολισμού του πυροσταφυλικού. Αυτό σε συνδυασμό με την μείωση της οξειδωσης των λιπαρών οξέων, της μείωσης της ποσότητας των ακετυλοκαρνιτινών (έμμεσο δείκτη ποσότητας υποστρωμάτων οξειδωσης), της μείωσης της ποσότητας αμινοξέων (εναλλακτικές πηγές οξειδωτικών υποστρωμάτων) καθώς και η εμπλοκή του πυροσταφυλικού στην οξειδωση της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων οδηγούν σε γενικευμένη ένδεια στην ποσότητα οξειδωτικών υποστρωμάτων. Αυτό με τη σειρά του σε υπολειτουργία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης με τελικό αποτέλεσμα έλλειμα στην παραγωγή ATP στο καρδιομυοκυττάρου. Η ενεργειακή αυτή ένδεια διαταράσσει την συστολική ικανότητα του κυττάρου κάνοντας το ταυτόχρονα εύλωτο στο stress καθώς εμφανίζει μειωμένες ενεργειακές εφεδρείες για προσαρμογή. Πειραματικά η απενεργοποίηση των παραπάνω γονιδίων σε ζωικά μοντέλα προκάλεσε βλάβη στο μυοκάρδιο τους επιβεβαιώνοντας την συσχέτιση της μεταβολής της έκφρασης των συγκεκριμένων γονιδίων με την παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας.

Στον αντίποδα με τη χρήση LVAD παρατηρήθηκε αποκατάσταση των επιπέδων των ακυλοκαρνιτινών με αλύσους C2 με C10, του πυροσταφυλικού , των αμινοξέων και της ενεργότητας της φωσφοφρουκτοκινάσης καθώς και αποκατάσταση πολλών μεταβολικών οδών. Επίσης σε γονιδιακό επίπεδο παρατηρήθηκε βελτίωση των βασικών μεταγραφικών παραγόντων και συν-ρυθμιστών και ιδιαίτερα των PGC1A, PGC1B και ERRG, αύξηση της ενεργότητας του μιτοχονδριακού γονιδιώματος και ιδιαίτερα των γονιδίων υπεύθυνων για τον μεταβολισμό, την βιογένεση του μιτοχονδρίου, της αναπνευστικής αλυσίδας και της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης όπως και η αύξηση της ενεργοποίησης γονιδίων που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων και του πυροσταφυλικού.

Επιπρόσθετα στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται αύξηση της πρωτεΐνης p53 λόγω μείωσης του μήκους τελομερών συγκεκριμένων γονιδίων η οποία προκαλεί μείωση της έκφρασης των μεταγραφικών παραγόντων PGC1A και PGC1B. Αυτό σαν αποτέλεσμα

οδηγεί στην καταστολή της οξείδωσης των λιπαρών οξέων και του πυροσταφυλικού. Με την τοποθέτηση LVAD παρατηρήθηκε μείωση της έκφρασης της πρωτεΐνης p53 και αποκατάσταση των παραπάνω μεταβολικών οδών καθώς και του μήκους τελομερών γονιδίων του καρδιομυοκυττάρου (Εικόνα 5). (30)

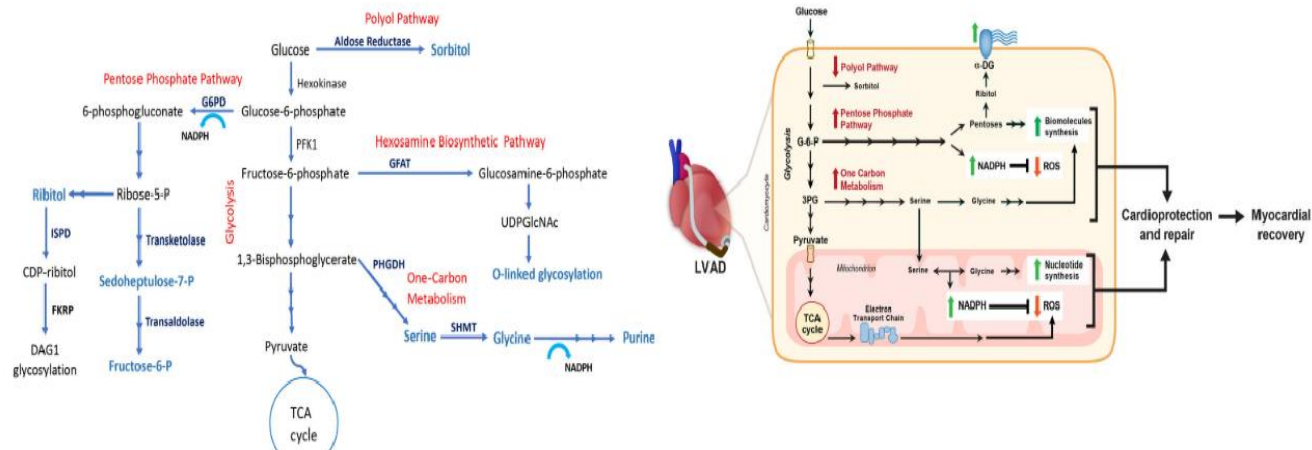


Εικόνα 5. Α. Στην καρδιακή ανεπάρκεια συγκεκριμένα παρατηρήθηκε μείωση των ακυλοκαρνιτινών βραχείας και μέσης αλυσίδας από το C2-C10 και ιδιαίτερα των ακετυλοκαρνιτίνης (C2) (υποκατάστατου ακετυλο-CoA), προπιονυλοκαρνιτίνης (C3), ισοβαλερυλοκαρνιτίνης (C5), σουκινυλοκαρνιτίνης (C4-DC), θουτυρυλοκαρνιτίνης (C4), μικρή διαφορά στις συγκεντρώσεις των ακυλοκαρνιτινών μεγαλύτερης αλυσίδας (C14 και άνω) όπως των αμινοξέων που αποτελούν πηγή εναλλακτικών υποστρωμάτων για τον κύκλο του Krebs όπως αλανίνης, γλουταμίνης/γλουταμικού οξέος, λευκίνης/ισολευκίνης, και κιτρουλίνης βρέθηκαν επίσης μειωμένα. Η χρήση LVAD αποκατέστησε τα επίπεδα όλων των παραπάνω ουσιών. Β. Από την ίδια μελέτη προέκυψε θετική συσχέτιση μεταξύ κλάσματος εξώθησης και ακυλοκαρνιτινών βραχείας αλυσίδας, μέσης αλυσίδας και μηλικού οξέος και αρνητική με το πυροσταφυλικό οξύ. Επίσης υπήρξε θετική συσχέτιση μεταξύ LVEDd και πυροσταφυλικού και αρνητική συσχέτιση με ακυλοκαρνιτίνες βραχείας και μέσης αλυσίδας καθώς και με αρκετά ενδιάμεσα παράγωγα του κύκλου του Krebs. Γ. Στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται αύξηση της πρωτεΐνης p53 λόγω μείωσης του μήκους τελομερών συγκεκριμένων γονιδίων η οποία προκαλεί μείωση της έκφρασης των μεταγραφικών παραγόντων PGC1A και PGC1B. Αυτό σαν αποτέλεσμα οδηγεί στην καταστολή της οξείδωσης των λιπαρών οξέων και του πυροσταφυλικού. Με την τοποθέτηση LVAD παρατηρήθηκε μείωση της έκφρασης της πρωτεΐνης p53 και αποκατάσταση των παραπάνω μεταβολικών οδών καθώς και του μήκους τελομερών γονιδίων του καρδιομυοκυττάρου.

Ένα ακόμη αξιοσημείωτο στοιχείο που παρατηρείται στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι η τροποποίηση του μεταβολισμού μέσω της μείωσης της οξείδωσης των λιπαρών οξέων που

είναι η προτιμητέα πηγή ενέργειας και εκτροπή του σε αυξημένη γλυκόλυση οδηγώντας σε ένα εμβρυικό πρότυπο διαχείρισης ενέργειας. Παρόλα αυτά στις παραπάνω μελέτες δεν υπάρχει αντιστοιχία μεταξύ της αύξησης της γλυκόζης με αύξηση των ενδιάμεσων προϊόντων του κύκλου του Krebs ακόμα και μετά την χρήση LVAD με αποτέλεσμα την αναντιστοιχία μεταξύ γλυκόλυσης και οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Στη βιβλιογραφία εξετάζονται δυο αιτιολογίες ως πιθανές. Η πρώτη θεωρεί την αποφόρτιση της κοιλίας μετά την τοποθέτηση LVAD ως παράγοντα σημαντικής μείωσης της απαιτούμενης ενέργειας του μυοκαρδίου και λόγω αυτού η παραγωγή ATP μόνο από τη διαδικασία της γλυκόλυσης αρκεί για τις ενεργειακές ανάγκες της καρδιάς. Η δεύτερη εξετάζει τη διοχέτευση της γλυκόζης σε εναλλακτικές μεταβολικές οδούς. Οι δυο επικρατέστερες είναι ο μεταβολισμός των φωσφορικών πεντοζών και ο δεύτερος αυτός του μεταβολισμού με έναν άνθρακα. Στην πρώτη έχουμε παραγωγή ενέργειας, παραγωγή NADPH και παραγωγή συγκεκριμένων σακχάρων της πεντόζης τα οποία μετατρέπονται σε ριβιτόλη. Η ριβιτόλη αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για την γλυκοζυλίωση της α -δυστρογλυκάνης (α -DAG1) η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επικοινωνία εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και κυττάρων με σκοπό τη διατήρηση της δομής και λειτουργίας των μυών. Το δεύτερο μεταβολικό μονοπάτι οδηγεί στην παραγωγή πουρινών και NADPH χωρίς όμως να διοχετεύει την γλυκόζη στις μεταβολικές οδούς της εξοζαμίνης και της πολυόλης που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας. Συνεπώς μέσω της εκτροπής του μεταβολισμού της γλυκόζης από την οξειδωτική φωσφορυλίωση το κύτταρο αυξάνει την παραγωγή δομικών συστατικών απαραίτητων για την επιδιόρθωση του, του NADPH που προστατεύει από τις ελεύθερες ρίζες που προάγει το οξειδωτικό stress και προάγει επίσης και την παραγωγή ρυθμιστικών μορίων διαφόρων σημαντικών λειτουργιών του.

Τα παραπάνω στοιχεία αποδεικνύονται από μελέτες στις οποίες μελετήθηκε η τοποθέτησης LVAD με τις μεταβολικές τροποποιήσεις που υφίστανται οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε σύγκριση με αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν και τους φυσιολογικούς δότες. Από τη μελέτη προέκυψαν τα εξής: 1) μείωση των επιπέδων των νουκλεοτιδίων στους ανταποκρινόμενους σε σύγκριση με τους μη ανταποκρινόμενους όπου αυτά αυξήθηκαν και επιπλέον αύξηση της ποσότητας ριβοσωμάτων στους πρώτους υποδεικνύοντας αύξηση της μεταγραφικής και μεταφραστικής διαδικασίας 2) μειωμένα επίπεδα NADPH και αυξημένος λόγος NADP/NADPH πριν και μετά την τοποθέτηση LVAD σε μη ανταποκρινόμενους ενώ στους ανταποκρινόμενους το αντίστροφο 3) αυξημένα επίπεδα 4-HNE τα οποία σχετίζονται με αυξημένο οξειδωτικό stress στους μη ανταποκρινόμενους και μειωμένα στους ανταποκρινόμενους 4) Μείωση της πυκνότητας του μιτοχονδριακού όγκου και της κατανομής των μιτοχονδρίων στους μη ανταποκρινόμενους σε αντίθεση με τους ανταποκρινόμενους όπου προέκυψε αύξηση της πυκνότητας του μιτοχονδριακού όγκου και της κατανομής των μιτοχονδρίων σε επίπεδα ίδια με των δοτών (Εικόνα 6). (31)



Εικόνα 6. Αριστερά απεικονίζονται τα διαφορετικά μεταβολικά μονοπάτια όπου μπορεί να χρησιμοποιηθεί η γλυκόζη από το κύτταρο. Δεξιά με τη χρήση του LVAD εκτροπή του μεταβολισμού της γλυκόζης σε δομικά στοιχεία για επιδιόρθωση και καρδιοπροστατευτικές ουσίες απέναντι στο οξειδωτικό stress της καρδιακής ανεπάρκειας

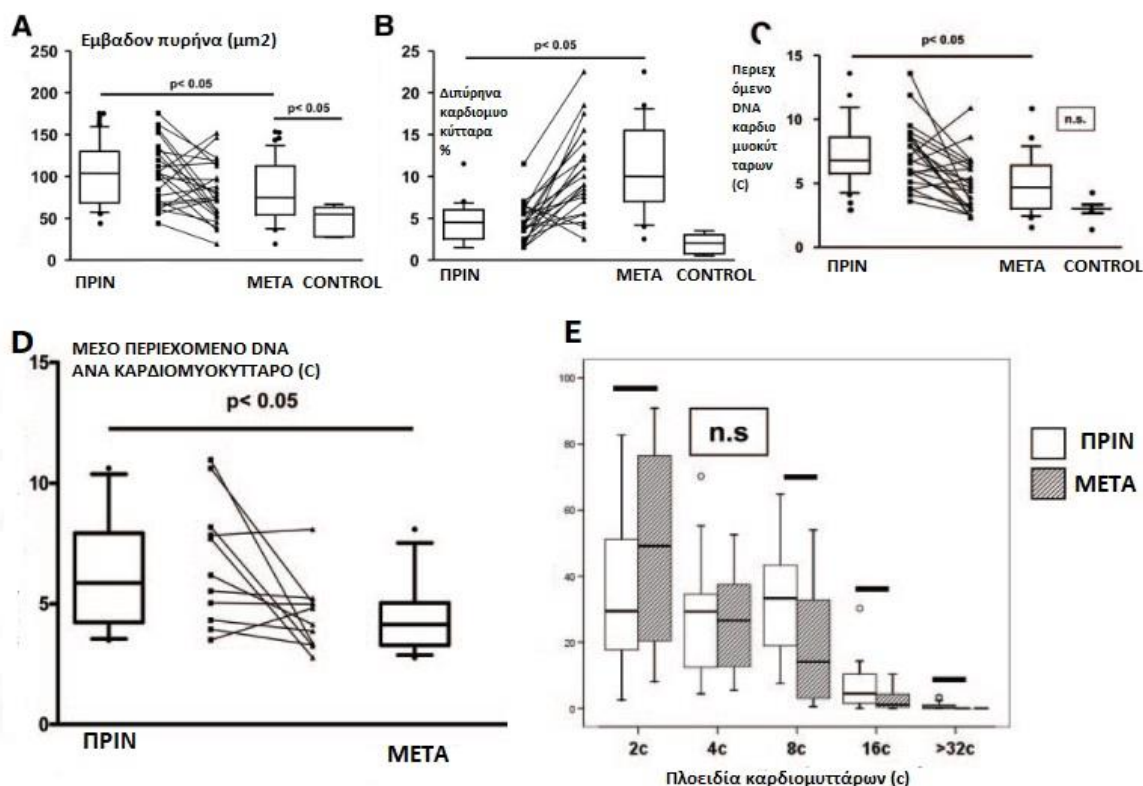
Συμπερασματικά η χρήση LVAD στην τροποποίηση του μεταβολισμού των μυοκαρδιακών κυττάρων είναι άρρηκτα συνδεδεμένος με την καρδιακή ανάνηψη. Μέσω της αποκατάστασης της μεταγραφικής ρύθμισης γονιδίων καίριων για το μεταβολισμό, αύξηση ενεργότητας συγκεκριμένων ενζύμων και πρωτεϊνών, αποκατάστασης της ποσότητας του οξειδωτικού υποστρώματος για την παραγωγή ενέργειας αυξάνεται η προσφορά ενέργειας στο κύτταρο για βελτίωση της λειτουργίας του. Επίσης με την εκτροπή του μεταβολισμού της γλυκόζης έχουμε αύξηση της παραγωγής σημαντικών δομικών και λειτουργικών στοιχείων απαραίτητα για την επιδιόρθωση των κυτταρικών δομών και παραγωγή αναγωγικών μορίων που προστατεύουν από τις βλαπτική έκθεση στο οξειδωτικό stress. Τέλος όσον αφορά τα μιτοχόνδρια που αποτελούν την κύρια πηγή ενέργειας παρατηρείται αποκατάσταση της γονιδιακής ρύθμισης, αύξηση της λειτουργικότητας του και βελτίωση τόσο της πυκνότητας του όγκου όσο και της φυσιολογικής κατανομής αυτού.

Γονιδίωμα

Εκτός από τις τροποποιήσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω όσον αφορά τα γονίδια που ελέγχουν διάφορες διαδικασίες που εμπλέκονται στην μυοκαρδιακή ανάνηψη (μεταβολισμός, απόπτωση, δομικές πρωτεΐνες κυττάρου κ.α.) από μελέτες αποδεικνύεται και γενικότερη αλλαγή στην ποσότητα και την δυνατότητα του κυτταρικού γονιδιώματος για αντιγραφή μετά την τοποθέτηση LVAD. Συγκεκριμένα σε μελέτη στην οποία μελετήθηκαν οι αλλαγές του γενετικού υλικού στην καρδιακή ανεπάρκεια και μετά την τοποθέτηση LVAD σε σύγκριση με υγιείς δότες προέκυψαν τα εξής συμπεράσματα: 1) Μετά την τοποθέτηση LVAD παρατηρήθηκε μείωση του μεγέθους των μυοκαρδιακών πυρήνων μέσω της μείωσης της περιμέτρου και του εμβαδού αυτών. Σημειώνεται επίσης ότι οι διαφορές ως προς την περίμετρο και το εμβαδό υπήρχαν και μεταξύ κυττάρων πριν την τοποθέτηση

LVAD και κυττάρων ομάδας ελέγχου 2) Μετά την τοποθέτηση LVAD διαπιστώθηκε αύξηση του πληθυσμού των καρδιομυοκυττάρων με περισσότερους από 2 πυρήνες και ειδικότερα αύξηση του φαινομένου τις διπλοειδίας με παράλληλη μείωση αυτού της πολυπλοειδίας. Αντίθετα διαφορές στον αριθμό των διπλοειδών κυττάρων δεν παρατηρήθηκαν σε κύτταρα πριν την τοποθέτηση LVAD και σε ομάδα ελέγχου 3) Μείωση της συνολικής ποσότητας DNA στα κύτταρα που είχαν υποστεί αποφόρτιση μέσω του LVAD και συνάμα η ποσότητα αυτών δεν εμφάνιζε στατιστική διαφορά με αυτών της ομάδας ελέγχου υποδεικνύοντας την τάση των πρώτων για επιστροφή στη φυσιολογική κυτταρική κατάσταση 4) Θετική συσχέτιση μεταξύ της μέσης περιεκτικότητας του κυττάρου σε DNA και του αριθμού των κεντρομεριδίων

Από μελέτες έχει παρατηρηθεί αύξηση του φαινομένου της πολυπλοειδίας στην καρδιακή ανεπάρκεια και ιδιαίτερα στα κύτταρα που έχουν εμφανίσει παθολογική υπερτροφία. Εικάζεται ότι στη δεδομένη κατάσταση έχουμε αύξηση των κυττάρων που εισέρχονται στον κύκλο της κυτταρικής διαίρεσης και μεταβαίνουν από το σημείο ελέγχου G1/S στη φάση S με τη βοήθεια των κυκλίνων. Στη φάση αυτή τα κύτταρα αυξάνουν το μέγεθος τους, το μέγεθος των οργανιδίων τους, την ποσότητα των πρωτεϊνών τους και διενεργείται αντιγραφή του DNA . Αυτό εξηγεί την αύξηση της ποσότητας του DNA και της πολυπλοειδίας που παρατηρείται στην καρδιακή ανεπάρκεια λόγω της υπερτροφίας. Μετά την τοποθέτηση LVAD και της βελτίωσης της καρδιακής λειτουργίας βλέπουμε αναστροφή των παραπάνω φαινομένων. Πιθανολογείται ότι λόγω της μείωσης των ερεθισμάτων για υπερτροφία μετά την αποφόρτιση των κυττάρων αίρεται η διακοπή της διαδικασίας της κυτταρικής διαίρεσης των καρδιομυοκυττάρων και μάλιστα επιταχύνεται. Έτσι εξηγείται η αύξηση των διπύρηνων κυττάρων που είναι κύτταρα που ελήφθησαν κατά τη διαδικασία της αντιγραφής και επίσης και η μείωση του φαινομένου της πολυπλοειδίας (Εικόνα 7). (32) Μπορούμε λοιπόν να θεωρήσουμε από τα παραπάνω στοιχεία το όφελος του LVAD στην αποκατάσταση του γονιδιώματος των καρδιομυοκυττάρων και την στην μυοκαρδιακή αναγέννηση καθώς προάγει την φυσιολογική κυτταρική διαίρεση που αποτελεί απαραίτητο στοιχείο στην διαδικασία αυτή και την ελάττωση των υπερτροφικών κυττάρων άρα και προαγωγή ανάστροφης αναδιαμόρφωσης.



Εικόνα 7. Α. Μετά την τοποθέτηση LVAD παρατηρήθηκε μείωση του μεγέθους των μυοκαρδιακών πυρήνων μέσω της μείωσης της περιμέτρου και του εμβαδού αυτών. Οι διαφορές ως προς την περίμετρο και το εμβαδό υπήρχαν και μεταξύ κυττάρων πριν την τοποθέτηση LVAD και κυττάρων ομάδας ελέγχου. Β. Μετά την τοποθέτηση LVAD διαπιστώθηκε αύξηση του ποσοστού των καρδιομυοκυττάρων που εμφάνιζαν διπλοειδία. Αντίθετα διαφορές στον αριθμό των διπλοειδών κυττάρων δεν παρατηρήθηκαν σε κύτταρα πριν την τοποθέτηση LVAD και σε ομάδα ελέγχου. Γ. Παρατηρήθηκε μείωση της συνολικής ποσότητας DNA στα κύτταρα που είχαν υποστεί αποφόρτιση μέσω του LVAD και συνάμα η ποσότητα αυτών δεν εμφάνιζε στατιστική διαφορά με αυτών της ομάδας ελέγχου. Δ. Μετά την τοποθέτηση LVAD μείωση της ποσότητας DNA κάθε κυττάρου. Ε. Μετά την τοποθέτηση LVAD διαπιστώθηκε αύξηση του πληθυσμού των καρδιομυοκυττάρων με περισσότερους από 2 πυρήνες και ειδικότερα αύξηση του φαινομένου τις διπλοειδίας με παράλληλη μείωση αυτού της πολυπλοειδίας.

Παρενέργειες

Από μελέτες που διεξήχθησαν παρατηρήθηκε ότι το κλάσμα εξώθησης, η ομοιοστασία του ασβεστίου, τα επίπεδα BNP και η ανάστροφη αναδιαμόρφωση ενώ παρουσίαζαν βελτίωση με τη βραχεία χρήση του LVAD το όφελος αντισταθμίζονταν με τη μακροχρόνια παραμονή του. Παράλληλα παρατηρούνταν αυξημένη εμφάνιση καρδιακής ατροφίας στην παρατεταμένη χρήση της συσκευής η οποία συνδεόταν με καρδιακή δυσλειτουργία. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός ο οποίος διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην διαδικασία αυτή περιγράφεται παρακάτω.

Η CaMKII (εξαρτώμενη από ασβέστιο καλμοδουλίνη πρωτεϊνική κινάση τύπου II) όταν ανιχνεύει μη φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου ενεργοποιείται μέσω της δέσμευσης της CaM (ασβεστοποιημένη καλμοδουλίνη) και αυτοφωσφορυλιώνεται στην περιοχή Thr 135 που της επιτρέπει να παραμένει ενεργοποιημένη ανεξάρτητα της CaM. Στη συνέχεια ενεργοποιεί τις αποκετυλάσες των ιστόνων μετατοπίζοντας αυτές από τον πυρήνα στο κυτταρόπλασμα. Αυτές με τη σειρά τους ενεργοποιούν τον MEF2 (ενισχυτικό παράγοντα μεταγραφής καρδιομυοκυττάρου) ο οποίος αυξάνει την έκφραση των καρδιακών γονιδίων της εμβρυικής ζωής και γονιδίων ανταπόκρισης στο stress όπως ο MSTN (ρυθμιστής αρνητικού αυξητικού παράγοντα μυοστατίνης) όπου διενεργούν αντι-υπερτροφική σηματοδότηση με αποτέλεσμα την λέπτυνση του τοιχώματος της κοιλίας όπως συμβαίνει στην προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι μελετητές σε μοριακό επίπεδο παρατήρησαν επίσης παρατήρησαν τα εξής: 1) Η αύξηση της διάρκειας χρήσης του LVAD οδήγησε στην αυξημένη ενεργοποίηση της κυτταροπλασματικής CaMKII (όχι της πυρηνικής) κάτι που δεν συνέβη κατά τη βραχεία χρήση του LVAD 2) Στην αυξημένη παραμονή του LVAD προκύπτει αύξηση της φωσφορυλίωσης της HDAC4 και του πυρηνικού MEF2 σε αντίθεση με τον κυτταροπλασματικό πιθανώς λόγω αύξησης της μετατόπισης του παράγοντα προς τον πυρήνα για την μεταγραφή αντι- υπερτροφικών γονιδίων 3) Η μακροχρόνια χρήση του LVAD αυξάνει την έκφραση της Ακτιβίνη Α (κοινές ενέργειες με MSTN), τον λόγο φωσφορυλιωμένου SMAD 2/3 προς SMAD 2/3 (σε βραχυχρόνια έτεινε να μειώνεται) και την έκφραση καρδιακού BMP1 (μορφογόνος πρωτεΐνη των οστών) όπου τα δύο τελευταία εμπλέκονται στην ενίσχυση της δράσης του σηματοδοτικού μονοπατιού του MSTN με το BMP1 να σχετίζεται με μειωμένο βαθμό ανάστροφης αναδιαμόρφωσης της κοιλίας 4) η βραχεία χρήση LVAD σχετίστηκε με μείωση της απόπτωσης 5) συγκρίνοντας τις μεταβολές συγκεκριμένων πρωτεϊνών στην ΚΑ και μετά την τοποθέτηση LVAD παρατηρήθηκε μείωση του λόγου φωσφορυλιωμένης ERK42 / ERK42 και φωσφορυλιωμένης ERK44 / ERK44 (εξοκυτταρική κινάση που ρυθμίζεται με σήμα), η φωσφορυλίωση της p 38 MAPK παρέμεινε αμετάβλητη, η φωσφορυλίωση της AKT δεν μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά, η φωσφορυλίωση του ρυθμιστή κυτταρικής ανάπτυξης mTOR (μηχανιστικός στόχος της ραπαμυκίνης) παρέμεινε αυξημένη, ο δείκτης τάσης CRF1 (υποδοχέας παράγοντα απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης) αυξήθηκε ενώ ο δείκτης CRF2 (ο οποίος εμπλέκεται στην ενεργοποίηση Akt και ERK) μειώθηκε. Οι παραπάνω πρωτεΐνες έχουν σημαντικό ρόλο στην προαγωγή της υπερτροφίας του καρδιακού μυός. Επίσης δεν σημειώθηκε κάποια μεταβολή στην ενεργοποίηση τους ως προς την χρονική διάρκεια της τοποθέτησης του LVAD 6) Από τις δομικές πρωτεΐνες η Ακτίνη και η MPSI παρέμειναν αμετάβλητες ενώ η δεσμίνη που αποτελεί ένδειξη προαγωγής υπερτροφίας μειώθηκε μετά τη χρήση συσκευής LVAD.

Από τα στοιχεία αυτά προκύπτει μείωση της ενεργοποίησης των μοριακών οδών που οδηγούν σε καρδιακή ατροφία κάτι που αντιστρέφεται σε αυξημένη χρονική διάρκεια τοποθέτησης LVAD. Παράλληλα οι μοριακοί οδοί που προάγουν μυϊκή υπερτροφία δεν παρουσιάζουν οι περισσότεροι μεταβολές ανεξάρτητα της διάρκειας της κοιλιακής αποφόρτισης. Συμπεραίνουμε ότι στο αρχικό διάστημα της λειτουργίας του LVAD η καταστολή των ατροφικών και η ενεργοποίηση του υπερτροφικών διαδικασιών συμβάλλει στην αποκατάσταση των δομικών στοιχείων καρδιομυοκυττάρων και της μάζας της καρδιάς. Από την άλλη στην παρατεταμένη διάρκεια κοιλιακής αποφόρτισης ενεργοποιούν τους μηχανισμούς προαγωγής ατροφίας με αποτέλεσμα την άρση των ευμενών επιδράσεων του LVAD και περαιτέρω καρδιακής δυσλειτουργίας. Πιθανολογείται λόγω της λεπτύνσης του τοιχώματος προκαλείται μείωση του κλάσματος εξωθήσεως οδηγώντας τελικά συμπτωματολογία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (33). Στον αντίποδα η μελέτη των Διάκου και συνεργατών υποστηρίζει αντίθετα την μη επαγωγή της ατροφικής αναδιαμόρφωσης με τη χρήση συνεχής ροή LVAD (34). Συνεπώς υπάρχει ανάγκη σχεδιασμού μελετών στο μέλλον για την αποσαφήνιση της πιθανότητας πρόκλησης ατροφίας στις μηχανικά υποστηριζόμενες καρδιές σε σύγκριση με τον τύπο της συσκευής καθώς και την εμπλοκή φαρμάκων που θεωρείται πως δρουν προστατευτικά στο συγκεκριμένο φαινόμενο όπως η Κλεβουτερόλη που έχει εισαχθεί στο πρωτόκολλο του Harefield.

Επιπρόσθετα μελέτες επισημαίνουν την πιθανή επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας από την παρατεταμένη χρήση του LVAD. Αυτό συμβαίνει καθώς οι συσκευές αυτές αυξάνουν το προφορτίο της δεξιάς κοιλίας ενώ προκαλούν και μία μετατόπιση προς τα αριστερά του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Με αυτό τον τρόπο δημιουργείται μια χρόνια επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας όπου η διατήρηση της λειτουργικότητας αυτής είναι ζωτική τόσο για την καθυστέρηση της προόδου της καρδιακής ανεπάρκειας όσο και την δυνατότητα του ασθενούς για μελλοντική μεταμόσχευση. Ένα ακόμη στοιχείο αποτελεί ή αναφορά σε μελέτες της αύξησης της ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος σε LVAD συνεχούς ροής. Η πιο πιθανή εξήγηση θεωρείται το γεγονός της υπερ-ενεργοποίησης των βαροϋποδοχέων λόγω της απουσίας σφυγμικότητας με αποτέλεσμα την αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού με όλες τις δυσμενείς συνέπειες που προκαλεί αυτό. Τέλος η ανεύρεση αυξημένων μοριακών δεικτών φλεγμονής όπως CRP, IL-7, IL-8, TNF κ.α. κατά την διάρκεια παραμονής του LVAD οδηγεί στο συμπέρασμα της αυξημένου φλεγμονώδους περιβάλλοντος πιθανώς ως αντίδραση τύπου ξένου σώματος (2) επάγοντας πιθανά ινωτικά φαινόμενα στο μυοκάρδια με σοβαρά αρνητική επίπτωση στην ανάνηψη του οργάνου.

Απογαλακτισμός από LVAD- Μελέτες -Επιλογή ασθενών

Για το λόγο αυτό διεξήχθησαν αρκετές μελέτες για την πιθανότητα διατήρησης της ανάνηψης μετά την αφαίρεσή του LVAD καθώς και τα χαρακτηριστικά των ασθενών στους οποίους προάγεται ανάνηψη. Παρακάτω παρατίθενται οι πιο σημαντικές μελέτες της βιβλιογραφίας καθώς και χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν ή ανένηψαν (αναλόγως την εργασία).

1. Thoratec registry

Διεξαγωγή: 1990-1999. Χαρακτηριστικά: 22 ασθενείς με NIHD (12 μυοκαρδίτιδα, 4 καρδιομυοπάθεια της λοχείας, 1 ιογενής, 2 ιδιοπαθής), 12 γυναίκες, μέση ηλικία 32 έτη, διάρκεια υποστήριξης 57 ημέρες, χρήση συσκευής Thoratec (πνευματικό LVAD). Τελικό συμπέρασμα: Όφελος LVAD σε οξείες μυοκαρδίτιδες(35)

2. Berlin Group

Διεξαγωγή: 1995-2004 και στη συνέχεια έως 2008. 32 ασθενείς από 131 σύνολο με DCM. Χαρακτηρίστηκα: 30 άνδρες, 4,5 μήνες μέσος όρος υποστήριξης LVAD. Αποτελέσματα: Από τους 32, 4 απεβίωσαν 2 για καρδιολογικούς λόγους, 2 για μη, υπόλοιποι επιβίωση >3 ετών. Γενικό συμπέρασμα μελέτης: Κακοί προγνωστικοί παράγοντες οι LVEDD>55, LVEF<45 προ αφαίρεσης LVAD και διάρκεια καρδιακής ανεπάρκειας >= 5 ετών. Ασθενείς έχοντας 2 από τους 3 παράγοντες έχουν μειωμένη πιθανότητα για ανάνηψη.(36)

Επόμενη μελέτη 2008. Από 188 ασθενείς με IDCM σε 30 αφαίρεση LVAD. Χαρακτηριστικά: EF 30-44 και LVEED 56-60mm κατά την αφαίρεση της συσκευής, χρήση συσκευών LVAD, BiVAD, RVAD. Αποτελέσματα: Πιθανότητα επιβίωσης 5 και 10 έτη μετά τον απογαλακτισμό με LVAD όταν στον 1ο χρόνο δεν υπήρξε επανεμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας 84% και 61% αντίστοιχα. Τελικό συμπέρασμα μελέτης: Όσοι ασθενείς έχουν μικρότερης χρονικής διάρκειας ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, ήταν νεότεροι και χρειάζονταν μικρότερο χρόνο υποστήριξης με LVAD έχουν αυξημένη πιθανότητα για ανάνηψη(37)

3. Μελέτη του Πανεπιστημίου του Pittsburg

Διεξαγωγή 1996-2003. Από 154 άτομα με LVAD κρίθηκε δυνατή η αφαίρεση σε 10. χαρακτηριστικά: 2 ισχαιμικής και 8 μη ισχαιμικής αιτιολογίας(4 PPCM,3 μυοκαρδίτιδα, 1 ιδιοπαθής), 120 ημέρες μέσος χρόνος υποστήριξης, μέση ηλικία 30 ετών, 88% γυναίκες. Τελικό συμπέρασμα: Η υποστήριξη με LVAD προσφέρει καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με καρδιομυοπάθεια της κύησης και μυοκαρδίτιδα.(38)

4. IMAC2 (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy) κοόρτη

Διεξαγωγή: 2002-2008. Σε 14 ασθενείς με οξεία μυοκαρδίτιδα τέθηκε LVAD 8 τέθηκαν υποψήφιοι για ανάνηψη. Χαρακτηριστικά: Μέση ηλικία 30 έτη, 38% άνδρες, 10 με σφυγμικό LVAD 4 με συνεχής ροής, εμφύτευση 1 μήνα μετά τα συμπτώματα, σε ανανηπτόμενους αυξημένη φλεγμονή, λίγη ίνωση και μειωμένη LVEDD ενώ στους μη αντίστροφα. Συμπέρασμα: Αυξημένη πιθανότητα ανάνηψης σε πρόσφατης έναρξης καρδιομυοπάθεια, βιοψία και LVEDD οδηγοί για πιθανή ανάνηψη.(39)

5. MCS UNOS (United Network Organ Sharing) registry

Διεξαγωγή: 2005- 2013. Από 686 ασθενείς έγινε αφαίρεση LVAD λόγω ανάνηψης σε 34. Χαρακτηριστικά ατόμων με ανάνηψη: Μέση ηλικία 40 έτη, γυναίκες 41%, 33 HeartMate II και 1 Heartware συσκευή και μέση διάρκεια υποστήριξης 382 ημέρες ενώ 66% αυτών η ανάνηψη διατηρήθηκε μετά από 1 έτος. Τελικά αποτελέσματα: Οι ασθενείς που εμφάνισαν ανάνηψη είχαν μικρότερη ηλικία, ήταν γυναίκες, μη ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιομυοπάθεια, είχαν χαμηλότερο BMI, δεν είχε τοποθετηθεί πριν ICD και μετρήθηκε χαμηλότερη κρεατινίνη ορού.(40)

6. Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York

Διεξαγωγή: 2006. Σε 21 ασθενείς (8 με στεφανιαία νόσο, 13 με IDCM) από 34 αρχικά όπου είχε τοποθετηθεί LVAD δόθηκε αγωγή νευροορμονικού αποκλεισμού και έγινε προσπάθεια απογαλακτισμού. Χαρακτηριστικά ασθενών που επελέγησαν: Μέση ηλικία 48 έτη, διάρκεια νόσου πριν LVAD έως 821 ημέρες, συσκευή 20 HeartMate II και 1 VentrAssist. Αποτελέσματα: 16 άτομα εμφάνισαν ανάστροφη αναδιαμόρφωση και μετά από έλεγχο με μείωση στροφών της συσκευής 3 απογαλακτίστηκαν. Τελικά συμπεράσματα: Η χρήση νευρο-ορμονικού αποκλεισμού βοηθά στην ανάστροφη αναδιαμόρφωση ενώ η μειωμένη διάρκεια νόσου προ LVAD, η λιγότερη ίνωση, η λιγότερη υπερτροφία και η ρύθμιση με αυξημένες στροφές LVAD αυξάνουν την πιθανότητα απογαλακτισμού.(41)

7. Μελέτη Harefield

Διεξαγωγή: 1999-2001. 15 ασθενείς έλαβαν LVAD σφυγμικής ροής και φαρμακολογικό πρωτόκολλο για καρδιακή ανεπάρκεια + κλεβουτερόλη με 11 να αφαιρείται η συσκευή. Χαρακτηριστικά ασθενών που ανένηψαν: EF κατά την αφαίρεση 65 % μέσος όρος, LVEDD 56, 321 ημέρες υποστήριξης. Τελικά αποτελέσματα: Ελευθερία από απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας σε 1ο και 4ο έτος 100% και 89% αντίστοιχα. Συμπέρασμα: Η φαρμακευτική αγωγή και οι συσκευές LVAD σφυγμικής ροής προάγουν ανάνηψη.(37)

Επίσης διεξήχθη νέα μελέτη 2006-2009. 20 ασθενείς με NIHD (αποκλεισμός μυοκαρδίτιδας) τοποθετήθηκε συσκευή LVAD συνεχής ροής HeartMate II σε συνδυασμό με νευροορμονικό αποκλεισμό και κλεβουτερόλη. Χαρακτηριστικά ασθενών προ της τοποθέτησης LVAD: ηλικία 16-58, LVEDD 57-91mm, LVEF 7-34%, PCWP 31 mmHg, υποστηρίζονταν από ινότροπα, 16 ήταν άνδρες, μέση χρ. Αποτελέσματα: 10 ασθενείς εμφάνισαν ανάνηψη διάρκειας 1-3 ετών με το 66% να έχουν εμφανίσει καρδιακή ανεπάρκεια πριν την εμφύτευση LVAD σε διάστημα έως και 6 μήνες πριν. Επίσης προ της αφαίρεσης της συσκευής σε χαμηλή ροή εμφάνιζαν μέσο όρο LVEF 70%, LVEDD 48 mm, PCWP 6 mmHg. Συμπέρασμα: Η χρήση συνεχούς ροής LVAD σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή μπορεί να προάγει μυοκαρδιακή ανάνηψη.(42)

8. INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) Registry

Διεξαγωγή: 2006-2015. Από 13454 ασθενείς με LVAD 163 εμφάνισαν ανάνηψη ικανή για απογαλακτισμό από τη συσκευή και 8805 εμφάνισαν μερική ανάνηψη. Χαρακτηριστικά ασθενών με αφαίρεση LVAD: Μέση ηλικία 45 έτη, 38,7% γυναίκες, 85,9% μη ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιομυοπάθεια, 95,7% αξονικής ροής LVAD, μέση διάρκεια υποστήριξης 16 μήνες. Τελικά αποτελέσματα: Αυξημένη

πιθανότητα για ανάνηψη εμφάνιζαν οι νεότεροι ασθενείς (<50), μη ισχαιμικής αιτιολογίας, με LVEDD<6,5 cm, PASP<50mmHg, χρόνο διάγνωσης καρδιακής ανεπάρκειας<2 ετών, με συσκευές LVAD αξονικής ροής, χωρίς τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και με διαγνώσεις μυοκαρδίτιδας, καρδιομυοπάθεια της κύησης και καρδιομυοπάθεια από τη χρήση ανδριαμυκίνης. Τέλος οι ασθενείς στους οποίους τοποθετήθηκε LVAD με παλμική ροή είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάνηψης σε σύγκριση με των LVAD με συνεχή ροή.(43)

9. Μελέτη RESTAGE-HF (REmission from Stage D Heart Failure)

Διεξαγωγή: 2012-2015. Αποτελέσε μια προοπτική, πολυκεντρική μελέτη αξιολόγησης της μυοκαρδιακής ανάνηψης με τη χρήση LVAD ,συγκεκριμένου φαρμακευτικού πρωτοκόλλου (λισινοπρίλη, καρβεδιλόλη, διγοξίνη, λοσαρτάνη, σπειρονολακτόνη) και πρωτοκόλλου παρακολούθησης. Πρωτογενής καταληκτικό σημείο αποτέλεσε η δυνατότητα αφαίρεσης LVAD 18 μήνες μετά την τοποθέτηση του εφόσον οι ασθενείς παρουσιάζουν ύφεση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας στους 12 μήνες και δευτερογενές καταληκτικό η διάρκεια της ανάνηψης των παραπάνω έως 3 έτη. Από τους 40 ασθενείς που επελέγησαν 36 κατάφεραν να εφαρμόσουν το πρωτόκολλο και από αυτούς 16 τελικώς έγινε εφικτή η αφαίρεση του LVAD. χαρακτηριστικά ασθενών που επελέγησαν: Μέση ηλικία 35 έτη, 68% άνδρες, με μη ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιοπάθεια διάρκειας μικρότερη των 5 ετών, 95% με υποστήριξη ινοτρόπων, 17,5% με προσωρινή μηχανική υποστήριξη, με μέσες τιμές EF 15%, LVEED 7,3 , LVESD 6,7 και PCWP 26 και συσκευή LVAD η HeartMate II. Τελικά αποτελέσματα: Από τους 36 ασθενείς σε 16 έγινε αφαίρεση LVAD ‘όπου επιβίωσαν 12 μήνες μετά την αφαίρεση και 14 από αυτούς έτειναν να φτάσουν τα 3 έτη. Επίσης μόνο η κρεατινίνη ορού είχε στατιστική σημαντικότητα ως προς την πρόβλεψη ανάνηψης. Συμπέρασμα μελέτης: Η χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων καθώς και η παρακολούθηση των ασθενών με συγκεκριμένο πρωτόκολλο αυξάνει την πιθανότητα ανάνηψης και διάρκειας αυτής μετά την αφαίρεση των συσκευών LVAD. (44)

Από τις παραπάνω μελέτες συμπεραίνουμε ότι τα χαρακτηριστικά: νεότερη ηλικία, μη- ισχαιμική καρδιοπάθεια, μικρότερης χρονικής διάρκειας ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, μικρότερο χρόνο υποστήριξης με LVAD, χρήση φαρμακευτικής αγωγής καρδιακής ανεπάρκειας και μειωμένο LVEED αποτελούν παράγοντες υπέρ της μυοκαρδιακής ανάνηψης ασθενών που φέρουν συσκευή LVAD.

Εκτός των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών μεγάλο ρόλο για την πρόβλεψη της μυοκαρδιακής ανάνηψης αποτελεί και το «reverse ramp protocol test”. Σε αυτό μειώνονται σταδιακά η ταχύτητα του ρότορα του LVAD ανά λεπτό σε σημείο που η καρδιά να μην υποστηρίζεται μηχανικά από τη συσκευή χωρίς παράλληλα την αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης αυτής (τελικές τιμές HeartMate II 6000 rpm, HeartMate III 4000 rpm, HVAD 1800 rpm)(45). Έπειτα λαμβάνονται μετρήσεις με πιο διαδεδομένες πλέον αυτές από το πρωτόκολλο του Harefield για απογαλακτισμό από LVAD. Στο 1^ο στάδιο διενεργείται υπέρηχος πριν τη μείωση της ταχύτητας του ρότορα όπου θα πρέπει LVEDD<60mm , LVESD <50mm, LVEF>45% χωρίς μεταβολές μετά τη μείωση της ταχύτητας λειτουργίας της

συσκευής, 2^ο στάδιο η διενέργεια καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας όπου πρέπει $PVO_2 > 18 \text{ ml/kg/min}$ και $VE/VCO_2 < 34$, 3^ο στάδιο η διενέργεια δεξιού καθετηριασμού όπου πρέπει $CI > 2,12 \text{ L/min}$ και $PCWP < 15 \text{ mmHg}$ και τέλος στο 4^ο στάδιο που διενεργείται τη μέρα της επέμβασης εξαγωγής του LVAD θα πρέπει οι μετρήσεις του σταδίου 3 να ισχύουν κατά τον αποκλεισμό της κάνουλας εξόδου της συσκευής(46). Επιπρόσθετα από μελέτες που έχουν δημοσιευτεί προκύπτουν διάφορες μετρήσεις που δυνητικά θα μπορούσαν να προβλέψουν την μυοκαρδιακή ανάνηψη όπως η προ LVAD μέγιστη LV Torsion (47), η σταθερά του χρόνου διαστολής της AP κοιλίας (tau) και του LV dp/dt όπου μετρούνται με αριστερό καρδιακό καθετηριασμό με την πρώτη να είναι μειωμένη και τη δεύτερη αυξημένη σε μυοκαρδιακή ανάνηψη(48) ενώ επίσης η πρώτη αποτελεί προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης από νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια και για ανάστροφη αναδιαμόρφωση(49). Τέλος δείκτες όπως αυξημένο τελοδιαστολικό RWT πριν την αφαίρεση LVAD, η αύξηση της MAP κατά το 6MWT και το αυξημένο κύμα S' $> 8 \text{ cm/s}$ παρουσιάζουν αυξημένη συσχέτιση με ανάνηψη μετά τον απογαλακτισμό από το LVAD.(50)

Συνεπώς παρόλο που η διεθνή βιβλιογραφία παρουσιάζει χαμηλά ποσοστά μυοκαρδιακής ανάνηψης ασθενών όπου έχει γίνει τοποθέτηση LVAD παρατηρείται στη συγκεκριμένη εργασία μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά τον πληθυσμό μελέτης και τα χαρακτηριστικά αυτού (ηλικία, καρδιακή πάθηση κ.α.) καθώς και τον πρωτοκόλλων θεραπείας και αξιολόγησης της μυοκαρδιακής ανάνηψης διεθνώς. Η εξακρίβωση ορισμένων χαρακτηριστικών των ασθενών καθώς και συγκεκριμένων δεικτών απεικονιστικών και μοριακών όπως αυτοί που αναλύονται στην εργασία θα μπορούσαν να συντελέσουν στην δημιουργία αλγορίθμων που θα προβλέπουν με ασφάλεια ποιοι ασθενείς θα είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για μυοκαρδιακή ανάνηψη. Επίσης ανάγκη φαίνεται να υπάρχει στη υιοθέτηση κοινών διεθνών κριτηρίων φαρμακευτικής θεραπείας και αξιολόγησης. Με την εφαρμογή των παραπάνω μέτρων πιθανώς στο μέλλον τα ποσοστά ανάνηψης να αυξηθούν σε μεγάλο ποσοστό μαζί με τις εξελίξεις που παρουσιάζονται μέσω των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών αφαίρεσης των συσκευών που παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των σημερινών.

Θεραπεία αρρυθμιών και χρήση CRT

Εκτός από τις μελέτες για την ανάνηψη του μυοκαρδίου από άμεσες βλάβες αυτού συναντάται πλέον και μεγάλο ενδιαφέρον για την μυοκαρδιακή ανάνηψη σε ασθενείς οι οποίοι έχουν εμφανίσει καρδιακή ανεπάρκεια ως αποτέλεσμα χρόνιας επιβάρυνσης από αρρυθμίες. Η πιο χαρακτηριστική αποτελεί η υπομελέτη NEOLITH II όπου ανέδειξε την βελτίωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας μέσω της βελτίωσης του κλάσματος εξωθήσεως και μείωσης συμβαμάτων σε ασθενείς με μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια προκαλούμενη από αριστερό σκελικό αποκλεισμό (LBBB NICM) μετά από θεραπεία συγχρονισμού με CRT. Τα χαρακτηρίστηκα που βρέθηκαν να εμφανίζουν οι ανταποκρινόμενοι στην CRT θεραπεία αποτελούν 1) απουσία υπέρτασης 2) χαμηλότερα επίπεδα αζώτου της ουρίας (BUN) στο αίμα και η μειωμένη καρδιακή συχνότητα. (51) Επίσης στη βιβλιογραφία αναφέρεται και η μείωση της μάζας ,του όγκου της AP κοιλίας (52) και της και της μείωσης της λειτουργικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς (2) μετά την χρήση των παραπάνω συσκευών. Οι μοριακοί μηχανισμοί που εικάζονται ότι εμπλέκονται έχουν σχέση με τη βελτίωση της λειτουργίας των διαύλων Na^+ , K^+ , Ca^{2+} και κατ'επέκταση βελτίωση του κύκλου του ασβέστιο στο κύτταρο το οποίο θα οδηγήσει σε μείωση της διάρκειας του δυναμικού εκπόλωσης με αποτέλεσμα την αναστροφή του δυσσυγχρονισμού των κοιλιών. Παράλληλα εικάζεται και εμπλοκή των CRTs στους μηχανισμούς ρύθμισης του μιτοχονδριακού γονιδιώματος ευόδωση της μοριακής σηματοδότησης και αναστολή αποπτωτικών σημάτων (53). Επιπρόσθετα συγκεκριμένη μελέτη ανέδειξε τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας μετά από ανάταξη οποιουδήποτε τύπου αρρυθμίας και διάρκειας αυτής με εξαίρεση τους ασθενείς με αυξημένο αριθμό έκτακτων κοιλιακών συστολών (54). Τέλος σε άλλη μελέτη για την βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας και της επίτευξης αναστροφής αναδιαμόρφωσης στην παιδιατρική μυοκαρδιοπάθεια προκαλούμενη από ταχυκαρδία (TIC) μετά από αντιμετώπιση της με φαρμακευτικούς και επεμβατικούς τρόπους το αυξημένο κλάσμα εξωθήσεως, η νεαρότερη ηλικία και η αυξημένη καρδιακή συχνότητα αποτέλεσαν στατιστικά σημαντικούς δείκτες ενώ οι μικρές διαστάσεις της αριστερής κοιλίας σχετίστηκαν με αναστροφή αναδιαμόρφωση (54).

Από τα παραπάνω δεδομένα παρατηρούμε αρχικά ότι με τις παραπάνω παρεμβάσεις σε συγκεκριμένες αρρυθμιολογικές καταστάσεις επιτυγχάνεται το φαινόμενο της μυοκαρδιακής ύφεσης. Επίσης ιδιαίτερα για τους CRT τα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της αυξημένης πιθανότητας για μυοκαρδιακή ανάνηψης με τα κριτήρια όπου αυτή πλέον ορίζεται δεδομένου των αποτελεσμάτων που εμφανίζει επιπρόσθετα στην εμφάνιση συμβαμάτων και στην γνωστή πλέον στην ιατρική πρακτική βελτίωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Υπάρχει συνεπώς ανάγκη σχεδιασμού και διενέργειας νέων μελετών με ασθενείς με συγκεκριμένα χαρακτηρίστηκα ως κριτήρια εισαγωγής σε αυτές για την πιστοποίηση της επίτευξης μυοκαρδιακής ανάνηψης σε συγκεκριμένους πληθυσμούς με συγκεκριμένες αρρυθμιολογικές καταστάσεις.

Συμπέρασμα

Από την παρούσα εργασία εξάγονται συγκεκριμένα συμπεράσματα για την εφικτότητα μυοκαρδιακής ανάνηψης. Αρχικά πιστοποιείται ότι δύναται να υπάρξει ως φαινόμενο καθώς όχι μόνο πιστοποιείται ως γεγονός σε μεγάλες διεθνείς μελέτες αλλά έχει ανευρεθεί και ένας αριθμός εμπλεκόμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών με διαφορετικό βαθμό συμμετοχής άλλοτε για τον καθένα. Επίσης τίθενται τα κριτήρια για τον ορισμό αυτής για την αποφυγή παρερμηνειών και λανθασμένων γενικεύσεων. Το γεγονός του χαμηλού και διαφορετικού ποσοστού επιτυχίας στις παρεμβάσεις που αναλύθηκαν παραπάνω καθώς και η μερική αναστροφή των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που επέφεραν καρδιακή ανεπάρκεια αναδεικνύει ότι η μυοκαρδιακή ανάνηψη παρουσιάζεται ως ένα φαινόμενο με ευρύ φάσμα παρά ως ένα φαινόμενο «όλα ή ουδέν». Αντίθετα εξαρτάται άμεσα από το είδος της βλάβης που υπόκειται η καρδιά, τη θεραπευτική παρέμβαση και συγκεκριμένα χαρακτηρίστηκα της νόσου και των ασθενών τα οποία προδιαθέτουν την ευόδωση του συγκεκριμένου φαινομένου με επιτυχία. Με αυτό τον τρόπο αποτελεί ανάγκη σχεδιασμού νέων μελετών με συγκεκριμένα κριτήρια εισαγωγής ασθενών αναλόγως ασθένειας και παρέμβασης, σταθερά φαρμακευτικά πρωτόκολλα και πρωτόκολλα παρακολούθησης για τον καθορισμό των πραγματικών διαστάσεων του μυοκαρδίου για ανάνηψη. Η μυοκαρδιακή ανάνηψη θα αποτελέσει εντατικό πεδίο μελέτης τα επόμενα χρόνια. Αυτό διαφαίνεται από την τάση πλέον επίσημων οργανισμών για την επανακατηγοριοποίηση των ασθενών αυτών με παράδειγμα αναφοράς την Αμερικανική Εταιρία Καρδιολογίας (AHA) η οποία δημιούργησε την κατάταξη HFimpEF για τους ασθενείς όπου μετά από θεραπευτικές παρεμβάσεις βελτίωσαν την καρδιακή λειτουργία τους μελετώντας τους ως ξεχωριστή ομάδα. Με την ανάπτυξη της τεχνολογίας και την διεύρυνση της χρήσης νευρωνικών δικτύων και τεχνητής νοημοσύνης στο μέλλον ευελπιστείτε ο σχεδιασμός ατομικών αλγορίθμων πρόβλεψης της δυνατότητας των ασθενών για μυοκαρδιακή ανάνηψη ωφελώντας όχι μόνο αυτούς προσφέροντας τους περισσότερα και ποιοτικότερα έτη επιβίωσης αλλά μειώνοντας και παράλληλα τον αριθμό των υποψηφίων ασθενών στις λίστες αναμονής μοσχεύματος καρδιάς.

Βιβλιογραφία

1. Mann DL, Barger PM, Burkhoff D. Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target? *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):2465-72.
2. Marinescu KK, Uriel N, Mann DL, Burkhoff D. Left ventricular assist device-induced reverse remodeling: it's not just about myocardial recovery. *Expert Rev Med Devices*. 2017;14(1):15-26.
3. Motiwala SR, Gaggin HK. Biomarkers to Predict Reverse Remodeling and Myocardial Recovery in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2016;13(5):207-18.
4. Hoevelmann J, Muller E, Azibani F, Kraus S, Cirotta J, Briton O, et al. Prognostic value of NT-proBNP for myocardial recovery in peripartum cardiomyopathy (PPCM). *Clin Res Cardiol*. 2021;110(8):1259-69.
5. Broch K, Eek C, Wergeland R, Ueland T, Skardal R, Aukrust P, et al. NT-proBNP predicts myocardial recovery after non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Scand Cardiovasc J*. 2012;46(2):65-71.
6. Somuncu MU, Tatar FP, Kalayci B, Avci A, Gudul NE, Serbest NG, et al. Role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and troponin T in predicting right ventricular recovery in myocardial infarction. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2021;43(1):27-33.
7. Husebye T, Eritsland J, Arnesen H, Bjornerheim R, Mangschau A, Seljeflot I, et al. Association of interleukin 8 and myocardial recovery in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by acute heart failure. *PLoS One*. 2014;9(11):e112359.
8. Lee SG, Cheong JP, Shin JK, Kim JW, Park JH. Persistent ST-segment elevation after primary stenting for acute myocardial infarction: its relation to left ventricular recovery. *Clin Cardiol*. 2002;25(8):372-7.
9. Prenner SB, Swat SA, Ng J, Baldrige A, Wilcox JE. Parameters of repolarization heterogeneity are associated with myocardial recovery in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2020;301:147-51.
10. Beleslin B, Ostojic M, Djordjevic-Dikic A, Vukcevic V, Stojkovic S, Nedeljkovic M, et al. The value of fractional and coronary flow reserve in predicting myocardial recovery in patients with previous myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008;29(21):2617-24.
11. Meimoun P, Malaquin D, Benali T, Boulanger J, Zemir H, Sayah S, et al. Non-invasive coronary flow reserve after successful primary angioplasty for acute anterior myocardial infarction is an independent predictor of left ventricular recovery and in-hospital cardiac events. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(9):1071-9.
12. Palmer S, Layland J, Carrick D, Williams PD, Judkins C, Gong FF, et al. The Index of Microcirculatory Resistance Postpercutaneous Coronary Intervention Predicts Left Ventricular Recovery in Patients With Thrombolysed ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Interv Cardiol*. 2016;29(2):146-54.
13. Shah P, Bristow MR, Port JD. MicroRNAs in Heart Failure, Cardiac Transplantation, and Myocardial Recovery: Biomarkers with Therapeutic Potential. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(6):454-64.
14. Barton PJ, Felkin LE, Birks EJ, Cullen ME, Banner NR, Grindle S, et al. Myocardial insulin-like growth factor-I gene expression during recovery from heart failure

- after combined left ventricular assist device and clenbuterol therapy. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I46-50.
15. Sheppard R, Bedi M, Kubota T, Semigran MJ, Dec W, Holubkov R, et al. Myocardial expression of fas and recovery of left ventricular function in patients with recent-onset cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1036-42.
 16. Butler CR, Jugdutt BI. The paradox of left ventricular assist device unloading and myocardial recovery in end-stage dilated cardiomyopathy: implications for heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev*. 2012;17(4-5):615-33.
 17. Hunt SA. Comment--the REMATCH trial: Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *J Card Fail*. 2002;8(2):59-60.
 18. Felkin LE, Lara-Pezzi E, George R, Yacoub MH, Birks EJ, Barton PJ. Expression of extracellular matrix genes during myocardial recovery from heart failure after left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(2):117-22.
 19. Mahr C, Gundry RL. Hold or fold--proteins in advanced heart failure and myocardial recovery. *Proteomics Clin Appl*. 2015;9(1-2):121-33.
 20. Bruckner BA, Stetson SJ, Farmer JA, Radovancevic B, Frazier OH, Noon GP, et al. The implications for cardiac recovery of left ventricular assist device support on myocardial collagen content. *Am J Surg*. 2000;180(6):498-501; discussion -2.
 21. Zhang J, Narula J. Molecular biology of myocardial recovery. *Surg Clin North Am*. 2004;84(1):223-42.
 22. Dandel M, Hetzer R. Myocardial recovery during mechanical circulatory support: cellular, molecular, genomic and organ levels. *Heart Lung Vessel*. 2015;7(2):110-20.
 23. Latif N, Yacoub MH, George R, Barton PJ, Birks EJ. Changes in sarcomeric and non-sarcomeric cytoskeletal proteins and focal adhesion molecules during clinical myocardial recovery after left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(3):230-5.
 24. Birks EJ, Hall JL, Barton PJ, Grindle S, Latif N, Hardy JP, et al. Gene profiling changes in cytoskeletal proteins during clinical recovery after left ventricular-assist device support. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I57-64.
 25. Rame JE, Lavandero S. Subcellular Remodeling of the T-Tubule Membrane System: The Limits of Myocardial Recovery Revealed? *Circulation*. 2017;135(17):1646-50.
 26. Terracciano CM, Harding SE, Adamson D, Koban M, Tansley P, Birks EJ, et al. Changes in sarcolemmal Ca entry and sarcoplasmic reticulum Ca content in ventricular myocytes from patients with end-stage heart failure following myocardial recovery after combined pharmacological and ventricular assist device therapy. *Eur Heart J*. 2003;24(14):1329-39.
 27. Madamanchi A. Beta-adrenergic receptor signaling in cardiac function and heart failure. *McGill J Med*. 2007;10(2):99-104.
 28. Pandalai PK, Bulcao CF, Merrill WH, Akhter SA. Restoration of myocardial beta-adrenergic receptor signaling after left ventricular assist device support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(5):975-80.
 29. Akhter SA, D'Souza KM, Malhotra R, Staron ML, Valeroso TB, Fedson SE, et al. Reversal of impaired myocardial beta-adrenergic receptor signaling by continuous-flow left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(6):603-9.

30. Gupte AA, Hamilton DJ, Cordero-Reyes AM, Youker KA, Yin Z, Estep JD, et al. Mechanical unloading promotes myocardial energy recovery in human heart failure. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(3):266-76.
31. Badolia R, Ramadurai DKA, Abel ED, Ferrin P, Taleb I, Shankar TS, et al. The Role of Nonglycolytic Glucose Metabolism in Myocardial Recovery Upon Mechanical Unloading and Circulatory Support in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2020;142(3):259-74.
32. Wohlschlaeger J, Levkau B, Brockhoff G, Schmitz KJ, von Winterfeld M, Takeda A, et al. Hemodynamic support by left ventricular assist devices reduces cardiomyocyte DNA content in the failing human heart. *Circulation*. 2010;121(8):989-96.
33. Castillero E, Ali ZA, Akashi H, Giangreco N, Wang C, Stohr EJ, et al. Structural and functional cardiac profile after prolonged duration of mechanical unloading: potential implications for myocardial recovery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(5):H1463-H76.
34. Diakos NA, Selzman CH, Sachse FB, Stehlik J, Kfoury AG, Wever-Pinzon O, et al. Myocardial atrophy and chronic mechanical unloading of the failing human heart: implications for cardiac assist device-induced myocardial recovery. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(15):1602-12.
35. Farrar DJ, Holman WR, McBride LR, Kormos RL, Icenogle TB, Hendry PJ, et al. Long-term follow-up of Thoratec ventricular assist device bridge-to-recovery patients successfully removed from support after recovery of ventricular function. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(5):516-21.
36. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Potapov E, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Long-term results in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy after weaning from left ventricular assist devices. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I37-45.
37. Birks EJ. Myocardial recovery in patients with chronic heart failure: is it real? *J Card Surg*. 2010;25(4):472-7.
38. Simon MA, Kormos RL, Murali S, Nair P, Heffernan M, Goresan J, et al. Myocardial recovery using ventricular assist devices: prevalence, clinical characteristics, and outcomes. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I32-6.
39. Boehmer JP, Starling RC, Cooper LT, Torre-Amione G, Wittstein I, Dec GW, et al. Left ventricular assist device support and myocardial recovery in recent onset cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2012;18(10):755-61.
40. Pan S, Aksut B, Wever-Pinzon OE, Rao SD, Levin AP, Garan AR, et al. Incidence and predictors of myocardial recovery on long-term left ventricular assist device support: Results from the United Network for Organ Sharing database. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(12):1624-9.
41. Patel SR, Saeed O, Murthy S, Bhatia V, Shin JJ, Wang D, et al. Combining neurohormonal blockade with continuous-flow left ventricular assist device support for myocardial recovery: a single-arm prospective study. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(3):305-12.
42. Birks EJ, George RS, Hedger M, Bahrami T, Wilton P, Bowles CT, et al. Reversal of severe heart failure with a continuous-flow left ventricular assist device and pharmacological therapy: a prospective study. *Circulation*. 2011;123(4):381-90.
43. Topkara VK, Garan AR, Fine B, Godier-Furnemont AF, Breskin A, Cagliostro B, et al. Myocardial Recovery in Patients Receiving Contemporary Left Ventricular Assist

Devices: Results From the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS). *Circ Heart Fail*. 2016;9(7).

44. Birks EJ, Drakos SG, Patel SR, Lowes BD, Selzman CH, Starling RC, et al. Prospective Multicenter Study of Myocardial Recovery Using Left Ventricular Assist Devices (RESTAGE-HF [Remission from Stage D Heart Failure]): Medium-Term and Primary End Point Results. *Circulation*. 2020;142(21):2016-28.
45. Holzhauser L, Lang RM, Raikhelkar J, Sayer G, Uriel N. Reverse Ramp Testing in Left Ventricular Assist Device Support and Myocardial Recovery. *ASAIO J*. 2020;66(1):e1-e4.
46. Monteagudo Vela M, Rial Baston V, Panoulas V, Riesgo Gil F, Simon A. A detailed explantation assessment protocol for patients with left ventricular assist devices with myocardial recovery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021;32(2):298-305.
47. Bonios MJ, Koliopoulou A, Wever-Pinzon O, Taleb I, Stehlik J, Xu W, et al. Cardiac Rotational Mechanics As a Predictor of Myocardial Recovery in Heart Failure Patients Undergoing Chronic Mechanical Circulatory Support: A Pilot Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(4):e007117.
48. Kanelidis AJ, Grinstein J. Left Ventricular Hemodynamics: Can a Direct Assessment of Left Ventricular Performance Help to Guide Myocardial Recovery in LVAD Recipients? *J Card Fail*. 2022;28(5):807-9.
49. Rosenbaum AN, Geske JB, Stulak JM, Kushwaha SS, Clavell AL, Behfar A. Left Ventricular Hemodynamics and Relationship With Myocardial Recovery and Optimization in Patients Supported on CF-LVAD Therapy. *J Card Fail*. 2022;28(5):799-806.
50. Dandel M, Hetzer R. Myocardial recovery during mechanical circulatory support: weaning and explantation criteria. *Heart Lung Vessel*. 2015;7(4):280-8.
51. Wang NC, Hussain A, Adelstein EC, Althouse AD, Sharbaugh MS, Jain SK, et al. Myocardial recovery after cardiac resynchronization therapy in left bundle branch block-associated idiopathic nonischemic cardiomyopathy: A NEOLITH II substudy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019;24(2):e12603.
52. Goldfinger JZ, Nair AP. Myocardial recovery and the failing heart: medical, device and mechanical methods. *Ann Glob Health*. 2014;80(1):55-60.
53. Nijst P, Martens P, Mullens W. Heart Failure with Myocardial Recovery - The Patient Whose Heart Failure Has Improved: What Next? *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(2):226-36.
54. Gopinathannair R, Dhawan R, Lakkireddy DR, Murray A, Angus CR, Farid T, et al. Predictors of myocardial recovery in arrhythmia-induced cardiomyopathy: A multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(4):1085-92.

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>