



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Καθηγητής Φίλιππος Τρυποσκιάδης



Διδακτορική Διατριβή

**«Μεταβολές του BNP και της κοιλιακής λειτουργίας στα οξεία
ισχαιμικά σύνδρομα»**

Υπό

ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Σ. ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ

Διευθυντή Καρδιολογικής Κλινικής

ΠΓΝ Λάρισας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2020



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Καθηγητής Φίλιππος Τρυποσκιάδης



Διδακτορική Διατριβή

**«Μεταβολές του BNP και της κολπικής λειτουργίας στα οξεία ισχαιμικά
σύνδρομα»**

Υπό

ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Σ. ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ

Διευθυντή Καρδιολογικής Κλινικής

ΠΓΝ Λάρισας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2020

© 2020 Δημήτριος Οικονόμου

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν. 5343/1932)».

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1. Δρ. ΦΙΛΙΠΠΟΣ ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ**, επιβλέπων Καθηγητής
Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 2. Δρ. ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ** μέλος τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής
Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 3. Δρ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΣΙΛΙΜΙΓΚΑΣ**, μέλος τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής
Καθηγητής Χειρουργικής θώρακος-καρδιάς-αγγείων Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (6^η/22.01.2020 ΓΣΕΣ):

**1^{ος} Εξεταστής
(επιβλέπων)**

Δρ. Φίλιππος Τρυποσκιάδης
Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής

Δρ. Ιωάννης Σκουλαρίγκης
Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής

Δρ. Νικόλαος Τσιλιμίγκας
Καθηγητής Χειρουργικής θώρακος-καρδιάς-αγγείων
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

4^{ος} Εξεταστής

Δρ. Ποταμιάνος Σπυρίδων
Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

5^{ος} Εξεταστής

Δρ. Ιωάννης Στεφανίδης
Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

6^{ος} Εξεταστής

Δρ. Κωνσταντίνος Μακαρίτσης
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

7^{ος} Εξεταστής

Δρ. Ευτέρπη Ζαφειρίου
Επίκουρος Καθηγήτρια Δερματολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Στους γονείς μου Σωκράτη και Ολυμπία

Στην σύζυγό μου Μαρία-Αγγέλα

Στις κόρες μου Ολίνα και Εύα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συντελεστές οι οποίοι συνέβαλαν στο εγχείρημα αυτό, αφιερώνοντας χρόνο και ενέργεια.

Πρωτίστως, εκφράζω την βαθιά μου ευγνωμοσύνη στον Καθηγητή μου Φίλιππο Τρυποσκιάδη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντας μου την παρούσα διατριβή. Καθ' όλη τη διάρκεια αυτής, η επιμονή του, οι συμβουλές και παρατηρήσεις του καθώς και η πολύτιμη εμπειρία του βοήθησαν καθοριστικά στην πραγματοποίηση της διατριβής. Τον ευχαριστώ κυρίως γιατί στην μέχρι τώρα ιατρική πορεία μου αποτελεί πηγή ιατρικής γνώσης, πρότυπο ιατρικής σκέψης και διαμορφωτή της ιατρικής μου συμπεριφοράς.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Καρδιολογίας, Ιωάννη Σκουλαρίγκη και τον Καθηγητή Καρδιοχειρουργικής, Νικόλαο Τσιλιμίγκα για την στήριξη και συνεχή βοήθειά τους στην επίλυση των δυσκολιών που εμφανίστηκαν κατά την διάρκεια της πραγματοποίησης της παρούσας διατριβής, ως μέλη της Τριμελούς Επιτροπής.

Πολλά ευχαριστώ στο λαμπρό συνάδελφο καρδιολόγο κ. Ανδρέα Ξανθόπουλο, Επικουρικό Ιατρό της Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, η συμμετοχή του οποίου ήταν αποφασιστική τόσο στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης, όσο και στη δημοσίευση αυτής.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω τον αγαπητό συνάδελφο κ. Γρηγόρη Γιαμούζη, Επίκουρο Καθηγητή της Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, τον καρδιολόγο κ. Γεώργιο Καραγιάννη (*MD, FESC, FHFA, Consultant Cardiologist of Cardiology Department, Hillingdon Hospital and Transplant Department, Harefield Hospital, London*) καθώς και τον κ. Απόστολο Δήμο, ειδικευόμενο του τμήματός μας, για τη βοήθεια που μου παρείχαν.

Τέλος, θα ήθελα να απευθύνω τις ευχαριστίες μου στην κ. Ανθή Σίμου, υπεύθυνη της Γραμματείας του Καρδιολογικού τμήματος της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την αμέριστη συμπαράσταση και βοήθεια.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: Δημήτριος Οικονόμου

ΠΑΤΡΩΝΥΜΟ: Σωκράτης

ΙΔΙΟΤΗΤΑ: Ιατρός Καρδιολόγος

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ: Κωνσταντά 192, Βόλος, Τ.Κ: 38221

ΤΗΛ: Οικίας: 2421026995 (Βόλος), Κινητό: 6976999446

E-mail: dimitrioseconomou@yahoo.gr

ΟΙΚ. ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: Έγγαμος με δύο παιδιά.

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: Βόλος, 26/4/1968

ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΕΣ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ

1993-1994: Εκπλήρωση στρατιωτικής θητείας (Ειδικές Δυνάμεις) – Βαθμός Υπολοχαγού.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

1986: Απόφοιτος 2ου Λυκείου Βόλου.

1986-1992: Πτυχιούχος Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Βαθμός πτυχίου : «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ».

28/11/94–11/7/96: Εκπλήρωση Υπηρεσίας Υπαίθρου στο Περιφερειακό Ιατρείο Ευξεινούπολης – Κέντρο Υγείας Αλμυρού, Νομού Μαγνησίας και σύγχρονη υπηρεσία στο Καρδιολογικό Τμήμα του ΓΝΝ Βόλου με μερική απόσπαση για το ίδιο διάστημα.

12/7/96–11/7/98: Ειδίκευση στην Παθολογία στην Β΄ Παθολογική κλινική του ΓΝΝ Βόλου «Αχιλλοπούλειο».

13/7/96-23/2/1999: Υπηρεσία στο Καρδιολογικό Τμήμα του Γ.Ν.Ν Βόλου με υπεραριθμία.

24/2/99–23/2/03: Ειδίκευση στην Καρδιολογία στο Β΄ Καρδιολογικό Τμήμα του Π.Ν.Ν.Α «Ευαγγελισμός».

28/5/2003: Χορήγηση άδειας τίτλου Ιατρικής Ειδικότητας.

21/11/03-20/11/2005: Εξειδίκευση στην Εντατικολογία στη ΜΕΘ του Γ.Ν.Βόλου «Αχιλλοπούλειο».

27/01/2006 μέχρι και σήμερα: Υπηρεσία στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, με το βαθμό του Διευθυντή από 25/7/2018.

ΣΥΝΕΧΗΣ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ/ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

- **08/11/1996-04/4/1997:** Παρακολούθηση του σεμιναρίου με τίτλο «ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ-ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ» της Ομάδας Φυσιολογίας-Παθοφυσιολογίας της Αναπνοής, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
- **05/5/2001:** Παρακολούθηση των Φροντιστηριακών Μαθημάτων της Ομάδας Εργασίας Καρδιακής Ανεπάρκειας στο ΩΚΚ.

- **16-18/2/2001:** Παρακολούθηση της Α΄ Σειράς των Φροντιστηριακών Μαθημάτων Καρδιολογίας στο ΩΚΚ.
- **22-24/6/2001:** Παρακολούθηση της Β΄ Σειράς των Φροντιστηριακών Μαθημάτων Καρδιολογίας στο ΩΚΚ.
- **14-17/2/2002:** Παρακολούθηση της Α΄ Σειράς των Φροντιστηριακών Μαθημάτων Καρδιολογίας στο ΩΚΚ.
- **08/11/2001-13/6/2002:** Παρακολούθηση της Γ΄ Σειράς των Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων Ηλεκτροφυσιολογίας και Βηματοδότησης στο ΩΚΚ.
- **12-15/9/2002:** Παρακολούθηση της Β΄ Σειράς των Φροντιστηριακών Μαθημάτων Καρδιολογίας στο ΩΚΚ.
- **05/10/2002:** Παρακολούθηση των Φροντιστηριακών Μαθημάτων στη Καρδιακή Ανεπάρκεια στο Ιπποκράτειο Γ.Ν. Αθηνών.
- **07/11/2002-26/6/2003:** Παρακολούθηση της Δ΄ Σειράς των Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων Ηλεκτροφυσιολογίας και Βηματοδότησης στο ΩΚΚ.
- **11/9/2003-14/9/2003:** Παρακολούθηση της Β΄ Σειράς των Φροντιστηριακών Μαθημάτων Καρδιολογίας στο ΩΚΚ.
- **01/5/2003-01/2/2004:** Παρακολούθηση και συμμετοχή, επισήμως και ενεργά στο πρόγραμμα του **Αιμοδυναμικού και Ηλεκτροφυσιολογικού Εργαστηρίου** του νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός» με υπεύθυνους τους κ. Ταβερναράκη Αντώνιο και Σιδέρη Αντώνιο αντιστοίχως.
- **01/5/2013-01/5/2017:** Παρακολούθηση και συμμετοχή, επισήμως και ενεργά (εκπαιδευτική άδεια) στο πρόγραμμα του **Αιμοδυναμικού και Ηλεκτροφυσιολογικού Εργαστηρίου** του νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός» με υπεύθυνους τους κ. Αντωνέλη Ιωάννη και Σιδέρη Αντώνιο αντιστοίχως, μία ημέρα την εβδομάδα.

Μέλος Επιστημονικών Συλλόγων και Εταιρειών

- Member of the European Society of Cardiology (ESC)
- Μέλος της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας
- Μέλος της Ομάδας Εργασίας Ηλεκτροφυσιολογίας και Βηματοδότησης

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Άριστη γνώση Αγγλικών

ΧΡΗΣΗ Η/Υ

- Πιστοποίηση Γνώσης Χειρισμού Η/Υ.
- **Παρακολούθηση εκπαιδευτικού προγράμματος** με τίτλο «Πληροφορική και Οργάνωση Εργασίας» και αντικείμενο την εκμάθηση των Microsoft Word-Excel-Power POINT 2000 και Internet.

ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Κατά την διάρκεια της υπηρεσίας μου στο Νοσοκομείο μας από τις 27/01/2006 μέχρι και σήμερα, έχω διενεργήσει περισσότερα από 450 διοισοφάγεια υπερηχογραφήματα, 2500 διαγνωστικούς στεφανιογραφικούς ελέγχους, 600 αγγειοπλαστικές (μεταξύ των οποίων και πρωτογενείς) και 2500 τοποθετήσεις μόνιμων βηματοδοτών αντιστοίχως.

ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ- ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ: 61

- **34^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 10-12/10/2013, Αθήνα: «Μείωση της δύναμης εξώθησης και της κινητικής ενέργειας του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος»**
Δ. Οικονόμου, Γ. Καραγιάννης, Μ. Παπαμιχάλης, Γ. Γιαμούζης, Ι. Σκουλαρίγκης, Φ. Τρυποσκιάδης.

Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ: 12

- ***Hellenic Journal of Cardiology (article in press):***
“Left atrial systolic function in acute coronary syndromes”
Dimitrios Economou, Andrew Xanthopoulos, Michail Papamichalis, Aikaterini Chamaidi, Apostolos Dimos, Dimitrios Tavoularis, John Skoularigis, Filippos Triposkiadis.
Department of Cardiology, University General Hospital of Larissa, Greece.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Συμμετοχή στα εκπαιδευτικά προγράμματα και μαθήματα της Καρδιολογικής Κλινικής στους ειδικευόμενους και φοιτητές, στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα των Νοσηλευτικών Ειδικοτήτων, σε πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών με τίτλο «Η διατροφή στην υγεία και στη νόσο – Ο ρόλος των προβιοτικών στα καρδιαγγειακά νοσήματα» καθώς και στο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδας που διοργανώνεται κάθε χρόνο από την Καρδιολογική Κλινική.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΑ ΒΙΒΛΙΑ

- Συμμετοχή στη συγγραφή κεφαλαίου με τίτλο «Διαβήτης και χρόνια στεφανιαία νόσος» του βιβλίου των Καθηγητών Φίλιππου Τρυποστιάδη και Γεωργίου Λουρίδα με τίτλο «ΔΙΑΒΗΤΗΣ-ΚΑΡΔΙΑ-ΑΓΓΕΙΑ» (Ιατρικές εκδόσεις Λαγός Δημήτριος 2010).
- Συμμετοχή στη συγγραφή δύο κεφαλαίων «Φυσική δραστηριότητα και καρδιά» και «Κλειστές κατώσεις της καρδιάς» του βιβλίου Καρδιολογίας του Καθηγητού Φίλιππου Τρυποστιάδη (Ιατρικές εκδόσεις Λαγός Δημήτριος 2016).

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

1. RELY, 2. INSPIRE ME, 3. REACH-UP, 4. ASCEND-HF, 5. RIVAROX,
6. TARGET, 7. RANEXA, 8. DAD-HF

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

«Μεταβολές του BNP και της κολπικής λειτουργίας στα οξεία ισχαιμικά σύνδρομα»

Εισαγωγή

Ο αριστερός κόλπος (Ακ) λειτουργεί: α) ως δεξαμενή για την πνευμονική φλεβική επιστροφή, β) ως αγωγός για την άμεση ροή του αίματος από τις πνευμονικές φλέβες στην αριστερή κοιλία (ΑΚ), και γ) ως συστολική (ενισχυτική) αντλία, η οποία αυξάνει τη βραδεία τελοδιαστολική κοιλιακή πλήρωση. Στις φυσιολογικές καρδιές περίπου το 70% της κοιλιακής πλήρωσης αντιστοιχεί στη φάση της ταχείας πρώιμης πλήρωσης. Η τελευταία ακολουθείται από τη φάση της διάστασης. Το τελευταίο 25% της πλήρωσης (τελοδιαστολική πλήρωση) οφείλεται στην κολπική συστολή.

Η συμβολή του αριστερού κόλπου (Ακ) στη συνολική μυοκαρδιακή απόδοση συχνά αυξάνεται σε καταστάσεις που σχετίζονται με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, λιγότερο είναι γνωστά όσον αφορά τη συστολική λειτουργία του Ακ σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ).

Σκοπός

Η διερεύνηση των παραμέτρων λειτουργίας του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα.

Υλικό και Μέθοδος

Μελετήθηκαν 96 συνεχόμενοι ασθενείς που εισήχθησαν στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας με διάγνωση οξέος στεφανιαίου επεισοδίου {30 με ασταθή στηθάγχη, 26 με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση του ST διαστήματος (nonSTEMI) και 40 με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST διαστήματος (STEMI)}. Στην ομάδα ελέγχου (n=28) περιλήφθηκαν ενήλικες με φυσιολογική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (ΑΚ), νοσηλευόμενοι για αποκλεισμό στεφανιαίας νόσου (ΣΝ).

Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (κΜ), μετρίου/σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας και διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγής εξαιρέθηκαν.

Όλοι οι ασθενείς παρείχαν συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης και η μελέτη είναι σύμφωνη με τις αρχές που περιγράφονται στη «δήλωση του Ελσίνκι».

Εντός της πρώτης ώρας από την εισαγωγή διενεργήθηκε πλήρης υπερηχογραφική μελέτη και ανάλυση όλων των παραμέτρων λειτουργίας του αριστερού κόλπου, σύμφωνα με τις τρέχουσες συστάσεις.

Καθορίστηκαν οι όγκοι του Ακ (μέθοδος επιφάνειας - μήκους δύο επιπέδων) στο άνοιγμα (μέγιστος) και κλείσιμο (ελάχιστος) της μιτροειδούς βαλβίδας. Ο όγκος του Ακ κατά την έναρξη της κολπικής συστολής μετρήθηκε στην αρχή του κύματος P στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Έγινε παρακολούθηση της διακύμανσης των καρδιακών δεικτών νέκρωσης, καθώς και της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (συνεχείς μεταβλητές) ή ποσοστά (κατηγορικές μεταβλητές). Η δοκιμασία ANOVA για ανεξάρτητα δείγματα και η δοκιμασία χ^2 χρησιμοποιήθηκαν για συγκρίσεις των συνεχών και κατηγορικών μεταβλητών αντίστοιχως. Τιμή $p < 0.05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το SPSS (IBM-SPSS-Statistics, Version 23.0., Armonk, NY).

Αποτελέσματα

Μελετήθηκαν 30 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, 26 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (non-STEMI), 40 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI) και 28 ενήλικες της ομάδας ελέγχου. Η μέση ηλικία ήταν 61 ± 10 , 60 ± 12 , 59 ± 13 και 58 ± 13 έτη ($p=0.866$) και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας 58 ± 6 , 49 ± 9 , 45 ± 10 και $60 \pm 7\%$ ($p < 0.001$) αντίστοιχα. Ο δείκτης όγκου του αριστερού κόλπου (ΔΟΑκ) δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των 4 ομάδων [27.7 ± 8.7 , $31.4 \pm 10/6$, 29.3 ± 8.1 και 30.5 ± 7.7 ml/m² ($p=0.404$) αντίστοιχα]. Αντίθετα, ο δείκτης όγκου ενεργητικής κένωσης του Ακ (ΔΟΕΚΑκ), ο δείκτης δύναμης εξώθησης του Ακ (ΔΔΕΑκ) και η κινητική ενέργεια του Ακ (ΚΕΑκ) ήταν σημαντικά μειωμένα στους ασθενείς με ΟΣΣ και η

διαφορά έγινε στατιστικά σημαντική στην ομάδα των STEMI σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [(6.8±3.3 έναντι 8.9±4.8 ml/m², p=0.032), (2.4±1.4 έναντι 4.1±5.1 , p=0.021) και (18.2±11.3 έναντι 39.7±51.6, p=0.004) αντίστοιχα]. Οι παράμετροι λειτουργίας του αριστερού κόλπου δε συσχετίστηκαν με τη διακύμανση των καρδιακών δεικτών νέκρωσης, καθώς και της νεφρικής λειτουργίας.

Συζήτηση

Όταν η λειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι φυσιολογική, η κολπική ανεπάρκεια έχει ελάχιστη επίδραση στην καρδιακή παροχή και τις πιέσεις των δεξιών κοιλοτήτων της καρδιάς, λόγω της αντιρροπιστικής λειτουργίας του Ακ ως αγωγού. Ωστόσο, όταν συνυπάρχει πρόωμη δυσλειτουργία της ΑΚ, οι αλλαγές στη λειτουργία του Ακ ως δεξαμενή και αγωγός δεν επαρκούν για την αντιρρόπηση μιας εξασθενημένης κολπικής συστολής. Έτσι, η κατεσταλμένη συστολική λειτουργία του Ακ στα ΟΣΣ παρουσία δυσλειτουργίας της ΑΚ μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη οξείας καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και να συνδέεται με την υψηλή συχνότητα εμφάνισης νέας κολπικής μαρμαρυγής λόγω κολπικής ισχαιμίας, αυξημένης κολπικής τάσης, φλεγμονής, συμπαθητικής υπερδραστηριότητας και νευροορμονικής ενεργοποίησης.

Συμπέρασμα

Η συστολική δυσλειτουργία του Ακ μπορεί να είναι παρούσα σε ασθενείς με ΟΣΣ και ιδιαίτερα έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI) οδηγώντας ενδεχομένως σε επιπλοκές. Επομένως, μια λεπτομερής αξιολόγηση της συστολικής λειτουργίας του Ακ μπορεί να βελτιώσει τη διαστρωμάτωση κινδύνου και τη διαχείριση ασθενών με ΟΣΣ.

ABSTRACT

“Changes in BNP and left atrial function in acute coronary syndromes”

Introduction

The left atrium (LA) functions: (a) as a reservoir for pulmonary venous return; (b) as a conduit for direct blood flow from the pulmonary veins to the left ventricle (LV); and (c) as a systolic (booster) pump; which increases the slow LV filling (diastasis). In normal hearts about 70% of ventricular filling corresponds to the phase of rapid early filling. The latter is followed by the phase of “diastasis”. The last 25% of the filling (last diastolic filling) is due to atrial contraction. The contribution of the left atrium (LA) to overall myocardial function is often increased in conditions associated with left ventricular dysfunction, such as heart failure. However, less is known about the systolic function of La in patients with acute coronary syndromes (ACS).

Aim:

Investigation of left atrial function parameters in patients with acute coronary syndromes.

Study population and Method

We evaluated 96 consecutive patients, who were admitted to the Cardiology Clinic of Larissa University General Hospital with a diagnosis of acute coronary artery disease {30 with unstable angina, 26 with nonST-elevation myocardial infarction (non-STEMI) and 40with ST-elevation MI (STEMI). The control group (n = 28) included adults with normal left ventricular (LV) function, hospitalized for coronary artery disease (CNS) exclusion.

Patients with atrial fibrillation (AF), moderate/severe mitral valve regurgitation, and atrioventricular conduction abnormalities were excluded.

All patients provided informed consent and the study conforms to the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Within the first hour of admission a full cardiac ultrasound study and analysis of all parameters of the left atrium was performed, according to current recommendations.

LA volumes were determined (biplane area-length method) at mitral valve opening (maximal) and closure (minimal). LA volume at onset of LA systole was measured at the beginning of the electrocardiographic P wave.

Additionally, the variations in cardiac necrosis markers as well as renal function during hospitalization were monitored.

Statistical analysis

Data are expressed as mean \pm standard deviation (continuous variables) or percentages (categorical variables). The Chi-square statistic and ANOVA for independent samples were used for comparisons of categorical and continuous variables respectively. A p value < 0.05 was considered statistically significant. The statistical analysis was performed with SPSS (IBM-SPSS-Statistics, Version 23.0., Armonk, NY).

Results

Thirty patients with unstable angina, 26 patients with non-STEM acute myocardial infarction, 40 patients with ST interval acute myocardial infarction (STEMI), and 28 controls were studied. Mean age was 61 ± 10 , 60 ± 12 , 59 ± 13 and 58 ± 13 years ($p = 0.866$) and left ventricular ejection fraction was 58 ± 6 , 49 ± 9 , 45 ± 10 , and $60 \pm 7\%$, ($p < 0.001$) respectively. Left atrial volume index (LAVI) did not differ significantly between the 4 groups [27.7 ± 8.7 , $31.4 \pm 10/6$, 29.3 ± 8.1 and 30.5 ± 7.7 ml / m² ($p = 0.404$), respectively. In contrast, the left atrial active emptying volume index (LACTEVI), the left atrial ejection force index (LAEjForceI) and the left atrial kinetic energy (LAKE) were significantly decreased in patients with ACS, and the difference was statistically significant in the STEMI group compared with the control group [(6.8 ± 3.3 vs. 8.9 ± 4.8 ml / m², $p = 0.032$), (2.4 ± 1.4 vs. 4.1 ± 5.1 , $p = 0.021$) and (18.2 ± 11.3 vs. 39.7 ± 51.6 , $p = 0.004$), respectively]. Left ventricular function parameters were not correlated with fluctuation of cardiac necrosis markers as well as renal function.

Discussion

In the presence of a normal LV, atrial failure has little effect on cardiac output and right heart pressures because of compensatory conduit function, but when early LV dysfunction coexists, changes in reservoir and conduit functions are insufficient to compensate for an atrial contraction impairment. Thus, depressed LA systolic function in ACS in the presence of LV dysfunction may contribute to the development of acute heart failure and it may be linked with the high incidence of new-onset AF due to atrial ischemia, increased atrial stretch, inflammation, sympathetic overactivity, and neuro-hormonal activation.

Conclusions

LA systolic dysfunction may be present in patients with ACS and especially STEMI potentially leading to complications. Therefore, a detailed assessment of LA systolic function may improve the risk stratification and management of ACS patients.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδες
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	6
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	8
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	12
ABSTRACT	16
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	21
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	22
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	22
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ	22
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	24
A.1 ΑΡΙΣΤΕΡΟΣ ΚΟΛΠΟΣ	25
A.1.1 Ανατομία αριστερού κόλπου	25
A.1.2 Πνευμονικές φλέβες	27
A.1.3 Η κατασκευή του αριστερού κόλπου	27
A.1.4 Το κοιλιακό ωτίο	28
A.1.5 Μεσοκοιλιακό διάφραγμα	28
A.1.6 Σύνθεση πνευμονικών φλεβών	29
A.1.7 Ενδοκοιλιακές μυϊκές συνδέσεις	30
A.1.8 Γύρω ιστοί και όργανα	31
A.1.9 Διαστάσεις αριστερού κόλπου	35
A.1.9.1 Μέτρηση διαμέτρου αριστερού κόλπου	36
A.1.9.2 Μέτρηση όγκου αριστερού κόλπου	36
A.1.9.3 Μέθοδοι υπολογισμού όγκου αριστερού κόλπου	37
A.1.9.4 Τριών διαστάσεων πραγματικού χρόνου ηχοκαρδιογράφημα	41
A.1.9.5 Εκτίμηση αριστερού κόλπου μέσω αξονικής/μαγνητικής τομογραφίας	43
A.2 Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ	44
A.2.1 Μηχανική λειτουργία του αριστερού κόλπου	44

A.2.2	Νέες ηχοκαρδιογραφικές τεχνικές για την εκτίμηση της μηχανικής του αριστερού κόλπου	46
A.2.2.1	Κλινική εφαρμογή του δύο διαστάσεων Speckle-Tracking ηχοκαρδιογραφήματος	50
A.2.2.2	Κλινικές εφαρμογές της εκτίμησης της ηλεκτρομηχανικής καθυστέρησης	52
A.3	ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ	53
A.3.1	Νατριουρητικά πεπτίδια και δυσλειτουργία της Αριστερής κοιλίας	56
A.3.2	BNP ή NT-proBNP;	58
A.4	ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ	59
A.4.1	Εισαγωγή	59
A.4.2	Ορισμοί	60
A.4.3	Επιδημιολογικά δεδομένα οξέων στεφανιαίων συνδρόμων	61
A.4.3.1	Επίπτωση και επιπολασμός των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων ..	61
A.4.4	Παθοφυσιολογία οξέων στεφανιαίων συνδρόμων	63
A.4.4.1	Διαδικασία αθηρογένεσης	64
A.4.4.2	Αθηροσκλήρωση και φλεγμονή	66
A.4.4.3	Η μορφολογία της πλάκας που συνδέεται με ΟΣΣ	66
A.4.4.4	Πέρα από την ρήξη της πλάκας: Ο σχηματισμός θρόμβων και το «ευάλωτο αίμα»	71
A.4.5	Διάγνωση και διαστρωμάτωση του κινδύνου των ΟΣΣ	73
A.4.5.1	Διαστρωμάτωση του κινδύνου	74
A.4.5.1.1	Κλινική παρουσία	74
A.4.5.1.2	Ηλεκτροκαρδιογράφημα	75
A.4.5.1.3	Βιοχημικοί δείκτες	75
A.4.5.1.4	Υπολογισμός κινδύνου	76
B.	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	78
B.1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	79
B.2	ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	79
B.3	ΜΕΘΟΔΟΣ	79
B.3.1	Πληθυσμός μελέτης	79

B.3.2	Υπερηχοκαρδιογραφία	80
B.3.3	Μέτρηση νατριουρητικών πεπτιδίων	82
B.3.4	Μέτρηση τροπονίνης	82
B.4	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	82
B.5	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	83
B.6	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	94
B.6.1	Οξέα στεφανιαία σύνδρομα και νατριουρητικά πεπτίδια	95
B.6.2	Οξέα στεφανιαία σύνδρομα και δείκτες κολπικής λειτουργίας	97
B.7	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	101
B.8	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	102
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	119

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ		Σελίδες
Εικόνα 1.	α. Εικόνα του αριστερού κόλπου μετά από απομάκρυνση μέρους του προσθίου τοιχώματος β. Εγκάρσια τομή στο επίπεδο των κολποκοιλιακών βαλβίδων	32 32
Εικόνα 2.	α. Διαχωρισμένη καρδιά σε εγκάρσιο επίπεδο, σχέση στεφανιαίου κόλπου με τον αριστερό κόλπο β. Κατώτερο τμήμα της καρδιάς	33 33
Εικόνα 3.	Είσοδος των πνευμονικών φλεβών στον αριστερό κόλπο και η σχέση τους με τους γύρω ιστούς	33
Εικόνα 4.	Ωτίο αριστερού κόλπου	34
Εικόνα 5.	Οβελιαία τομή της καρδιάς	34
Εικόνα 6.	Μέτρηση του όγκου του αριστερού κόλπου (Ακ) με τη μέθοδο επιφάνειας-μήκους	38
Εικόνα 7.	Μέτρηση του όγκου του Ακ με τον αλγόριθμο του Simpson	39
Εικόνα 8.	Μέτρηση του όγκου του Ακ με το ελλειψοειδές μοντέλο	40
Εικόνα 9.	Διαμήκης παραμόρφωση strain (Α) και χρονική παραμόρφωση SR (Β) του Ακ σε φυσιολογική καρδιά	49
Εικόνα 10.	Σφαιρική Ακ διαμήκης παραμόρφωση strain (Α) και λεπτομερής ανάλυση της παραμόρφωσης κατά την διάρκεια της συστολικής φάσης (Β) σε φυσιολογικό άτομο	50
Εικόνα 11.	Διαμήκης παραμόρφωση του Ακ σε φυσιολογικό άτομο σε λήψη 4 κοιλοτήτων με Δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογράφημα	51
Εικόνα 12.	Δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογράφημα, λήψη 4 κοιλοτήτων, όπου φαίνεται η κολπική παραμόρφωση ασθενούς με Καρδιακή Ανεπάρκεια και 1 ^{ου} βαθμού Κ-Κ αποκλεισμό	52
Εικόνα 13.	Νατριουρητικά πεπτιδία	54
Εικόνα 14.	Μηχανισμοί παραγωγής και δράσης των νατριουρητικών πεπτιδίων	56

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ		Σελίδες
Σχήμα 1.	Η κορυφαία τεσσάρων κοίλοτήτων τομή αριστερού κόλπου	35
Σχήμα 2.	Η λειτουργία του ΑΡ κόλπου	45
Σχήμα 3.	Η καμπύλη πίεσης-όγκου του ΑΡ κόλπου	46
Σχήμα 4.	Διαμήκης παραμόρφωση του κοιλιακού τοιχώματος του ΑΡ κόλπου	48

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ		Σελίδες
Πίνακας 1.	Αναφερόμενες φυσιολογικές διακυμάνσεις των τιμών του Δείκτη όγκου του αριστερού (ΑΡ) κόλπου LAVI (LA Volume Index) στους ενήλικες	41
Πίνακας 2.	Καρδιακές και μη καταστάσεις που μιμούνται οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ)	74
Πίνακας 3.	Βασικά δημογραφικά και εργαστηριακές εξετάσεις του πληθυσμού της μελέτης	84
Πίνακας 4.	Υπερηχογραφικές παράμετροι του αριστερού κόλπου στις ομάδες πληθυσμού	91

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ		Σελίδες
Γράφημα 1.	Πληθυσμός μελέτης	84
Γράφημα 2.	Διακύμανση της τιμής BNP στις ομάδες της μελέτης	86
Γράφημα 3.	Διακύμανση της τιμής τροπονίνης στις ομάδες της μελέτης	87
Γράφημα 4.	Διακύμανση της τιμής κρεατινίνης στις ομάδες της μελέτης	88
Γράφημα 5.	Μέγιστη τιμή κρεατινίνης στις ομάδες της μελέτης	88
Γράφημα 6.	Χρονική διάρκεια μέχρι τη μεγιστοποίηση των τιμών κρεατινίνης στις ομάδες της μελέτης	89
Γράφημα 7.	Μέγιστη τιμή CPK στις ομάδες της μελέτης	90
Γράφημα 8.	Διακύμανση της τιμής CPK στις ομάδες της μελέτης	90

Γράφημα 9.	Τιμές Όγκου ενεργητικής κένωσης (<i>OEKAκ</i>) και Δείκτη όγκου ενεργητικής κένωσης (<i>ΔOEKAκ</i>) του Ακ στις ομάδες πληθυσμού	93
Γράφημα 10.	Τιμές Δύναμης εξώθησης του Ακ (<i>ΔΕΑκ</i>) στις ομάδες πληθυσμού	93
Γράφημα 11	Τιμές Κινητικής ενέργειας (<i>ΚΕΑκ</i>) και Δείκτη κινητικής ενέργειας (<i>ΔΚΕΑκ</i>) του Ακ στις ομάδες πληθυσμού	94

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A.1 ΑΡΙΣΤΕΡΟΣ ΚΟΛΠΟΣ

A.1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ (Ακ)

Βλέποντας το θώρακα από την πρόσθια επιφάνεια, ο αριστερός κόλπος είναι το διαμέρισμα της καρδιάς που κατέχει την τελευταία οπίσθια θέση αυτής στο πρόσθιο μεσοθωράκιο. Με βάση το μεσοκολπικό διάφραγμα και το επίπεδο των κολποκοιλιακών βαλβίδων (μιτροειδούς και τριγλώχινας) το αριστερό κολπικό διαμέρισμα βρίσκεται υψηλότερα και πιο πίσω σε σχέση με τον δεξιό κόλπο. Οι πνευμονικές φλέβες που κυμαίνονται από 4-8 εισέρχονται στο οπίσθιο τοίχωμα του αριστερού κόλπου με τις αριστερές να εντοπίζονται υψηλότερα σε σχέση με τις δεξιές. Το πλάγιο περικαρδιακό κοίλωμα κάθεται προσθίως αυτού και μπροστά από το κοίλωμα είναι η ρίζα της αορτής.

Ο διχασμός της τραχείας, ο οισοφάγος και η κατιούσα αορτή βρίσκονται αμέσως πίσω από το περικάρδιο που σκεπάζει το οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου. Τέλος ακόμα πιο πίσω βρίσκεται η σπονδυλική στήλη.

Ακολουθώντας τη διεύθυνση της αιματικής ροής, το κολπικό διαμέρισμα αρχίζει από το σημείο της πνευμονικής φλέβας - κολπικής σύνδεσης και καταλήγει στην κολποκοιλιακή σύνδεση στο όριο του μιτροειδικού στομίου. Τα τοιχώματα του κόλπου είναι μυϊκά και διακρίνονται σε ανώτερο, οπίσθιο, διαφραγματικό (η μεσαίο), αριστερό πλάγιο και πρόσθιο όπως προτείνεται από τον Mc Alpine (1). Το ανώτερο τοίχωμα είναι σε άμεση επαφή με το διχασμό της τραχείας και τη δεξιά πνευμονική αρτηρία. Το πάχος αυτού του κολπικού τοιχώματος κυμαίνεται μεταξύ 3.5 και 6.5 mm (μέση τιμή, 4.5 ± 0.6 mm) (2). Το πάχος του πλαιγίου τοιχώματος κυμαίνεται μεταξύ 2.5 και 4.9mm (μέση τιμή 3.9 ± 0.7 mm). Το πρόσθιο τοίχωμα, που έρχεται σε επαφή με την αορτική ρίζα, κυμαίνεται μεταξύ 1.5 και 4.8mm (μέση τιμή 3.3 ± 1.2 mm) πάχος, αλλά μπορεί να γίνει πολύ λεπτό στην περιοχή προ του μιτροειδικού δακτυλίου, όπου παρατηρείται μείωση του πάχους μέχρι και στα 2.0mm. Σημειωτέων, υπάρχει μία περιοχή του προσθίου κολπικού τοιχώματος που βρίσκεται σε άμεση επαφή με το οπίσθιο τοίχωμα της αορτής, η οποία είναι εξαιρετικά λεπτή και χαρακτηρίστηκε από τον Mc Alpine ως «απροστάτευτη» στον κίνδυνο διάτρησης (3).

Το οπίσθιο τοίχωμα του αριστερού κόλπου, συμπεριλαμβανομένου και του κατώτερου τμήματος αυτού, έρχεται σε επαφή με τον οισοφάγο και τα νεύρα του (παρασυμπαθητικά), την

θωρακική αορτή και το στεφανιαίο κόλπο. Το μέσο πάχος του κυμαίνεται μεταξύ $4.1 \pm 0.7 \text{mm}$, το οποίο τείνει να γίνεται λεπτότερο πλησίον των στομίων των αριστερών και δεξιών πνευμονικών φλεβών (εικόνα 1). Νεκροτομικές μετρήσεις έδειξαν ότι η περιοχή μεταξύ των άνω πνευμονικών φλεβών εμφανίζει το μικρότερο πάχος, $2.3 \pm 0.9 \text{mm}$, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με και χωρίς κολπική μαρμαρυγή, ενώ το τοίχωμα ήταν λεπτότερο μεταξύ των στομίων των κάτω πνευμονικών φλεβών στα άτομα με κολπική μαρμαρυγή (4).

Ο στεφανιαίος κόλπος και η συνέχειά του, η μεγάλη καρδιακή φλέβα, τρέχουν κατά μήκος της επικαρδιακής επιφάνειας στην οπισθοκατώτερη περιοχή της καρδιάς. Η φλεβική κατασκευή καλύπτεται από λιπώδη ιστό στην αριστερή κολποκοιλιακή αύλακα, αλλά στην πλειονότητα των καρδιών δεν βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο με τον μιτροειδικό δακτύλιο (5). Κατά την εξέταση από την πρόσθια περιοχή του θώρακος, ο στεφανιαίος κόλπος τρέχει από πάνω προς τα κάτω, ενώ κατά την εξέταση από μία αριστερή προσθιοπλάγια θέση, το φλεβικό κανάλι από μία οπίσθιο - ανώτερη θέση κατέρχεται σε πρόσθιο - κατώτερη φορά. Κατά τη διάρκεια της καρδιακής διαμόρφωσης, η αμβλεία κολπική φλέβα του αριστερού κόλπου (φλέβα του Marhsall) κατέρχεται επικαρδιακώς από μία ανώτερη περιοχή του αριστερού κόλπου, μεταξύ της αριστερής άνω φλέβας και αριστερού ωτίου κατά μήκος του οπισθοπλαγίου κολπικού τοιχώματος και καταλήγει στον στεφανιαίο κόλπο. Το σημείο κατάφυσης είναι το σημείο συμβολής της μεγάλης καρδιακής φλέβας με το στεφανιαίο κόλπο, όπου συνυπάρχει μία σειρά εύθραυστων βαλβίδων, γνωστές ως «η βαλβίδα του Vieussens» (εικόνα 2).

Σε μερικά άτομα, ο αυλός της αμβλείας κολπικής φλέβας διαμορφώνει την «εμμένουσα αριστερή άνω κοίλη φλέβα», η οποία εκβάλλει στον στεφανιαίο κόλπο. Στην πλειονότητα των ατόμων, παρόλα αυτά, αυτή η φλέβα εξελίσσεται σε ένα ινώδες υπόλειμμα, το «σύνδεσμο του Marhsall» (6). Ο στεφανιαίος κόλπος είναι κρυμμένος από μυϊκά καλύμματα που ποικίλουν σε έκταση κοντά από το σημείο συμβολής του συνδέσμου/ή φλέβας του Marhsall, μέχρι και το άνοιγμά του στον δεξιό κόλπο. Αυτό το μυϊκό μανίκι καλύπτει ένα μήκος 25-52mm και αυξάνει σε πάχος πλησίον του στομίου του στεφανιαίου κόλπου (6). Το ακάλυπτο τοίχωμα του στεφανιαίου κόλπου ωστόσο, είναι συχνά λεπτό και απροστάτευτο (3).

A.1.2 ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΦΛΕΒΕΣ

Μελέτες ανατομικές σε μία σειρά 35 περιστατικών έδειξαν την εμφάνιση 4 φλεβικών στομιών στο 74%, πέντε (5) φλεβικών στομιών στο 17% και στο υπόλοιπο 9% υπήρχε κοινό στόμιο στη δεξιά ή αριστερή πλευρά. Φυσιολογικά οι δεξιά άνω πνευμονική φλέβα πορεύεται οπισθίως της σύνδεσης του δεξιού κόλπου και της άνω κοίλης φλέβας, ενώ η δεξιά κάτω μεταξύ της κατάφυσης των κοίλων φλεβών. Τα στόμια των δεξιών πνευμονικών φλεβών είναι παρακείμενα του επιπέδου του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η εξέλιξη των μεθόδων απεικόνισης την προηγούμενη δεκαετία έχει αποκαλύψει σημαντικές παραλλαγές στον αριθμό των φλεβικών στομιών και στην ανατομία τους (7).

Δίκην «γαντιού», μυϊκός ιστός εκτείνεται από τον αριστερό κόλπο περιβάλλοντας εξωτερικώς τις πνευμονικές φλέβες σε άλλοτε άλλο μήκος και αυτό έχει με λεπτομέρεια περιγραφεί σε δημοσίευση των Keith και Flank (1907) όπου τεκμηριώνεται η ανακάλυψή τους για το φλεβόκομβο (8, 9). Αν και η ηλεκτρική δραστηριότητα σε αυτή την περιοχή έχει αναγνωριστεί από παλαιότερα, τα τελευταία χρόνια αυτά τα «μυϊκά γάντια» απασχολούν τους ηλεκτροφυσιολόγους εξαιτίας της συσχέτισής τους με την εμφάνιση εστιακής δραστηριότητας (focal activity) ως αιτία έναρξης κοιλιακής αρρυθμίας (10). Το πάχος αυτών των γαντιών είναι μεγαλύτερο στην φλεβοκοιλιακή σύνδεση (1-1.5 mm) και εξασθενίζει προχωρώντας προς τους πνεύμονες.

Το ενδοκάρδιο του αριστερού κόλπου συνεχίζεται και αυτό στο ενδοθήλιο των πνευμονικών φλεβών (εικόνα 3). Ο μέσος χιτώνας των πνευμονικών φλεβών αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες σε συνδυασμό με ελαστικό και ινώδη ιστό και η μετάβασή του στον υπενδοθηλιακό ιστό του αριστερού κόλπου, γίνεται με σταδιακή υποστροφή των λείων μυϊκών κυττάρων.

Στο επικαρδιακό λίπος, στο σημείο της φλεβοκοιλιακής σύνδεσης υπάρχουν άφθονες αυτόνομες νευρικές δεσμίδες καθώς και νευρικά γάγγλια (11).

A.1.3 Η ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ

Ο αριστερός κόλπος (Ακ) εμφανίζει ένα χαρακτηριστικό ωτίο το οποίο είναι σαν ένας σάκος με μορφή «δακτύλου» που εξορμάται από το κύριο σώμα του αριστερού κόλπου. Το τελευταίο

αποτελείται από το τμήμα των πνευμονικών φλεβών, το μεσοκολπικό διάφραγμα και το τμήμα του αριστερού κόλπου που περιβάλλει το στόμιο της μιτροειδούς βαλβίδας.

A.1.4 ΤΟ ΚΟΛΠΙΚΟ ΩΤΙΟ

Το αριστερό κολπικό ωτίο είναι σημαντικά μικρότερο από το αντίστοιχο στη δεξιά πλευρά. Τείνει να έχει μία μικρή, στενή και σωληνώδη μορφή και από νεκροτομικές μελέτες έχει βρεθεί ότι το κολπικό ωτίο ασθενών με κολπική μαρμαρυγή εμφανίζει τριπλάσιο όγκο σε σχέση με τον όγκο ατόμων σε φλεβοκομβικό ρυθμό (12). Επίσης φάνηκε ότι η ενδοκαρδιακή επιφάνεια ήταν μαλακότερη λόγω εντονότερης ενδοκαρδιακής ινοελάστωσης στα άτομα με κολπική μαρμαρυγή και αυτά τα χαρακτηριστικά προδιαθέτουν σε σχηματισμό θρόμβου.

Η άκρη του ωτίου τις περισσότερες περιπτώσεις, πορεύεται προς τα εμπρός και κεφαλικά και καλύπτει την βάση του κορμού της πνευμονικής αρτηρίας, την αριστερή στεφανιαία αρτηρία ή τμήμα του πρόσθιου κατιόντα κλάδου και τη μεγάλη καρδιακή φλέβα (9). Σε άλλους το άκρο του μπορεί να κατευθύνεται προς τα κάτω και οπισθίως. Το τοίχωμά του είναι λεπτό και εσωτερικά εμφανίζει έντονες δοκιδώσεις (εικόνα 4) (3).

A.1.5 ΜΕΣΟΚΟΛΠΙΚΟ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑ (εικόνα 5)

Το πρόσθιο τμήμα του μεσοκολπικού διαφράγματος είναι σε άμεση επαφή με την αορτική ρίζα και η δομή αυτού του τμήματος είναι πιο σύνθετη από ότι φαίνεται με μία γρήγορη ματιά (13). Όταν παρατηρείται ενδοκοιλοτικά, το διάφραγμα συγχωνεύεται με την οροφή, το οπίσθιο τοίχωμα και τον προθάλαμο προς την κοιλία. Είναι πολύ δύσκολο να διακρίνουμε το πραγματικό μεσοκολπικό διάφραγμα από τα άλλα τμήματα του κόλπου.

Κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ζωής, η ωοειδής βαλβίδα επιτρέπει τη ροή αίματος από το δεξιό στον αριστερό κόλπο μέσω του ωοειδούς τρήματος. Μετά την γέννηση η ωοειδής βαλβίδα προσκολλάται ολοκληρωτικά στην αριστερή πλευρά του ωοειδούς τρήματος, στις περισσότερες καρδιές, σφραγίζοντας το ωοειδές άνοιγμα.

Πρόσφατη μελέτη στην οποία εξετάστηκε το μεσοκολπικό διάφραγμα σε 94 καρδιακά δείγματα, ανέφερε την εμφάνιση κύρτωσης σαν «καπνοσακούλας» σε ποσοστό περίπου 44%,

το οποίο αποδόθηκε σε ανεπαρκή συγχώνευση του πρωτογενούς με το δευτερογενές διάφραγμα παρόλη την πλήρη κάλυψη του ωοειδούς τρήματος. Πιο συγκεκριμένα, ανεπαρκής συγχώνευση στο ουραίο τμήμα του τρήματος οδηγεί σε δημιουργία κοιλώματος από την πλευρά του αριστερού κόλπου, ενώ διαταραχή της συγχώνευσης στο κεφαλικό τμήμα της επικάλυψης, οδηγεί σε κοίλωμα από την δεξιά πλευρά του διαφράγματος. Αυτά δε τα κυρτώματα ίσως γίνονται θέσεις εναπόθεσης θρόμβων. Τελικώς στο 10-35% του πληθυσμού παραμένει σχηματισμός ως ωοειδές τρήμα (*PFO: Patent Foramen Ovale*) (14). Αυτή η περιοχή είναι και ο στόχος στην διαφραγματική παρακέντηση για την διόδο από δεξιά στον αριστερό κόλπο, διότι αυτή η θέση έχει το μικρότερο πάχος που κυμαίνεται από 1-3mm στις φυσιολογικές καρδιές.

Πρέπει να τονίσουμε ότι σε ανωμαλίες του θωρακικού κλωβού ή του καρδιαγγειακού συστήματος, όπως η κυφοσκολίωση ή χαρακτηριστική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας μπορεί να οδηγήσει σε έκτοπη θέση του ωοειδούς τρήματος.

Ανεύρυσμα κοιλιακού διαφράγματος λέγεται η σακοειδής απόκλιση > από 1cm από το επίπεδο του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Σε αυτές τις καρδιές, η μεμβράνη του ωοειδούς βοθρίου είναι λεπτότερη, στερημένη από μυϊκά κύτταρα και αποτελείται κυρίως από συνδετικό ιστό, κάνοντας αυτό περισσότερο ανθεκτικό σε πιθανή διάτρηση και εμφανίζει τη χαρακτηριστική δίκην «τέντας» εικόνα βαθιά στον αριστερό κόλπο, με φόβο την πιθανή πλησίαση του κοιλιακού τοιχώματος σε προσπάθεια μεσοκοιλιακής παρακέντησης. Κατά προσέγγιση το ένα τρίτο των καρδιών με ανεύρυσμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, σχετίζονται με ανοικτό ωοειδές τρήμα. Με ή χωρίς ανευρυσματική διαμόρφωση, το άνοιγμά του εντοπίζεται στο προσθιοκεφαλικό όριο του βοθρίου. Σε δείγματα καρδιάς το μέγεθος του ανοίγματος κυμαίνεται από 1-10 mm σε διάμετρο και το μήκος του τούνελ εξαρτάται από την έκταση επικάλυψης του ορίου του μεσοκοιλιακού ιστού από την ωοειδή βαλβίδα (15).

A.1.6 ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ

Το οπίσθιο τοίχωμα του αριστερού κόλπου που δέχεται τις πνευμονικές φλέβες παρουσιάζει χαρακτηριστικά του φλεβικού τοιχώματος. Το τοίχωμα είναι μαλακό στην ενδοκαρδιακή επιφάνεια, χωρίς διακριτό όριο μεταξύ φλεβικού και κοιλιακού τοιχώματος. Η περιοχή μεταξύ των στομιών των άνω πνευμονικών φλεβών παρουσιάζει έντονη έλλειψη σε ινολιπώδη ιστό.

Ενδομυοκαρδιακώς, το τοίχωμα εμφανίζει αλλαγές στον προσανατολισμό των μυϊκών δεσμίδων (13). Οι υπενδοκαρδιακές δεσμίδες στις φλεβοκολπικές συνδέσεις είναι κυρίως δίκην βρόγχου προεκτάσεις των κατακόρυφων και λοξών δεσμίδων του κολπικού τοιχώματος. Βλέποντας εσωτερικώς την κολπική κοιλότητα, η ενδοθηλιακή επιφάνεια εμφανίζει την εικόνα κορυφογραμμής μεταξύ των στομίων των άνω και κάτω πνευμονικών φλεβών.

Παρόμοια εικόνα εμφανίζεται και στο όριο μεταξύ του στομίου της αριστερής άνω πνευμονικής φλέβας και του στομίου του κολπικού ωτίου. Η αριστερή πλάγια κορυφογραμμή μεταξύ του ωτίου και των αριστερών πνευμονικών φλεβών περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Keith το 1907 ως «*αριστερή τελική ακρολοφία*» (16). Στο υπερηχογράφημα η τελευταία αναγνωρίζεται σαν «άκρου του Q» σημείο (“Q tip” sign) και όταν προεξέχει μπορεί να θεωρηθεί θρόμβος ή κολπική μάζα.

A.1.7 ΕΝΔΟΚΟΛΠΙΚΕΣ ΜΥΪΚΕΣ ΣΥΝΔΕΣΕΙΣ

Υπάρχουν πολλαπλές μυϊκές γέφυρες μεταξύ των κολπικών διαμερισμάτων. Αποτελούμενες από κοινό κολπικό μυοκάρδιο, αυτές οι γέφυρες ποικίλουν σε εύρος, πάχος και αμεσότητα ως προς το μυϊκό τοίχωμα του μεσοκολπικού διαφράγματος (17). Μυϊκές γέφυρες αναγνωρίζονται και μεταξύ των φλεβών και των κολπικών τοιχωμάτων. Υπάρχουν αμφιβολίες για το αν η διέγερση άγεται από τον φλεβόκομβο προς τον κολποκοιλιακό κόμβο μέσω ειδικών οδών. Εντούτοις υπάρχουν ανατομικές ενδείξεις που συνηγορούν για την παρουσία τριών διακομβικών οδών.

Η κυριότερη είναι η πρόσθια διακομβική οδός, η οποία αρχίζει από το πρόσθιο όριο του φλεβοκόμβου και πορεύεται προς τα εμπρός γύρω από την άνω κοίλη φλέβα εισερχόμενη στο πρόσθιο διακολπικό δεμάτιο, το επονομαζόμενο «δεμάτιο του Bachmann». Το δεμάτιο τούτο συνεχίζει στον αριστερό κόλπο, ενώ η πρόσθια διακομβική οδός εισέρχεται στο άνω όριο του κολποκοιλιακού κόμβου. Το δεμάτιο του Bachmann είναι μία μεγάλη μυϊκή δέσμη που φαίνεται ότι άγει επιλεκτικά το καρδιακό ερέθισμα από το δεξιό στον αριστερό κόλπο. Η μέση διακομβική οδός αρχίζει από το άνω και το οπίσθιο όριο του φλεβοκόμβου και πορευόμενη πίσω από την άνω κοίλη φλέβα προς την ακρολοφία του μεσοκολπικού διαφράγματος, κατέρχεται από το μεσοκολπικό διάφραγμα στο άνω όριο του κολποκοιλιακού κόμβου. Η οπίσθια διακομβική οδός αρχίζει από το οπίσθιο όριο του φλεβοκόμβου πορευόμενη προς τα

πίσω, γύρω από την άνω κοίλη φλέβα και κατά μήκος της τελικής ακρολοφίας στην ευσταχιανή ακρολοφία και στη συνέχεια μέσα στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, πάνω από το στεφανιαίο κόλπο, συνδέεται με την οπίσθια μοίρα του κολποκοιλιακού κόμβου.

Ορισμένες ίνες και από τις τρεις οδούς παρακάμπτουν την ακρολοφία του κολποκοιλιακού κόμβου και εισέρχονται στην περιφερική μοίρα του (18). Αυτές οι ομάδες διακομβικού ιστού πρέπει να αποκαλούνται «**διακομβικό κοιλιακό μυοκάρδιο**» και όχι δεμάτια, διότι η ιστολογική τους εικόνα είναι παρόμοια του απλού κοιλιακού μυοκαρδίου και διαφέρει από εκείνη των ειδικών δεματίων. Επίσης μυϊκές γέφυρες παρατηρούνται σε μερικές καρδιές που συνδέουν το μυϊκό μανίκι των δεξιών πνευμονικών φλεβών με το δεξιό κόλπο, την άνω κοίλη φλέβα με τον αριστερό κόλπο και τον στεφανιαίο κόλπο με υπόλειμμα της φλέβας του Marshall (19).

A.1.8 ΓΥΡΩ ΙΣΤΟΙ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΑ

Τμήματα του αριστερού κοιλιακού τοιχώματος, οι εκβολές των πνευμονικών φλεβών και το αριστερό ωτίο βρίσκονται σε γειτνίαση με σημαντικές ανατομικές δομές, οι οποίες μπορεί να επηρεαστούν από επεμβατικούς χειρισμούς που εκτελούνται στο κόλπο.

Η επικαρδιακή επιφάνεια του αριστερού κόλπου και ειδικότερα η περιοχή των φλεβοκοιλιακών συνδέσεων, της οροφής, της μεσοκοιλιακής αύλακας και κατά μήκος του στεφανιαίου κόλπου στο κατώτερο τοίχωμα, καλύπτεται από στρώμα λιπώδους ιστού. Προγαγγλιονικές παρασυμπαθητικές και μεταγαγγλιονικές συμπαθητικές ίνες πορεύονται μαζί σε αυτό το στρώμα του λιπώδους ιστού και γαγγλιονικά πλέγματα εντοπίζονται στο υποεπικάρδιο (20).

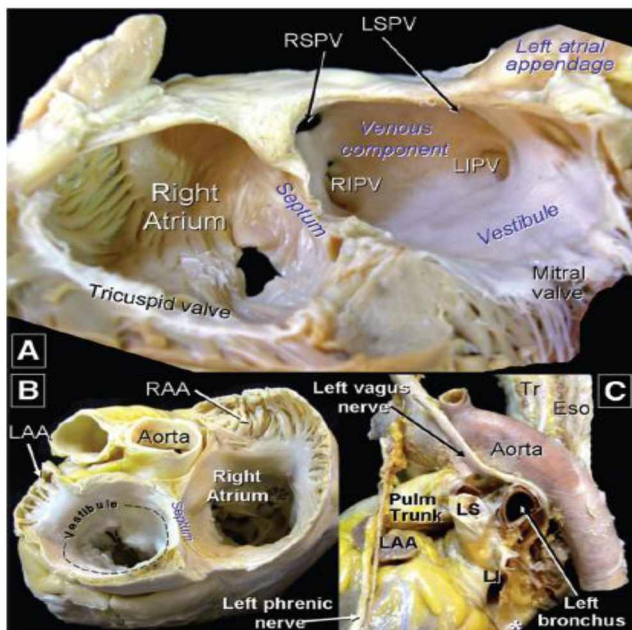
Εξωτερικά ο αριστερός κόλπος καλύπτεται από το περικάρδιο, τον ινορογόνο θύλακο μέσα στον οποίο βρίσκεται κλεισμένη η καρδιά και το αρχικό τμήμα των μεγάλων αγγείων. Το περικάρδιο αποτελείται από δύο στρώματα, το εξωτερικό ινώδες «τοιχωματικό» και το εσωτερικό ορογόνο, το οποίο αφού καλύπτει όλη την εσωτερική επιφάνεια του ινώδους, ανακάμπτει κατά την αρχή των μεγάλων αγγείων της καρδιάς και καλύπτει όλη την εξωτερική επιφάνεια της καρδιάς ως επικάρδιο (21).

Το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα και τμήμα του κοιλιακού διαφράγματος έρχεται σε επαφή με την ρίζα της αορτής, ενώ η οροφή του αριστερού κόλπου έρχεται σε επαφή με το διχασμό των πνευμονικών αρτηριών και τον αριστερό βρόγχο. Σε μεγάλη διάταση του κόλπου είναι πιθανή μετακίνηση του διχασμού της πνευμονικής αρτηρίας κεφαλικά, πλησιάζοντας την κάτω

επιφάνεια του αορτικού τόξου, με αποτέλεσμα πιθανή συμπίεση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου.

Τέλος προς τα πίσω ο αριστερός κόλπος έρχεται σε επαφή με τμήμα της θωρακικής μοίρας του οισοφάγου. Ο τελευταίος κατέρχεται πίσω και δεξιά του αορτικού τόξου και πίσω από τον αριστερό βρόγχο εκ των δεξιών της κατιούσας θωρακικής αορτής, πίσω από το περικάρδιο ενώ πλησίον του οισοφαγικού τρήματος του διαφράγματος πορεύεται μπροστά από την αορτή. Το διάστημα μεταξύ του ινώδους περικαρδίου και του προσθίου τοιχώματος του οισοφάγου καταλαμβάνεται από ινολιπώδη ιστό, λεμφαδένες, οισοφαγικές αρτηρίες και κλάδους του Πνευμονογαστρικού νεύρου (22).

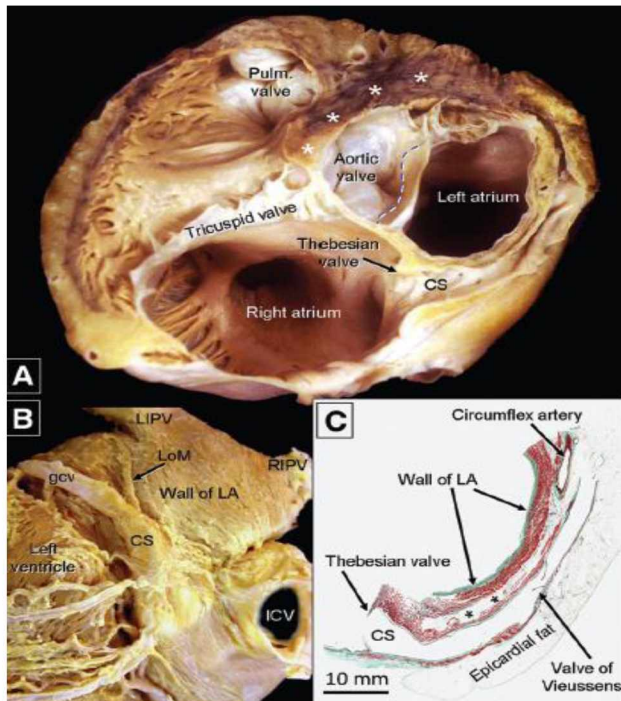
ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ



Εικόνα 1.

A. Εικόνα του αριστερού κόλπου μετά από απομάκρυνση μέρους του προσθίου τοιχώματος, όπου φαίνονται τα συστατικά αυτού και η λεία ενδοκαρδιακή επιφάνειά του.

B. Εγκάρσια τομή στο επίπεδο των κολποκοιλιακών βαλβίδων όπου φαίνεται η στενή σχέση της αορτικής ρίζας με τον κόλπο καθώς και το μεσοκολπικό διάφραγμα.

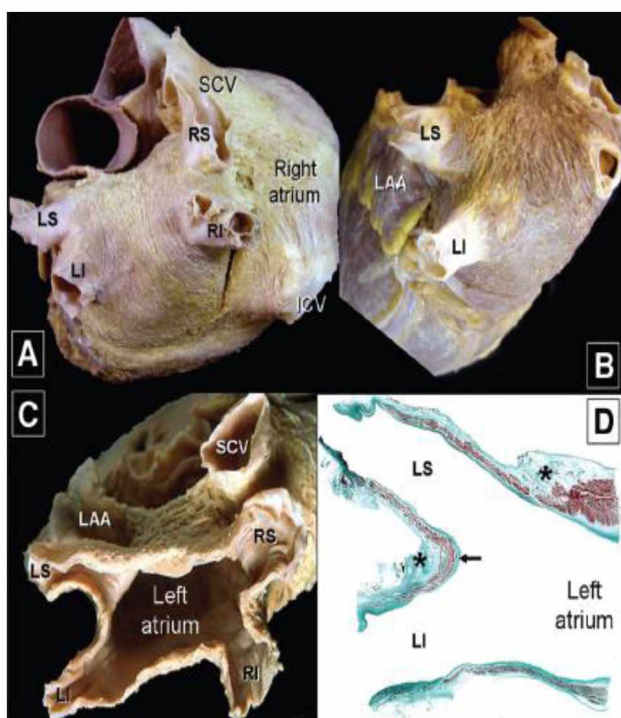


Εικόνα 2.

A. Διαχωρισμένη καρδιά σε εγκάρσιο επίπεδο, όπου φαίνεται η σχέση του στεφανιαίου κόλπου (CS) με τον αριστερό κόλπο (LA).

B. Αυτή η τομή δείχνει το κατώτερο τμήμα της καρδιάς μετά από απομάκρυνση του επικαρδίου του αριστερού κόλπου και της αριστερής κοιλίας. Η είσοδος του συνδέσμου του Marshall (LoM) μαρκάρει τη σύνδεση της μεγάλης καρδιακής φλέβας(gcv) με το στεφανιαίο κόλπο (CS).

C. Ιστολογική τομή αντίστοιχου τμήματος με του A σχήματος, όπου εμφανίζονται οι μυϊκές ίνες με κόκκινο χρώμα και ο ινώδης ιστός με πράσινο.



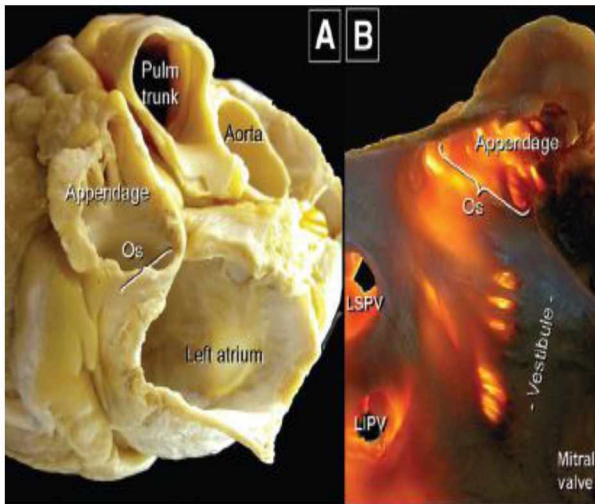
Εικόνα 3.

A. Μετά από απομάκρυνση του επικαρδίου, έχουμε την κλασική εικόνα της εισόδου των τεσσάρων πνευμονικών φλεβών στον αριστερό κόλπο και τη σχέση της δεξιάς άνω φλέβας (RS) με τη σύνδεση της άνω κοίλης φλέβας (SCV) με το δεξιά κόλπο.

B. Εικόνα που δείχνει την στενή σχέση της AP άνω πνευμονικής φλέβας (LS) με το ωτίο του αριστερού κόλπου (LAA).

C. Η είσοδος των πνευμονικών φλεβών χωρίς διακριτή φλεβοκολπική σύνδεση.

D. Ιστολογική εικόνα, όπου φαίνεται ότι το παχύτερο κολπικό τοίχωμα γίνεται λεπτότερο στην είσοδο των πνευμονικών φλεβών.

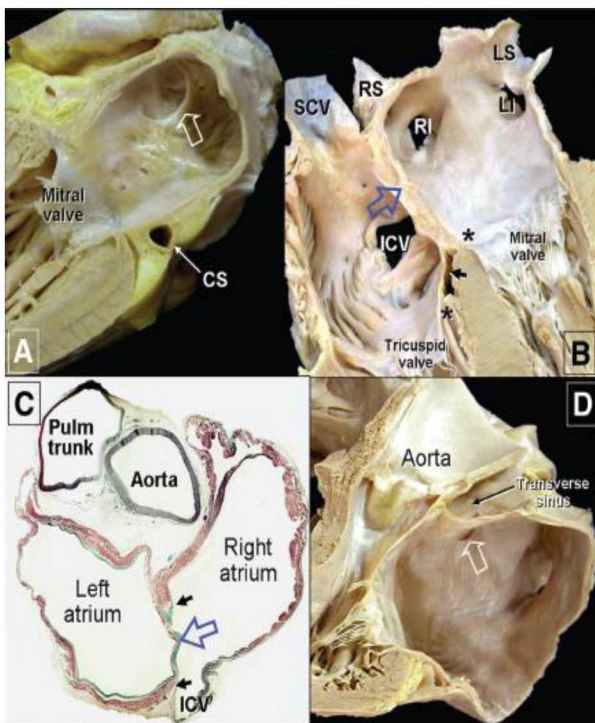


Εικόνα 4.

A. Το ωτίο του αριστερού κόλπου και οι συνδέσεις του με τον αριστερό κόλπο από την οπίσθια και αριστερή οπτική γωνία.

B. Παρουσίαση του λεπτού πάχους των κοιλιακών τοιχωμάτων καθώς και του ωτίου με τη χρήση δυνατής φωτεινής δέσμης.

LSPV, υποδεικνύει την AP άνω πνευμονική φλέβα και RSPV, την ΔΕ άνω πνευμονική φλέβα.



Εικόνα 5.

A. Οβελιαία τομή του αριστερού κόλπου και αριστερής κοιλίας όπου φαίνεται η ενδοκαρδιακή επιφάνεια (ανοικτό βέλος) καθώς και η σχέση του στεφανιαίου κόλπου με το οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου.

B. Μετωπιαία τομή, όπου φαίνονται τα τέσσερα καρδιακά διαμερίσματα και το μεσοκοιλιακό διάφραγμα (ανοικτό βέλος). Οι αστερίσκοι δείχνουν τα σημεία προσκόλλησης της τριγλώχινας και μιτροειδούς βαλβίδας στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα.

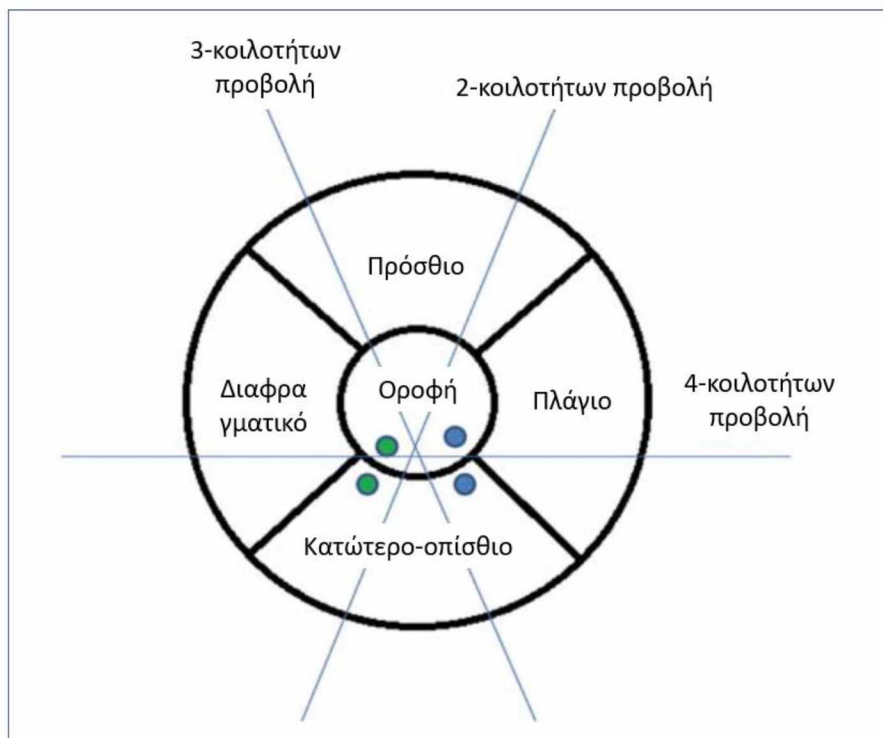
C. Ιστολογική εικόνα σε εγκάρσιο άξονα της καρδιάς, όπου φαίνεται η λεπτή βαλβίδα του ωοειδούς τρήματος (ανοικτό βέλος) και τα μυϊκά όρια αυτού (μικρά βέλη).

D. Εικόνα ανοικτού ωοειδούς τρήματος (Ανοικτό βέλος).

CS υποδεικνύει το στεφανιαίο κόλπο; ICV, κάτω κοίλη φλέβα; SCV, άνω κοίλη φλέβα; LI, αριστερή κάτω; LS αριστερή άνω; PV, πνευμονική φλέβα; RI, δεξιά κάτω; και RS, δεξιά άνω πνευμονική φλέβα

A.1.9 ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ

Με βάση το μοντέλο των πέντε τμημάτων που προτάθηκε από τον Mc Alaine, με το διαθωρακικό δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογράφημα, τα τοιχώματα του αριστερού κόλπου (Ακ) διακρίνονται σε οροφή, οπίσθιο, ΑΡ πλάγιο, διαφραγματικό και πρόσθιο (σχήμα 1).



Σχήμα 1. Η κορυφαία τεσσάρων κοιλοτήτων τομή τέμνει οβελιαία την καρδιά από την κορυφή της ΑΡ κοιλίας. Συμβατικά, το μεσοκοιλιακό διάφραγμα εντοπίζεται προς τα έσω, το πλάγιο τοίχωμα στην αντίθετη πλευρά, προσθίως ο μιτροειδικός δακτύλιος και προς τα πάνω η οροφή. Το άνω και οπίσθιο-κατώτερο τοίχωμα μπορούν να απεικονιστούν από την κορυφαία δύο κοιλοτήτων λήψη. Οι πράσινες και μπλε κουκκίδες αντιπροσωπεύουν τις ΔΕ και ΑΡ πνευμονικές φλέβες αντιστοίχως.

Η χρήση μίας μόνο διαμέτρου για την εκτίμηση της διάστασης του Ακ, προϋποθέτει ότι ο κόλπος διαστέλλεται και συσπάται συμμετρικά, διατηρώντας ένα σταθερό σχήμα και αδιαφορώντας ότι ο Ακ συχνά μεγεθύνεται ασύμμετρα.

Κατά την διάρκεια του καρδιακού κύκλου, ο αριστερός κόλπος διατείνεται αρχικώς κατά τον κάθετο και προσθιοπίσθιο άξονα, κυρίως λόγω της συστολικής καθόδου του μιτροειδικού

δακτυλίου (προκαλώντας αναρρόφηση όπως η σύριγγα) αλλά επίσης λόγω της ανόδου της αορτικής ρίζας κατά την διάρκεια της περιόδου εξώθησης.

Πράγματι, ο αριστερός κόλπος είναι περισσότερο σφαιρικός κατά την κοιλιακή τελοσυστολή από ότι την τελοδιαστολή. Οι κολπικές διαστάσεις συνήθως μετριοούνται ακριβώς πριν την διάνοιξη της Μιτροειδούς και κατά την διάρκεια της κοιλιακής τελοσυστολής, επειδή σε αυτό το σημείο ο όγκος του αριστερού κόλπου παίρνει την μεγαλύτερη τιμή του, έχει την πιο σφαιρική μορφή και έτσι η μέτρηση μόνο μίας διαμέτρου είναι αντιπροσωπευτική του όγκου της κολπικής κοιλότητας.

Τέτοιες μετρήσεις μπορεί να γίνουν είτε μέσω του M-mode ή 2D mode από την επιμήκη παραστερνική λήψη. Για κάθε λήψη ο ηχοβολέας πρέπει να λαμβάνει τέτοια γωνία, ώστε να μεγιστοποιείται το μέγεθος του κόλπου.

A.1.9.1 Μέτρηση διαμέτρου αριστερού κόλπου (Ακ)

Στην αριστερή επιμήκη παραστερνική λήψη, η μίας διάστασης δέσμη του μορφοτροπέα (M-mode scan line) τοποθετείται ορθογώνια της αορτικής ρίζας και των κολπικών τοιχωμάτων. Η σωστή μέτρηση γίνεται από το κύριο όριο του οπισθίου αορτικού τοιχώματος μέχρι το κύριο όριο του οπισθίου τοιχώματος του αριστερού κόλπου. Μάλιστα, για αποφυγή λαθών, προτείνεται από την Ευρωπαϊκή και Αμερικάνικη Εταιρεία Υπερηχογραφίας, το κατώτερο όριο του οπίσθιου αορτικού τοιχώματος.

A.1.9.2 Μέτρηση όγκου αριστερού κόλπου

Η μέτρηση του όγκου του Ακ βοηθάει στην ακριβή εκτίμηση της ασύμμετρης αναδιαμόρφωσής του. Επιπροσθέτως, ο όγκος του αριστερού κόλπου αποτελεί πιο δυνατό προβλεπτικό παράγοντα συμβαμάτων έναντι της επιφάνειας και των διαμέτρων του. Ο όγκος του αριστερού κόλπου αντανακλά τις επιδράσεις των αυξημένων πιέσεων πλήρωσης στην πάροδο του χρόνου: για αυτό και έχει χαρακτηριστεί ως η «γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη της Διαστολικής δυσλειτουργίας».

Ο όγκος συνιστάται για την εκτίμηση του μεγέθους του Ακ και πρέπει να περιλαμβάνεται σε όλες τις μελέτες παρακολούθησης όπου είναι σημαντική η ποσοτική ακρίβεια.

A.1.9.3 Μέθοδοι υπολογισμού όγκου αριστερού κόλπου

Τρεις μέθοδοι χρησιμοποιούνται για την μέτρηση του όγκου του αριστερού κόλπου (Ακ):

α) Επιφάνειας-μήκους δύο επιπέδων

β) Αλγόριθμος του Simpson

γ) Ελλειψοειδές μοντέλο

Κάθε μαθηματικός υπολογισμός προϋποθέτει ο Ακ να έχει σταθερό σχήμα, το οποίο οδηγεί σε υπέρ ή υποεκτίμηση του πραγματικού όγκου.

α) ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ-ΜΗΚΟΥΣ ΔΥΟ ΕΠΙΠΕΔΩΝ

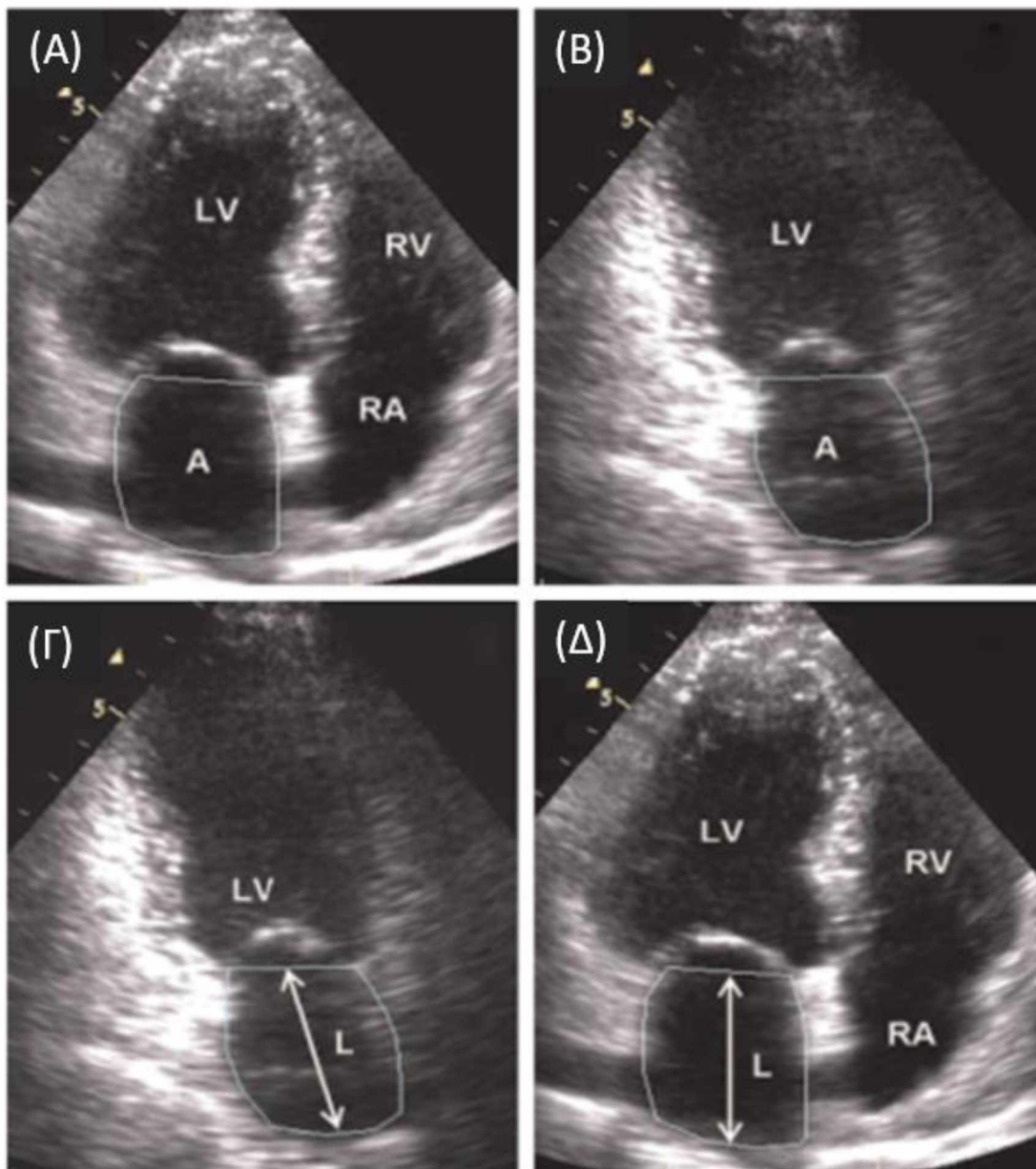
$$LA \text{ volume (ml)} = (0.85 \times A4C \text{ area} \times A2C \text{ area}) / \text{Length}$$

Μέτρηση του όγκου του Ακ (LA) με τη μέθοδο της «επιφάνειας – μήκους δύο επιπέδων» χρησιμοποιώντας την κορυφαία 4 και 2 κοιλοτήτων προβολή κατά την κοιλιακή τελοσυστολή (μέγιστο μέγεθος Ακ). A4C= επιφάνεια Ακ στην 4 κοιλοτήτων προβολή, A2C= επιφάνεια Ακ στην 2 κοιλοτήτων προβολή, L= μήκος μετρούμενο από το άκρο της μιτροειδούς μέχρι το οπίσθιο τοίχωμα του Ακ.

Χρησιμοποιώντας αυτήν τη μέθοδο, μετράται η επιφάνεια του Ακ με πλανημέτρηση από την κορυφαία λήψη των τεσσάρων και δύο κοιλοτήτων αντίστοιχα. Στη συνέχεια επιλέγουμε τις καλύτερες λήψεις ώστε το μήκος L, μετρούμενο από το κέντρο του μιτροειδικού δακτυλίου μέχρι και το ανώτερο όριο του διαμερίσματος, δεν πρέπει να διαφέρει $\geq 5\text{mm}$ στα δύο ορθογώνια επίπεδα. Επιλέγουμε τα κατάλληλα στιγμιότυπα για μέτρηση, δηλαδή για τον μέγιστο όγκο, κατά την τελοσυστολή, ακριβώς πριν την διάνοιξη της μιτροειδούς (το τέλος του T κύματος στο ΗΚΓράφημα).

Προσοχή! Κατά την πλανημέτρηση το κατώτερο όριο πρέπει να είναι το επίπεδο του μιτροειδικού δακτυλίου και από την ιχνηλάτηση του κολπικού ενδοκαρδίου πρέπει να εξαιρούνται, το κολπικό ωτίο και οι πνευμονικές φλέβες (εικόνα 6).

Στην κλινική πρακτική συνιστάται αυτή η μέθοδος, διότι οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι αποδίδει με μεγαλύτερη ακρίβεια τον όγκο του αριστερού κόλπου (2).



Εικόνα 6. (Α-Δ) Μέτρηση του όγκου του Ακ (LA) με τη μέθοδο επιφάνειας-μήκους χρησιμοποιώντας κορυφαία 4 και 2 κοιλοτήτων προβολή κατά την κοιλιακή τελοσυστολή (μέγιστο μέγεθος Ακ). Α= επιφάνεια, L= μήκος μετρούμενο από το άκρο της μιτροειδούς μέχρι το οπίσθιο τοίχωμα του Ακ, LV= ΑΡ κοιλία, RA= ΔΕ κόλπος, RV= ΔΕ κοιλία.

β) ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΟΥ Simpson

Κατά αυτή τη μέθοδο, ο αριστερός κόλπος (Ακ) διαιρείται σε ένα αριθμό κυλίνδρων ή δίσκων (n) με ίσο ύψος.

Το ύψος κάθε κυλίνδρου καθορίζεται από τον αριθμό τους. Ύψος = L/n . Ο όγκος κάθε κυλίνδρου υπολογίζεται από τις δύο διαμέτρους του κυλίνδρου (a_i και b_i) στην κορυφαία προβολή 2 και 4 κοιλοτήτων αντιστοίχως (εικόνα 7):

$$V \text{ κυλίνδρου} = \pi \times a_i/2 \times b_i/2 \times L/n = \pi/4 (a_i \times b_i) \times L/n$$

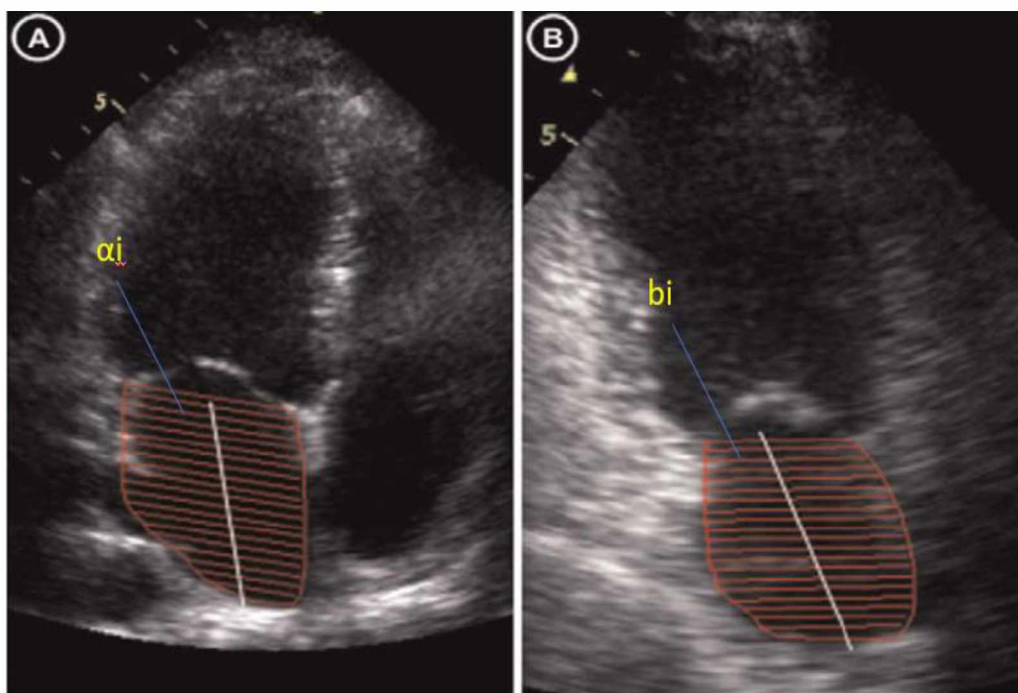
και

$$LA \text{ volume} = \pi/4 \sum_{i=1}^{20} a_i \times b_i \times L/20$$

όπου a_i and $b_i = 20$ δίσκοι που λαμβάνονται από ορθογώνιες μεταξύ τους προβολές.

Τα όρια του ενδοκαρδίου του Ακ ιχνηθετούνται δια χειρός ή αυτόματα με τη χρήση ακουστικής ποσοτικοποίησης (acoustic quantification) δηλ. με βάση τη διαφορά της έντασης μεταξύ των ήχων που προέρχονται από το μυοκάρδιο και αυτών που προέρχονται από το αίμα (εικόνα 7).

Εικόνα 7



A): κορυφαία προβολή 4 κοιλοτήτων, (B): προβολή 2 κοιλοτήτων

Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι δεν απαιτείται η χρήση συγκεκριμένου μήκους για τον υπολογισμό του όγκου, ενσωματώνει μικρές παρατυπίες σε κάθε δίσκο και θεωρητικώς είναι πιο ακριβής μέθοδος σε σχέση με τη μέθοδο επιφάνειας-μήκους.

γ) ΕΛΛΕΙΨΟΕΙΔΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟ

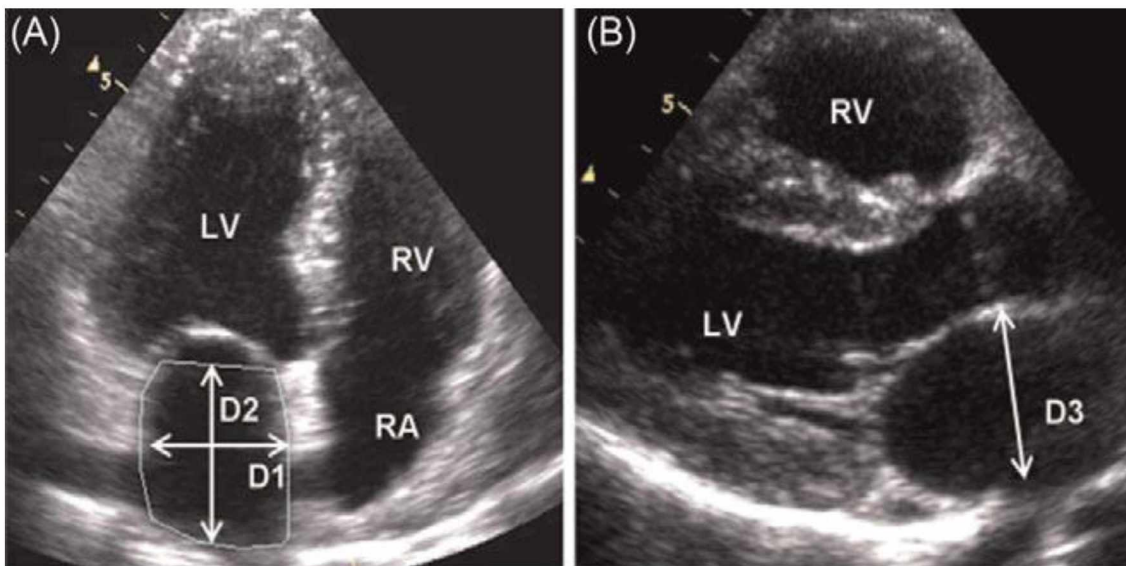
Για τον υπολογισμό του όγκου με τη μέθοδο αυτή χρησιμοποιούνται τα μήκη του κόλλου που λαμβάνονται στη λήψη τεσσάρων κοιλοτήτων και αριστερή (AP) επιμήκη παραστερνική κατά την κοιλιακή τελοσυστολή, όπου ο κόλλος έχει το μέγιστο μέγεθος.

$$LA \text{ volume} = (D1 \times D2 \times D3) \times (0,523)$$

όπου LA volume: όγκος του Ακ και D:διάμετρος Ακ.

Η D2 μετράται από το επίπεδο του μιτροειδικού δακτυλίου μέχρι το οπίσθιο τοίχωμα, D1 είναι η κοιλιακή διάμετρος στον ορθογώνιο εγκάρσιο άξονα στη D2, και η D3 μετριέται από τα έσω όρια του προσθίου και κατωτέρου τοιχώματος του αριστερού κόλλου, όπως στην εικόνα 8. Η τιμή του όγκου που λαμβάνεται με την μέθοδο αυτή είναι συνήθως 5 έως 10 ml μικρότερη σε σχέση με τη μέθοδο επιφάνειας-μήκους.

Εικόνα 8.



(A): κορυφαία προβολή 4 κοιλοτήτων, (B): επιμήκης AP παραστερνική προβολή, LV: AP κοιλία, RV: ΔΕ κοιλία, RA: ΔΕ κόλπος.

Το μέγεθος του Ακ μεταβάλλεται σε σχέση με το μέγεθος του σώματος. Έτσι, είναι προτιμότερο να γίνεται διόρθωση του όγκου (LA vol) με την επιφάνεια σώματος (BSA):

$$LA \text{ vol}/BSA, \text{ σε } ml/m^2$$

Φυσιολογικός μέγιστος όγκος ΑΡ κόλπου με βάση το δείκτη επιφάνειας σώματος (BSA)	$22 \pm 6\text{ml/m}^2$
Φυσιολογικός ελάχιστος όγκος ΑΡ κόλπου με βάση το δείκτη επιφάνειας σώματος (BSA)	$9 \pm 4\text{ml/m}^2$
Φυσιολογικός μέσος ολικός όγκος εκκένωσης	$13.5 \pm 4.3\text{ml/m}^2$
Ήπια διάταση ΑΡ κόλπου (>1 SD σταθερά απόκλιση από το μέσο όρο)	28 - 33ml/m ²
Μέτρια διάταση ΑΡ κόλπου (>2 SD σταθερές αποκλίσεις από το μέσο όρο)	34 - 40ml/m ²
Σοβαρή διάταση ΑΡ κόλπου (>3 SD σταθερές αποκλίσεις από το μέσο όρο)	> 40ml/m ²

Πίνακας 1. Αναφερόμενες φυσιολογικές διακυμάνσεις των τιμών του Δείκτη όγκου του αριστερού (ΑΡ) κόλπου LAVI (LA Volume Index) στους ενήλικες, με μετρήσεις βασισμένες στη μέθοδο «Επιφάνειας-μήκους δύο επιπέδων»

Ο δείκτης όγκου φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητος από την ηλικία από την παιδική ηλικία και μετά. Η αύξηση του μεγέθους του Ακ με την πάροδο της ηλικίας θα μπορούσε να αντανακλά παθολογικές καταστάσεις που συχνά συνοδεύουν την προχωρημένη ηλικία.

Δείκτης όγκου Ακ μεγαλύτερος από 34ml/m² έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ισχυρό, ανεξάρτητο και αναπαραγωγίμο προδιαθεσικό παράγοντα καρδιαγγειακών συμβαμάτων (κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και θανάτου) σε μεγάλες μελέτες παρακολούθησης.

A.1.9.4 Τριών διαστάσεων πραγματικού χρόνου ηχοκαρδιογράφημα

Real-time 3D

Καθώς το υπερηχογράφημα τριών διαστάσεων δεν βασίζεται σε γεωμετρικές προϋποθέσεις, δεν υπόκειται σε σφάλματα τοποθέτησης επιπέδου (που μπορεί να οδηγήσουν σε οπτική συρρίκνωση του αντίστοιχου καρδιακού διαμερίσματος), κάνει αυτή τη μέθοδο ελκυστική για εναλλασσόμενο τρόπο μέτρησης του όγκου του αριστερού κόλπου. Ωστόσο, ένας σχετικά

χαμηλός ρυθμός καρτέ μπορεί να αποκλείει μια ακριβή και κατ' επανάληψη εκτίμηση της μεταβολής του όγκου του Ακ σε όλο τον καρδιακό κύκλο και μπορεί να αποδειχθεί ότι είναι η προτιμώμενη μέθοδος σε μεγάλες μελέτες στο μέλλον.

Οι παρακάτω πίνακες συνοψίζουν αίτια αύξησης καθώς και καταστάσεις που οδηγούν σε μείωση του μεγέθους του Ακ σε σχέση με το αναμενόμενο μέγεθος:

ΑΥΞΗΣΗ ΠΙΕΣΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ (Ακ)
Διαστολική Δυσλειτουργία Στένωση Μιτροειδούς βαλβίδας Τρίχωρος κόλπος Σύνδρομο σκληρίας Ακ: χαρακτηριστική μείωση της ενδοτικότητας οφειλόμενη σε ίνωση ή ασβεστοποίηση του τοιχώματος
ΑΥΞΗΣΗ ΟΓΚΟΥ ΑΡ ΚΟΛΠΟΥ
Κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμός Ανεπάρκεια Μιτροειδούς βαλβίδας ΑΡ προς τα ΔΕ επικοινωνία: <ul style="list-style-type: none">- Ελλείμματα κολπικού διαφράγματος- Ελλείμματα μεσοκοιλιακού διαφράγματος- Ανοικτός Βοτάλειος Πόρος Καταστάσεις αυξημένης παροχής (συνήθως με διάταση των τεσσάρων διαμερισμάτων) <ul style="list-style-type: none">- Αναιμία- Αρτηριοφλεβική επικοινωνία- Αθλητές - απουσία καρδιαγγειακής νόσου
ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ
Συγγενή ανευρύσματα Ακ: συχνότερα αφορούν το Ωτίο Ανοικτός στεφανιαίος κόλπος Μετεγχειρητικές επιπλοκές: <ul style="list-style-type: none">- Κολπικά διαφράγματα- Κολπικές αναστομώσεις (σε καρδιακή μεταμόσχευση)

Εξωτερική συμπίεση

- Διάταση αορτής (Ανεύρυσμα αορτικής ρίζας όπως σε σύνδρομο Marfan, χρόνιο αορτικό διαχωρισμό)
- Εξωκαρδιακές μάζες ή δομές (αύξηση και αλλαγή γωνίωσης Ακ)
- Στροφή Ακ λόγω υπερβολικής διάτασης δεξιού κόλπου.

Οι μετρήσεις του Ακ πρέπει να γίνονται σε σχέση με την ηλικία του ασθενούς, κλινική κατάσταση, όγκο των άλλων καρδιακών διαμερισμάτων και τις παραμέτρους στην Doppler μελέτη.

A.1.9.5 Εκτίμηση αριστερού κόλπου μέσω αξονικής/μαγνητικής τομογραφίας

Η εκτίμηση του όγκου του Ακ με τη χρήση αξονικής τομογραφίας (CT: Computer Tomography), επιτρέπει ακριβότερες μετρήσεις εκτιμώντας ολοκληρωμένα το σχήμα του κόλπου και χωρίς την ανάγκη χρήσης γεωμετρικών συμβιβασμών (19), λόγω της θαυμάσιας χωρικής και χρονικής ανάλυσης που προσφέρει. Αυτός είναι και ο λόγος της ραγδαίας αύξησης της χρήσης της CT, με σημαντικό περιορισμό την έκθεση στην ακτινοβολία και την ανάγκη χρήσης σκιαγραφικού μέσου (23). Μάλιστα προσφέρει σημαντική βοήθεια, πριν την κατάλυση, στην χαρτογράφηση του κόλπου και την ανατομία των πνευμονικών φλεβών.

Σε σύγκριση με τις μετρήσεις της Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI: Magnetic Resonance Imaging), οι αντίστοιχες τις Αξονικής Τομογραφίας είναι παρόμοιες ως προς τον μέγιστο όγκο του Ακ και ελαφρώς μεγαλύτερες ως προς τον ελάχιστο όγκο αυτού, κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Πρέπει να τονιστεί όμως, ότι σε όλες τις μελέτες οι τιμές που ελήφθησαν με τις CT και MRI ήταν αρκετά μεγαλύτερες από ότι με την υπερηχογραφία, πιθανότατα λόγω της υποεκτίμησης του πραγματικού κολπικού όγκου στην τελευταία.

Πάντως η MRI θεωρείται η πιο ακριβής τεχνική για την εκτίμηση του όγκου του Ακ, με την καλύτερη χωρική ανάλυση και διακριτική ικανότητα των μυοκαρδιακών ορίων κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου (24).

A.2 Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ

A.2.1 ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

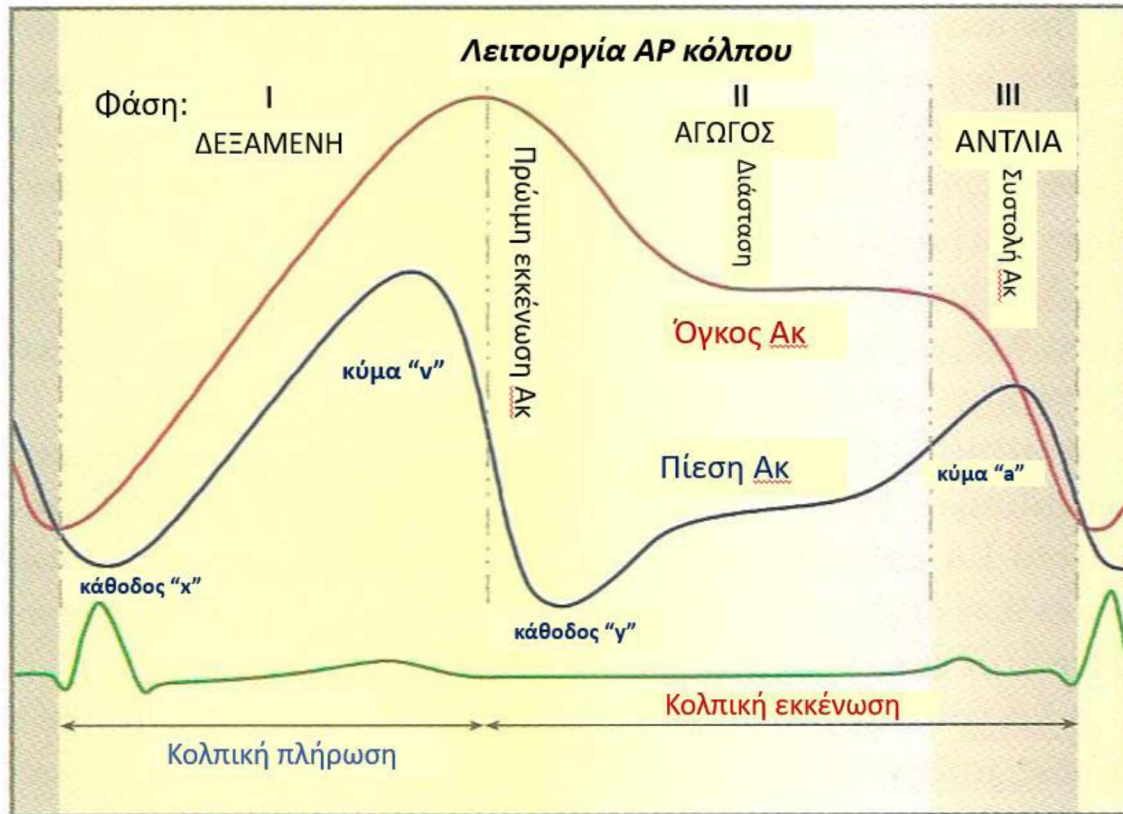
Η μηχανική λειτουργία του αριστερού κόλπου (Ακ) ορίζεται από τρεις φάσεις μεταβολής του όγκου του κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου (23). Στην πρώτη ο Ακ συμπεριφέρεται ως δεξαμενή (*reservoir*) κατά την κοιλιακή συστολή, συγκεντρώνοντας το αίμα που έρχεται από τις πνευμονικές φλέβες.

Η φάση αυτή μηχανιστικά επηρεάζεται από τη χάλαση του Ακ και τη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας, που οδηγούν σε μετατόπιση του μιτροειδικού δακτυλίου προς την κορυφή, με αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου του Ακ (25). Η *κολπική ενδοτικότητα* επιτρέπει την αύξηση του όγκου κατά την διάρκεια της *reservoir* φάσης, διατηρώντας τις πιέσεις πλήρωσης μέσα σε επιτρεπτά όρια. Μείωση στην κολπική ενδοτικότητα επιφέρει αύξηση της ενδοκολπικής πίεσης, ιδίως κατά την κοιλιακή τελοσυστολή (v-wave).

Στη δεύτερη φάση, κατά την ταχεία πλήρωση της αριστερής κοιλίας και τη διάσταση αυτής, ο Ακ συμπεριφέρεται ως αγωγός (*conduit*). Έτσι ταυτόχρονα με τον όγκο αίματος που είχε αποθηκευτεί κατά την πρώτη φάση στον Ακ και οδηγείται στην αριστερή κοιλία λόγω της κολποκοιλιακής κλίσης πίεσης, συμβαίνει και απευθείας ροή από τις πνευμονικές φλέβες προς την κοιλία.

Τέλος ως αντλία (*pump*) με την κολπική συστολή, συμβάλλει ενεργά στην κοιλιακή πλήρωση, κατά την τελοδιαστολή (26).

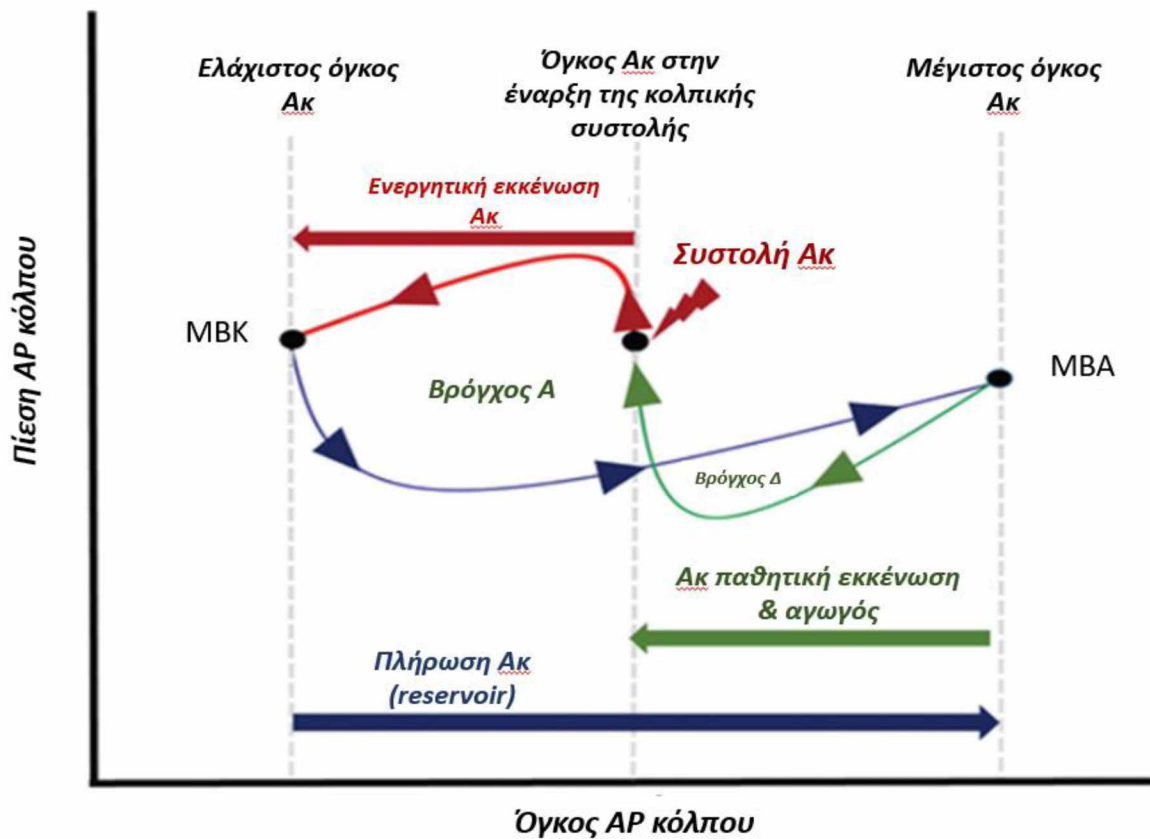
Η κατανόηση κάθε μίας από αυτές τις λειτουργικές φάσεις είναι κριτικό σημείο στη σωστή ερμηνεία των αλλαγών στις διαμέτρους και τη διαμόρφωση των ροών προς και από τον Ακ κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου, τόσο στη φυσιολογική καρδιά όσο και στις παθολογικές καταστάσεις (σχήμα 2).



Σχήμα 2. Η λειτουργία του ΑΡ κόλπου.

Η ιδανική όμως μέθοδος για την εκτίμηση της κολπικής λειτουργίας είναι η επεμβατική εκτίμηση της σχέσης πίεσης - όγκου του Ακ.

Ο βρόγχος πίεσης - όγκου του αριστερού κόλπου αποτελείται από έναν ενεργό βρόγχο (Α) σχετιζόμενο με το κολπικό έργο και ένα παθητικό βρόγχο (V) που αντιπροσωπεύει την ολική παθητική ελαστική ενέργεια που αποθηκεύεται από τον Ακ κατά την *reservoir* φάση (αποθήκευσης). Η κλίση της σχέσης πίεσης - όγκου του Ακ ποσοτικοποιεί αλλαγές της ινότροπης κατάστασης του κόλπου. Η ενδοτικότητα του ΑΡ κόλπου δύναται να εκτιμηθεί από τον βρόγχο πίεσης - όγκου, με προσδιορισμό της κλίσης της γραμμής μεταξύ της κατώτερης πίεσης του Ακ του βρόγχου Α και της μέγιστης τιμής πίεσης αυτού στον βρόγχο Δ (σχήμα 3).



Σχήμα 3. Η καμπύλη πίεσης-όγκου του AP κόλπου. Χαρακτηρίζεται από δύο βρόγχους. Ο βρόγχος Α αντιπροσωπεύει την αντλητική λειτουργία του AP κόλπου κατά την τελοδιαστολή της AP κοιλίας και ο βρόγχος Δ είναι η έκφραση της λειτουργίας του AP κόλπου ως *reservoir*. Ακ: AP κόλπος, ΜΒ: Μιτροειδής βαλβίδα, ΜΒΚ: Κλείσιμο Μιτροειδούς βαλβίδας, ΜΒΑ: Άνοιγμα Μιτροειδούς βαλβίδας.

A.2.2 ΝΕΕΣ ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ

Μολονότι το παλμικό ιστικό Doppler ηχοκαρδιογράφημα επηρεάζεται από τη γωνία πρόσκρουσης της δέσμης και την πυκνότητα του μυοκαρδιακού μύος, η *strain* (εκατοστιαία παραμόρφωση) και *strain rate* (ρυθμός παραμόρφωσης) απεικόνιση αποτελούν καινοτόμες, μη επεμβατικές ηχοκαρδιογραφικές τεχνικές για ποσοτικοποίηση της τμηματικής μυοκαρδιακής λειτουργίας, ανεξάρτητα από τη μυοκαρδιακή πυκνότητα.

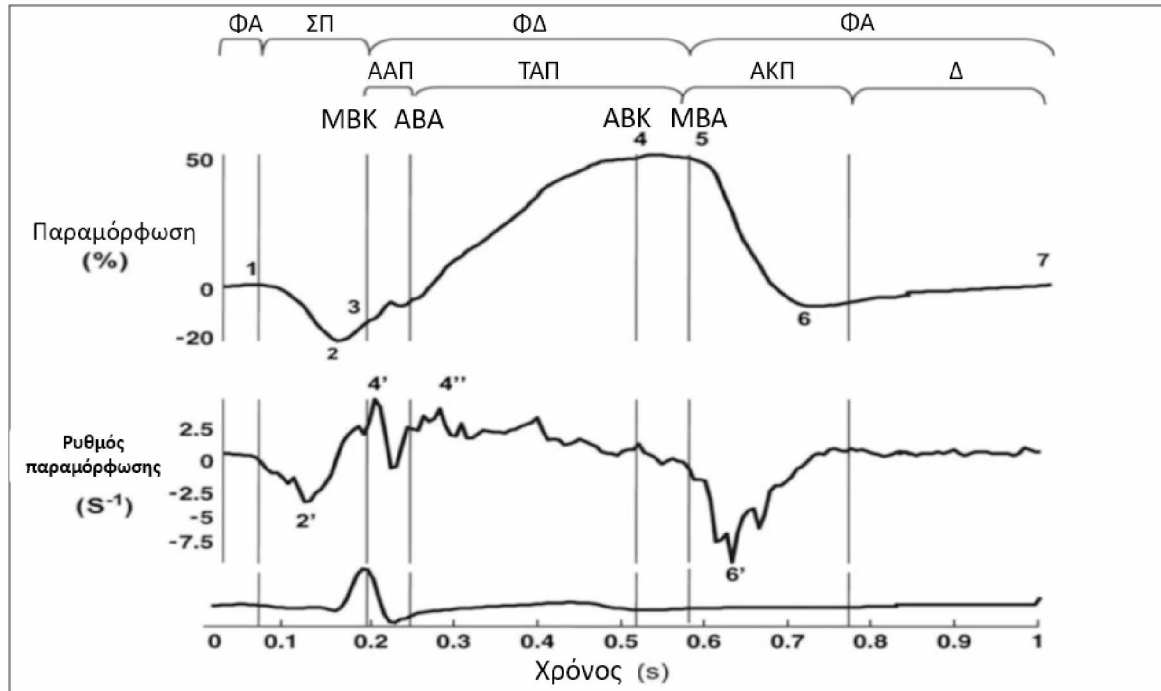
Το strain αντιπροσωπεύει τη μυοκαρδιακή παραμόρφωση, ενώ το strain rate (ρυθμός παραμόρφωσης) συμβολίζει την ταχύτητα με την οποία η μυοκαρδιακή παραμόρφωση συμβαίνει (εκφράζεται σε s^{-1}).

Κατά την κολπική συστολή η μυοκαρδιακή βράχυνση του Ακ οδηγεί σε αρνητική τιμή του strain rate (SR). Εναλλακτικά, η τιμή του strain και SR είναι θετική κατά την φάση αποθήκευσης (reservoir), λόγω της διάτασης του Ακ και της τοιχωματικής τάσης (σχήμα 4, εικόνα 9),(27). Στη διαμόρφωση του SR, δύο κορυφές υποδιαιρούν την περίοδο δεξαμενής (reservoir) του ΑΡ κόλπου σε δύο φάσεις: α) αρχική, που αντιστοιχεί στην περίοδο της ισογκοτικής συστολής και β) όψιμη, κατά την εξώθηση και την ισογκοτική χάλαση.

Η αρχική κορυφή (peak) αντανακλά την ενδοτικότητα του Ακ, ενώ η όψιμη κορυφή συμβαίνει κατά τη διάρκεια της κοιλιακής εξώθησης, δείχνοντας τη στενή συσχέτιση της reservoir (αποθηκευτικής) λειτουργίας και κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου από την καρδιακή βάση προς την κορυφή.

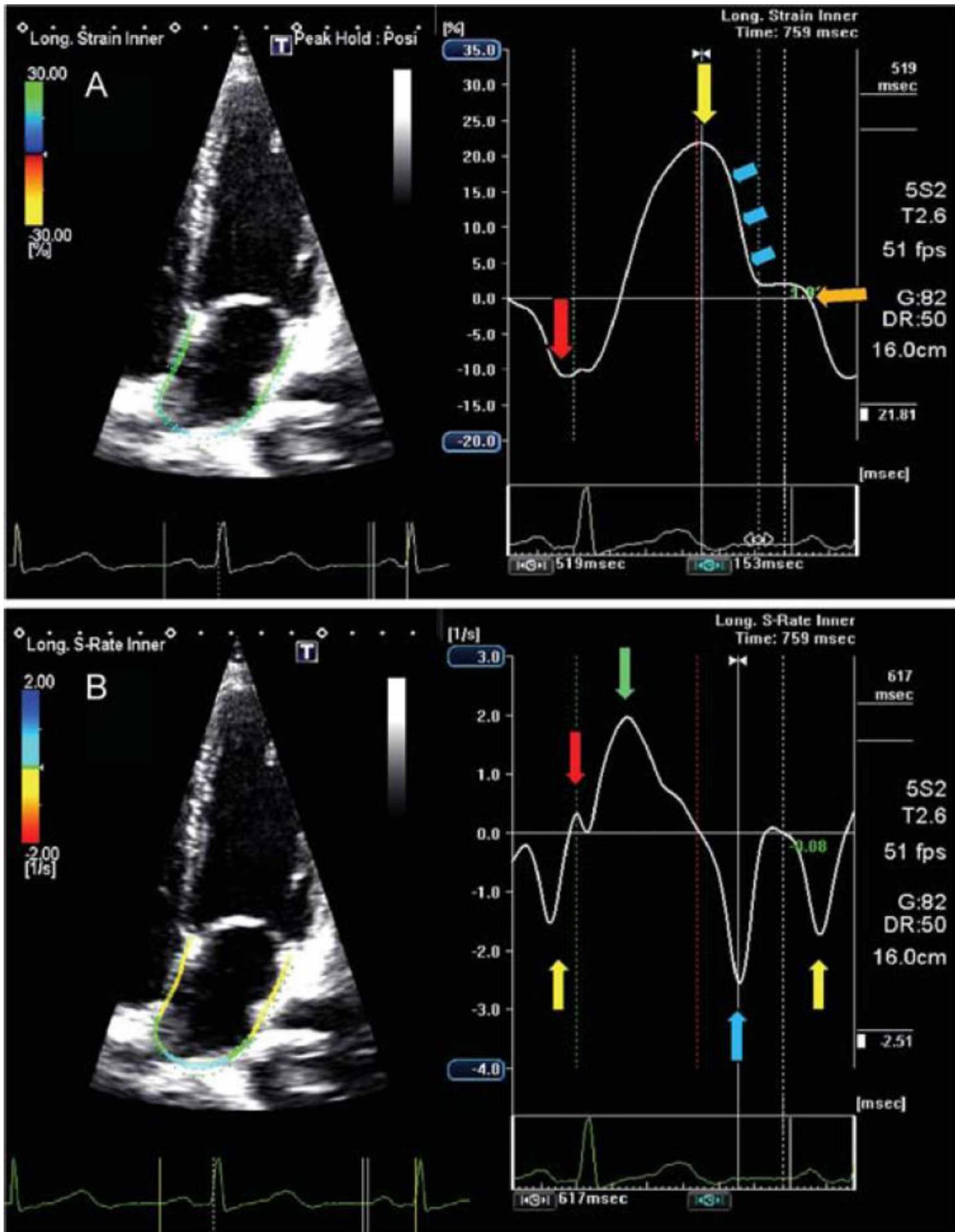
Οι Wakami (28) και συνεργάτες, επιβεβαίωσαν στενή συσχέτιση μεταξύ της μέγιστης κολπικής παραμόρφωσης και της διαμήκους κοιλιακής παραμόρφωσης.

Η λειτουργία ως αγωγού (conduit) του Ακ, εξαρτάται από τον βαθμό χάλασης και το προφόρτιο της αριστερής κοιλίας. Η μεταφορά του αίματος στην αριστερή κοιλία συνοδεύεται από βράχυνση του κολπικού μυοκαρδίου, με αποτέλεσμα αρνητικές τιμές SR (σχήμα 4, εικόνα 9). Κατά τη διάσταση, ολοκληρώνεται η τοιχωματική παραμόρφωση του Ακ, με αποτέλεσμα τόσο η παραμόρφωση strain, όσο και ο ρυθμός παραμόρφωσης strain rate να εμφανίζουν μορφή οροπεδίου (plateau) (σχήμα 4, εικόνα 9).



Σχήμα 4. Διαμήκης παραμόρφωση του κοιλιακού τοιχώματος του ΑΡ κόλπου. ΜΒΚ: κλειστή μιτροειδής βαλβίδα, ΑΒΑ: ανοιχτή αορτική βαλβίδα, ΑΒΚ: κλειστή αορτική βαλβίδα, ΜΒΑ: ανοιχτή μιτροειδής βαλβίδα, ΣΠ: συστολική περίοδος (1: έναρξη, 2: μέγιστο ϵ , 2': μέγιστη SR, 3: τέλος), ΦΔ: φάση reservoir (3: έναρξη, 4: μέγιστο ϵ ; 5: τέλος), ΑΑΠ: αρχή φάσης αποθήκευσης (4', μέγιστη SR), ΤΑΠ: τέλος φάσης αποθήκευσης (4'', μέγιστη SR), ΦΑ: conduit φάση (5: έναρξη, 6: μέγιστο ϵ , 6': μέγιστη SR, 7: τέλος της κοιλιακής παραμόρφωσης κατά τη διάρκεια της διάστασης), ΑΚΠ: αρχική κοιλιακή πλήρωση, Δ: φάση διάστασης.

Εικόνα 9



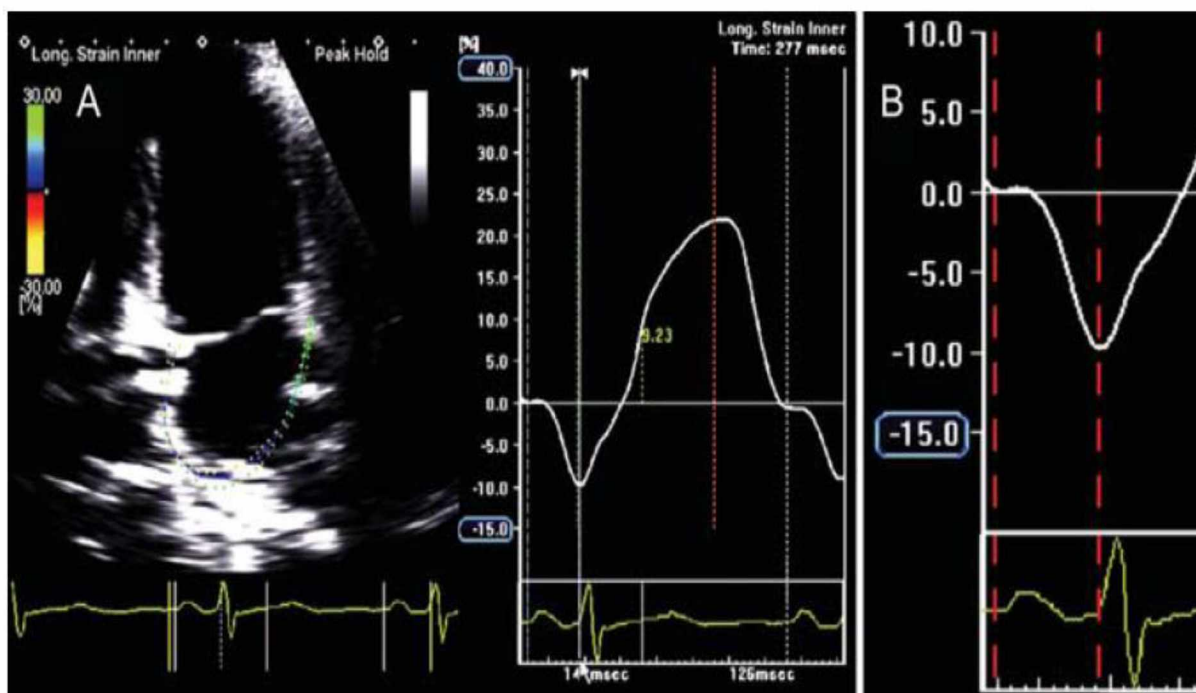
Εικόνα 9. Τεσσάρων διαμερισμάτων λήψη δείχνει την ολική του Ακ διαμήκη παραμόρφωση strain (A) και χρονική παραμόρφωση SR (B) σε φυσιολογική καρδιά. Η έναρξη είναι πριν το P έπαρμα του ΗΚΓφήματος. (A) Η μέγιστη αρνητική τιμή κατά τη συστολική φάση (κόκκινο βέλος), η μέγιστη θετική τιμή κατά τη φάση αποθήκευσης (κίτρινο βέλος) και η φάση αγωγού, η οποία περιλαμβάνει την πρόιμη

διαστολή (μπλε βέλος) και τη διάσταση (πορτοκαλί βέλος). (B) Το μέγιστο (peak) της κοιλιακής συστολής κατά την τελοδιαστολή (κίτρινο βέλος), το αρχικό μέγιστο (κόκκινο βέλος) και όψιμο μέγιστο (πράσινο βέλος) της φάσης αποθήκευσης κατά τη διάρκεια της κοιλιακής συστολής, και η φάση αγωγού conduit στην αρχή της διαστολής (μπλε βέλος).

A.2.2.1 Κλινική εφαρμογή του δύο διαστάσεων *Speckle-Tracking*

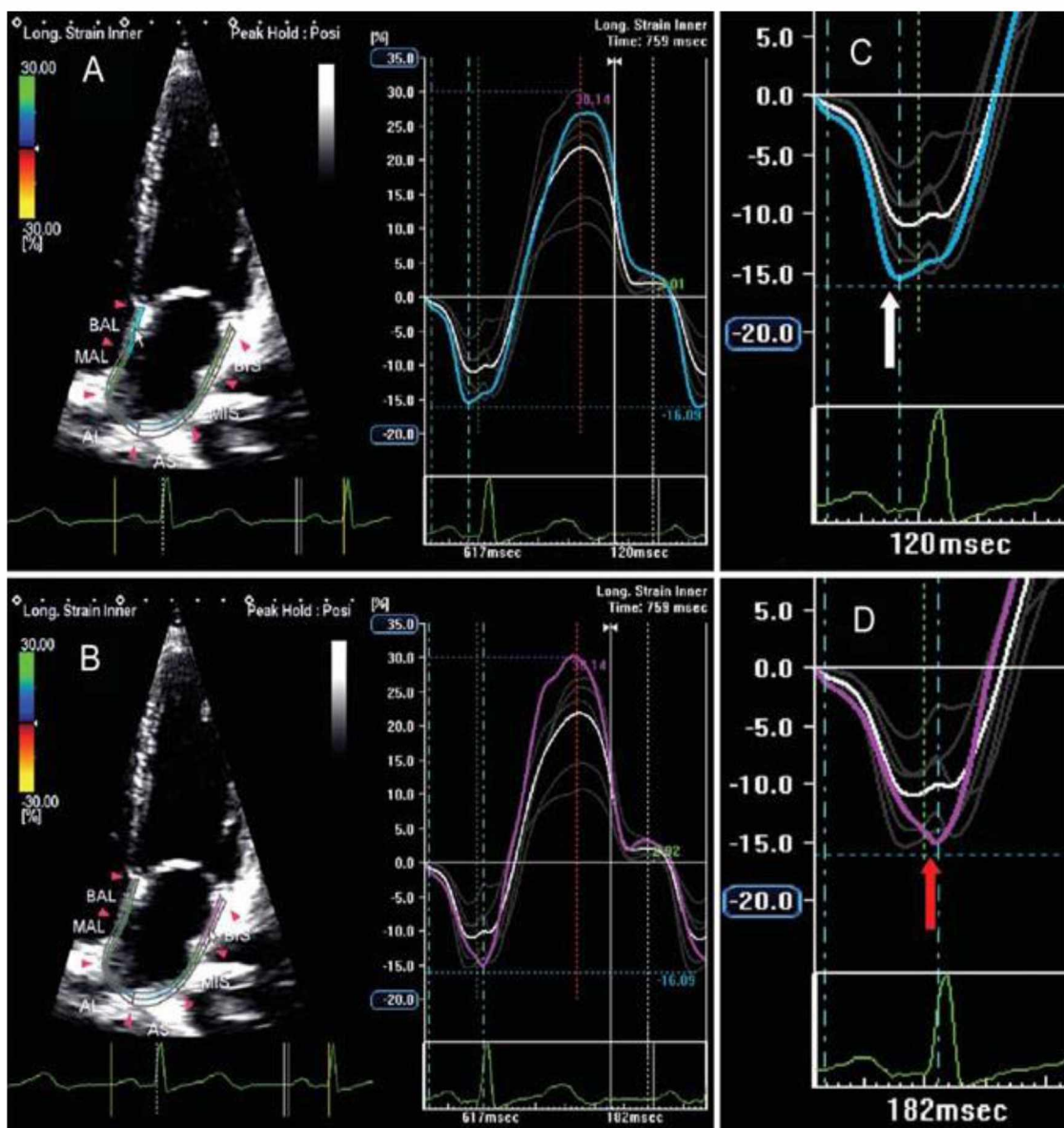
ηχοκαρδιογραφήματος

Η ηλεκτρομηχανική σύζευξη του AP κόλπου μπορεί να εκτιμηθεί μη επεμβατικά μέσω του «δύο διαστάσεων speckle-tracking ηχοκαρδιογραφήματος», μετρώντας τον χρόνο από την έναρξη του κύματος P μέχρι την αρνητική κορυφή της καμπύλης παραμόρφωσης (strain) (εικόνα10).



Εικόνα 10. Σφαιρική Ακ διαμήκης παραμόρφωση strain (A) και λεπτομερής ανάλυση της παραμόρφωσης κατά τη διάρκεια της συστολικής φάσης (B) όπου φαίνεται μία κοιλιακή ηλεκτρομηχανική καθυστέρηση 126ms, μετρούμενη από την έναρξη του P κύματος μέχρι την αρνητική κορυφή της καμπύλης σε φυσιολογικό άτομο. (Το χρονικό διάστημα απεικονίζεται μεταξύ των δύο διακεκομμένων κόκκινων γραμμών).

Επιπροσθέτως, ο δυσυγχρονισμός του Ακ μπορεί να εκτιμηθεί μετρώντας τη χρονική διαφορά των αρνητικών κορυφών στην καμπύλη παραμόρφωσης μεταξύ του κοιλιακού διαφράγματος και πλαγίου τοιχώματος (εικόνα 11).

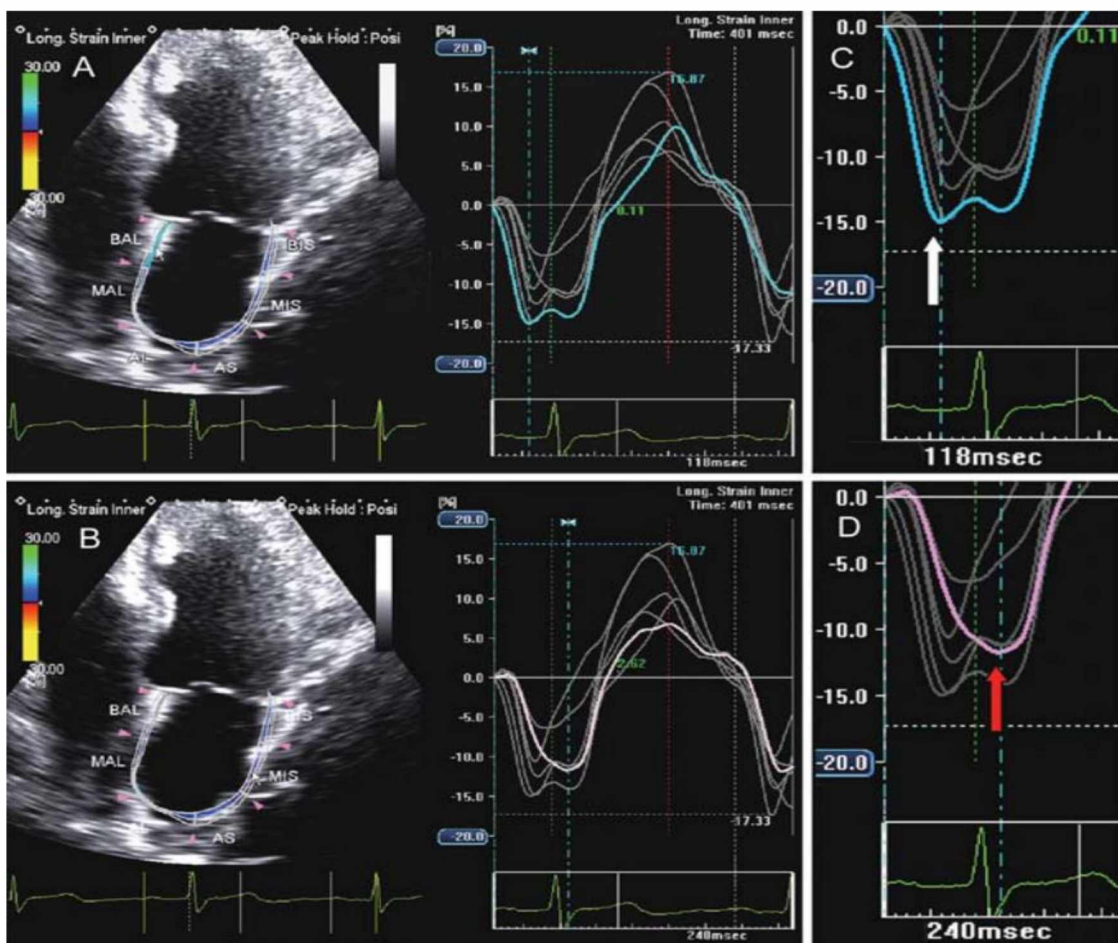


Εικόνα 11. Δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογράφημα, λήψη τεσσάρων κοιλοτήτων δείχνει τη διαμήκη παραμόρφωση του Ακ σε φυσιολογικό άτομο: η μπλε γραμμή (Α) και η μωβ (Β) αντιπροσωπεύουν τη μηχανική παραμόρφωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του πλαγίου τοιχώματος αντιστοίχως. Όπως αναμένεται, η αρνητική κορυφή στην καμπύλη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (C, άσπρο βέλος) συμβαίνει πριν την αρνητική κορυφή του πλαγίου τοιχώματος (D, κόκκινο βέλος), εμφανίζοντας καθυστέρηση 60ms μεταξύ των δύο κορυφών.

A.2.2.2 Κλινικές εφαρμογές της εκτίμησης της ηλεκτρομηχανικής καθυστέρησης

Συνήθη καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια (29), η στένωση της μιτροειδούς (30), ο διαβήτης (31), η αποφρακτική υπνική άπνοια (32) και η υπέρταση (33, 34), ιδιαιτέρως σε συνδυασμό με διαστολική δυσλειτουργία, χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη διακολπική και ενδοκολπική ηλεκτρομηχανική καθυστέρηση, καθώς και από μεγαλύτερη διασπορά του κύματος P, τα οποία αποτελούν γνωστά ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά κόλπου που ρέπει σε κολπική μαρμαρυγή.

Πράγματι, από καθαρή μηχανική προοπτική, ο κολπικός δυσυγχρονισμός οδηγεί σε διαταραχή της δραστηριότητας. Σαν συνέπεια, ακόμα και με φυσιολογική κολποκοιλιακή αγωγή, η κοιλιακή συστολή αρχίζει πριν τη συμπλήρωση της κολπικής συστολής, οδηγώντας σε ατελή κολπική κένωση, μείωση κοιλιακής πλήρωσης και όγκου παλμού, καθώς και σε αύξηση της πίεσης του Ακ και πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (εικόνα 12).



Εικόνα 12. Δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογράφημα, τεσσάρων κοιλοτήτων λήψη, όπου φαίνεται η κολπική παραμόρφωση ασθενούς με Καρδιακή Ανεπάρκεια και 1^{ov} βαθμού K-K αποκλεισμό. Η μπλε (A) και η

μωβ (B) γραμμή αντιπροσωπεύουν τη μηχανική παραμόρφωση του μεσοκολπικού διαφράγματος και του πλαγίου κοιλιακού τοιχώματος. Η αρνητική κορυφή του μεσοκολπικού διαφράγματος (C, άσπρο βέλος) συμβαίνει πριν την αρνητική κορυφή του πλαγίου τοιχώματος (D, κόκκινο βέλος), εμφανίζοντας μία ενδοκοιλιακή ηλεκτρομηχανική καθυστέρηση 122ms μεταξύ των δύο κορυφών.

A.3 ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ

Τα μυοκαρδιακά κύτταρα παράγουν και αποθηκεύουν νατριουρητικά πεπτιδία ως προορμόνες στα ενδοκυττάρια κοκκία. Το σύστημα των νατριουρητικών πεπτιδίων αποτελείται από πέντε δομικά παρόμοια πεπτιδία, το κοιλιακό ANP, το BNP, μια ισομορφή του ANP (urodilantin), τον C- τύπο νατριουρητικού πεπτιδίου (CNP) και το DNP (dendroaspis).

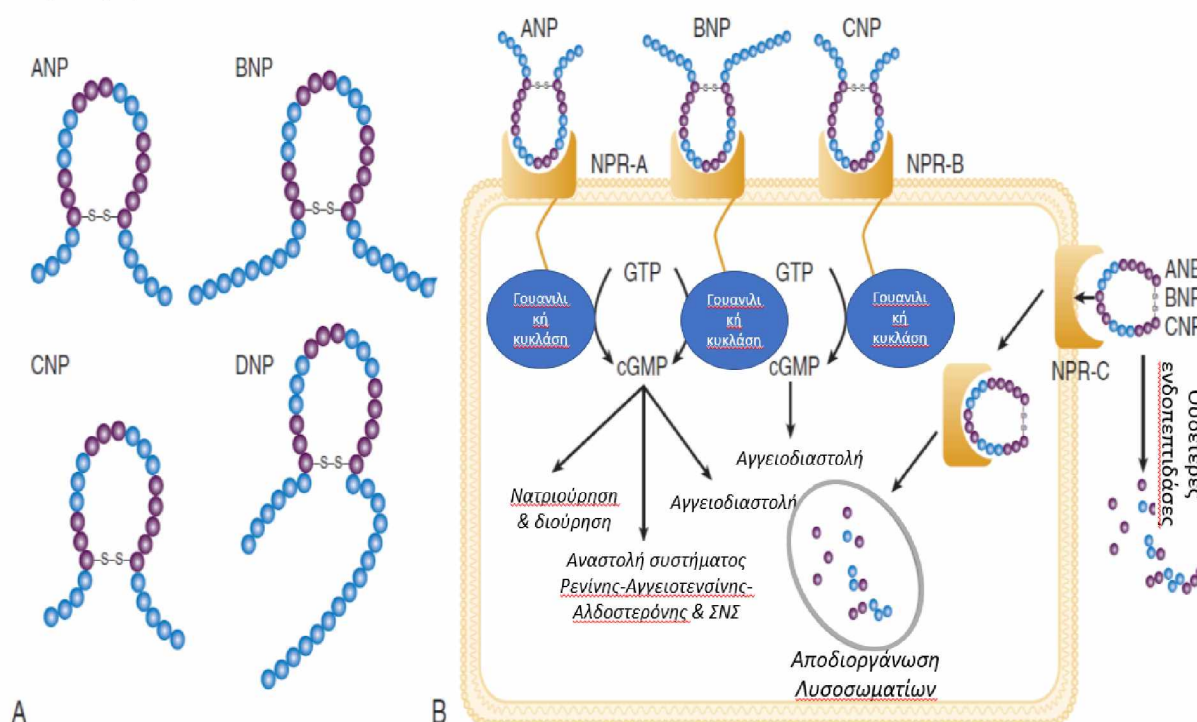
Το ANP, πεπτιδίο αποτελούμενο από 28 αμινοξέα, παράγεται κυρίως στον κόλπο της καρδιάς, ενώ το BNP, ένα πεπτιδίο 32 αμινοξέων που αρχικώς απομονώθηκε στον εγκέφαλο χοίρων, είναι παρόν και στον ανθρώπινο εγκέφαλο, τελικώς αναγνωρίστηκε ως μία ορμόνη, η οποία πρωτίστως παράγεται στις κοιλίες της καρδιάς. Η αύξηση του όγκου και της ενδοτοιχωματικής τάσης των καρδιακών κοιλοτήτων είναι οι κύριες αιτίες για την απελευθέρωσή τους (35). Εντούτοις, η έκκριση νατριουρητικών πεπτιδίων διεγείρεται επίσης από παρακρινικούς παράγοντες, όπως η ενδοθηλίνη, το νιτρικό οξείδιο, η αγγειοτενσίνη II, η βασοπρεσίνη και αδρενεργικούς αγωνιστές, οι οποίοι και ενεργοποιούνται στην καρδιακή ανεπάρκεια (36). Τέλος και φυσιολογικοί παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και η νεφρική λειτουργία παίζουν ρόλο στη ρύθμισή τους.

Η βιοσύνθεση, η έκκριση και η κάθαρση του BNP διαφέρει από του ANP, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτά τα δύο νατριουρητικά πεπτιδία έχουν διαφορετικούς φυσιολογικούς και παθοφυσιολογικούς ρόλους. Ενώ το ANP εκκρίνεται σε βραχείες ώσεις ως απάντηση σε οξείες αλλαγές της ενδοκοιλιακής πίεσης, η ενεργοποίηση του BNP ρυθμίζεται μεταγραφικά ως απάντηση σε χρόνιες αυξήσεις της ενδοκοιλιακής/κοιλιακής πίεσης.

Τα προαναφερόμενα πεπτιδία αρχικώς συνθέτονται ως προορμόνες, οι οποίες στη συνέχεια διασπώνται σε ένα μεγαλύτερο ανενεργό N-τελικό τμήμα (NT-proANP και NT-proBNP) και

μικρότερα, βιολογικά ενεργά πεπτίδια (ANP και BNP). Το ANP έχει ένα σχετικά βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής κατά προσέγγιση τριών (3) λεπτών, ενώ το BNP έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα περίπου 20 λεπτών. Ο C-τύπος νατριουρητικού πεπτιδίου (CNP), το οποίο βρίσκεται αρχικώς στο ενδοθήλιο των αγγείων, επίσης απελευθερώνεται ως προορμόνη, η οποία διασπάται στη βιολογικώς ανενεργή μορφή (NT-CNP) και σε μία 22-αμινοξέων δραστική μορφή CNP.

Η παρακάτω εικόνα (εικόνα 13) δείχνει τα μονοπάτια σηματοδότησης του συστήματος των νατριουρητικών πεπτιδίων.



Εικόνα 13 Νατριουρητικά πεπτίδια. **A.** Ο κοινός 17 αμινοξέων δισουλφιδικός δακτύλιος των νατριουρητικών πεπτιδίων **A, B, C** και **D**. Πανομοιότητες αλληλουχίες αμινοξέων σημειώνονται με μαύρο. **B.** Δράση και κάθαρση νατριουρητικών πεπτιδίων. GTP= τριφωσφορική γουανοσίνη, cGMP= κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη, NPR: υποδοχείς νατριουρητικών πεπτιδίων (*B-type natriuretic peptides in heart failure. Biomark Med 1:243, 2007*).

Τα νατριουρητικά πεπτίδια διεγείρουν την παραγωγή του δεύτερου ενδοκυττάριου αγγειοφόρου, της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP), μέσω δέσμευσης του A υποδοχέα νατριουρητικού πεπτιδίου (NPR-A), ο οποίος κατά προτίμηση δεσμεύει το ANP και BNP και του B υποδοχέα νατριουρητικού πεπτιδίου (NPR-B), ο οποίος δεσμεύει το CNP. Και

οι δύο αυτοί υποδοχείς NPR-A και NPR-B συνδέονται με το σωματίδιο της γουανιλικής κυκλάσης. Μέσω της ενεργοποίησης των NPR-A και NPR-B υποδοχέων, ασκούνται πολλές από τις δράσεις των νατριουρητικών πεπτιδίων, όπως η αναστολή της ρενίνης και αλδοστερόνης, η αναστολή ίνωσης, με κυριότερο αποτέλεσμα τη **διούρηση** και **αγγειοδιαστολή**. Ο τύπου C υποδοχέας νατριουρητικού πεπτιδίου (NPR-C) δεν συνδέεται με την κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP) και χρησιμεύει ως υποδοχέας κάθαρσης των νατριουρητικών πεπτιδίων.

Τα νατριουρητικά πεπτιδία διασπώνται από την ουδέτερη ενδοπεπτιδάση NEP (**νεπριλυσίνη**), η οποία ευρέως εκφράζεται σε πολλαπλούς ιστούς, όπου συχνά συνυπάρχει με μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης MEA (ACE). Αναστολή αυτής της ενδοπεπτιδάσης NEP ενισχύει την νεφρική δράση των ANP και BNP. Η εμπειρία με την ομαπατριλάτη, η οποία αναστέλλει, τόσο την ουδέτερη ενδοπεπτιδάση, όσο και το μετατρεπτικό ενζύμο ACE έδειξε ότι η ομαπατριλάτη δεν ήταν περισσότερο αποτελεσματική από τον αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Συνεπώς, η κολπική ενδοκρινική λειτουργία ίσως αποτελεί μηχανισμό ζωτικής σημασίας στην αντιρρόπηση αιμοδυναμικών και νευροορμονικών διαταραχών της καρδιακής ανεπάρκειας.

Εντούτοις, η χρήση συνδυασμού ανταγωνιστού AT1 υποδοχέων και ενός αναστολέα της νεπριλυσίνης (**LCZ696**) έδειξε να έχει ευνοϊκή επίδραση στη δομή της AP κοιλίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο το κλάσμα εξώθησης (HFpEF).

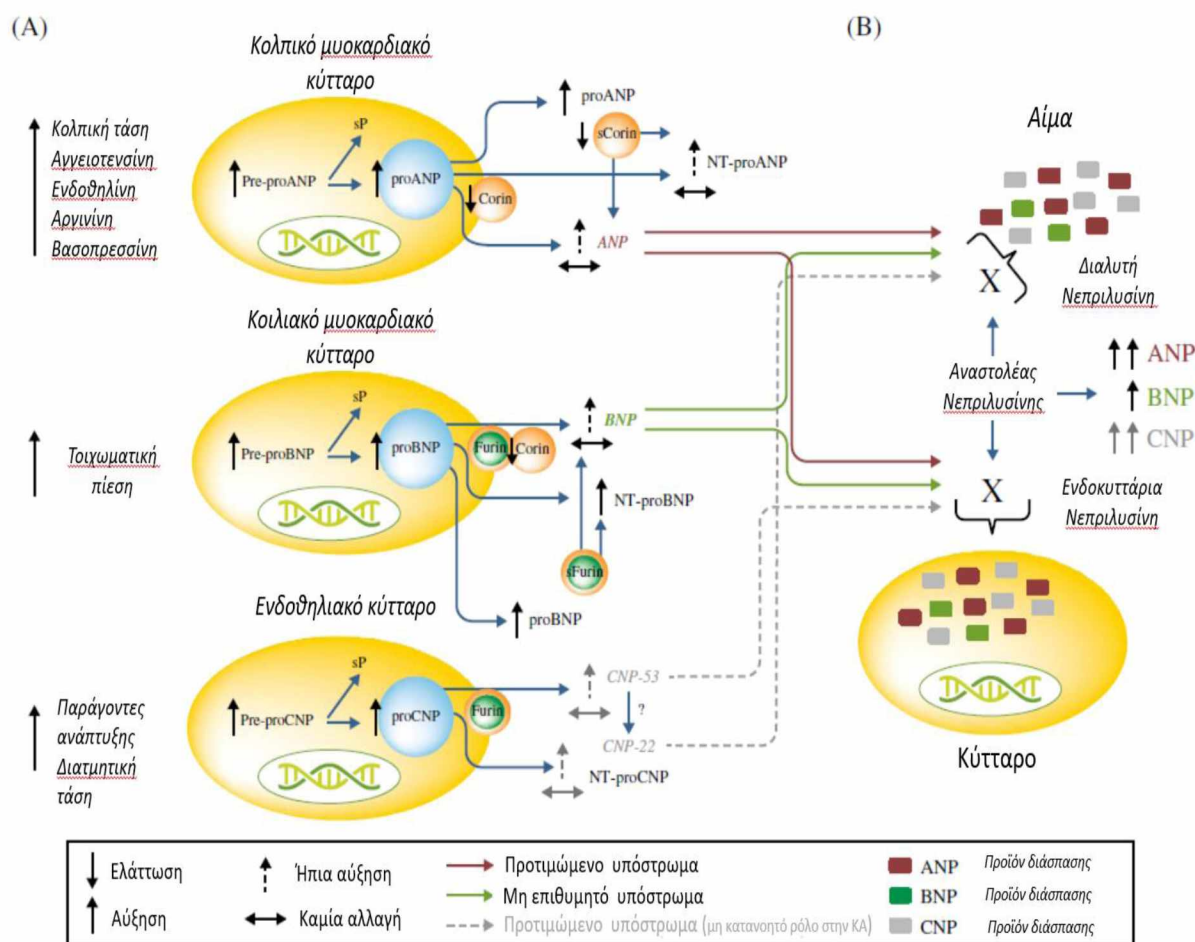
Η βιολογική σημασία των νατριουρητικών πεπτιδίων στο χειρισμό του Na^+ από τους νεφρούς, έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες με τη χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων των νατριουρητικών πεπτιδίων, καθώς και στην υπερέκφραση των ANP και BNP. Σε πειραματικά μοντέλα καρδιακής ανεπάρκειας, είτε οξεία διαταραχή στους νατριουρητικούς υποδοχείς A και B, είτε η χρόνια γενετική διαταραχή του υποδοχέα του νατριουρητικού πεπτιδίου A αμβλύνει τη νεφρική νατριουρητική απάντηση στην οξεία αύξηση του όγκου, αποδεικνύοντας την προστατευτική δράση των νατριουρητικών πεπτιδίων στους νεφρούς.

Η έγχυση ενός ανασυνδυασμένου ανθρώπινου ANP και BNP ασκεί ευεργετικά αιμοδυναμικά αποτελέσματα που χαρακτηρίζονται από μείωση της αρτηριακής και της κεντρικής φλεβικής πίεσης, αύξηση της καρδιακής παροχής και καταστολή της νευροορμονικής ενεργοποίησης στους ανθρώπους, καταλήγοντας σε κλινική ανάπτυξή τους ως θεραπευτικοί παράγοντες στην

καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπροσθέτως του σημαντικού βιολογικού ρόλου τους, τα νατριουρητικά πεπτίδια έχουν παράσχει σημαντικές διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες στην καρδιακή ανεπάρκεια (37).

A.3.1 ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΚΑΙ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Παθολογική επεξεργασία και σύνθεση των νατριουρητικών πεπτιδίων καθώς και αντίσταση στα βιοδραστικά μόριά τους παρατηρείται στα άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια (38) (εικόνα 14).



Εικόνα 14

A). Το ANP παράγεται στα κολπικά μυοκαρδιακά κύτταρα ως προ-προANP από το οποίο αποσπάζεται το συγκεκριμένο πεπτίδιο sP (signal peptide) και σχηματίζεται το proANP. Κατά την έκκρισή του το

προANP υποβάλλεται σε επεξεργασία από την δεσμευμένη στην κυτταρική μεμβράνη διαλυτή κορίνη, παράγοντας ένα αμινό N-τελικό πεπτίδιο (NT-proANP; 98 αμινοξέων) και ένα ενεργό C-τελικό πεπτίδιο (ANP; 28 αμινοξέων). Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, τα επίπεδα της κορίνης μειώνονται, με αποτέλεσμα την αύξηση του ακατέργαστου προ-ANP.

Το BNP συντίθεται ως προ-προBNP στα κοιλιακά μυοκαρδιακά κύτταρα. Η αφαίρεση ενός sP πεπτιδίου οδηγεί στο σχηματισμό του προBNP, το οποίο με επεξεργασία από την δεσμευμένη στην κυτταρική μεμβράνη διαλυτή φουρίνη και κορίνη, καταλήγει στην απελευθέρωση του αμινό N-τελικού τμήματος (NT-proBNP; 76 αμινοξέων) και του βιολογικά δραστικού C-τελικού τμήματος (BNP; 32 αμινοξέων).

Το CNP εκφράζεται ευρέως στο αγγειακό σύστημα και βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο ενδοθήλιο. Επίσης εμφανίζεται και στα μυοκαρδιακά κύτταρα, σε επίπεδο γονιδίου και πρωτεΐνης. Και αυτό συντίθεται ως προ-προCNP και μετά την αφαίρεση του sP σχηματίζεται το προCNP. Η επεξεργασία του τελευταίου (103 αμινοξέα) μπορεί να συμβεί μέσω της φουρίνης, για να δώσει ένα πεπτίδιο 53 αμινοξέων, το C-τελικό πεπτίδιο (CNP), την κύρια δραστική μορφή του CNP στους ιστούς.

B). Τόσο η ενδοκυττάρια, όσο και η κυκλοφορούσα διαλυτή Νεπριλυσίνη είναι υπεύθυνες για την υποβάθμιση του ANP. Αντιθέτως, το BNP επηρεάζεται πολύ λιγότερο από τη Νεπριλυσίνη. Συνεπώς, η αναστολή της Νεπριλυσίνης μέσω της Σακουμπιτρίλης (αναστολέας αυτής), σχετίζεται με μεγαλύτερη αύξηση της δραστηριότητας του ANP από τη δραστηριότητα του BNP.

Η Νεπριλυσίνη έχει συγγένεια και με το CNP και ως εκ τούτου, η αναστολή της αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα του CNP στο αίμα (39).

Σε ασθενείς με υποψία Καρδιακής Ανεπάρκειας (ΚΑ), η μέτρηση των BNP/NT-proBNP βοηθάει στη διάγνωση ή αποκλεισμό της (40, 41).

Τα επίπεδα του BNP και NT-proBNP είναι σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς με ΚΑ και η αύξηση τους είναι ανάλογη της σοβαρότητας της νόσου (42), αλλά επηρεάζονται επίσης από το κλάσμα εξώθησης της ΑΡ κοιλίας, την ηλικία, το φύλο, τη νεφρική λειτουργία, τα επίπεδα νατρίου, το δείκτη μάζας σώματος καθώς και γενετικούς παράγοντες και συνοσηρότητες. Έτσι η χρησιμότητα των BNP και NT-proBNP, ενώ έχει εδραιωθεί στη διάγνωση και καθορισμό της πρόγνωσης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF), είναι περιορισμένη στους ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της ΑΡ κοιλίας (HFpEF) (43). Για παράδειγμα, τα επίπεδα των BNP και NT-proBNP επηρεάζονται από συνοσηρότητες που συχνά συνυπάρχουν με HFpEF, όπως την κολπική μαρμαρυγή και νεφρική δυσλειτουργία, οδηγώντας σε αύξηση των επιπέδων και την παχυσαρκία σε μείωση

αυτών (44). Επιπροσθέτως, ενώ τα επίπεδα των BNP και NT-proBNP είναι χαρακτηριστικά χαμηλότερα σε ασθενείς με HFpEF σε σύγκριση με ασθενείς με HFrEF, έχουν αναφερθεί ακόμη και φυσιολογικά επίπεδα του BNP σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (45). Το παραπάνω πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην ερμηνεία της μέτρησης των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης HFpEF.

Αυξημένα επίπεδα των BNP και NT-proBNP σχετίζονται επίσης με κακή πρόγνωση ως προς τη θνητότητα αλλά και τις επανεισαγωγές σε ασθενείς με HFrEF και HFpEF, ανεξάρτητα με το κλάσμα εξώθησης (46). Επιπρόσθετα, τα επίπεδα του NT-proBNP κατά την εισαγωγή για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και κατά την έξοδο του ασθενούς προβλέπουν την ολική θνητότητα (47), ενώ η σταδιακή μείωσή τους κατά την διάρκεια της νοσηλείας σχετίζεται με μειωμένη καρδιαγγειακή θνητότητα, επανεισαγωγές και ολική θνητότητα (48).

A.3.2 BNP ή NT-proBNP;

Ενώ τα BNP και NT-proBNP είναι πρότυποι βιοδείκτες για τη διάγνωση και εκτίμηση της πρόγνωσης ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (40), φαίνεται ότι το NT-proBNP υπερτερεί του BNP τόσο στη διάγνωση και αξιολόγηση της καρδιακής ανεπάρκειας, όσο και την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων (49).

Πράγματι, στη μελέτη της Βαλσαρτάνης στην καρδιακή ανεπάρκεια, οι συγκεντρώσεις των NT-proBNP και BNP προέβλεψαν την ολική θνησιμότητα (hazard ratios [HRs] 2.07 και 1.87, αντιστοίχως), θνησιμότητα και νοσηρότητα (HRs 2.20 και 2.05, αντιστοίχως) καθώς και νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια (HRs 2.66 και 2.48, αντιστοίχως) (49). Εντούτοις, συγκρινόμενο το NT-proBNP με το BNP, προσδίδει σημαντικά μεγαλύτερη προβλεπτική αξία για τη θνησιμότητα και νοσηρότητα ($p=0,0332$), νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια ($p=0,0143$), καθώς και οριακά μεγαλύτερη προβλεπτική τιμή ως προς τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες ($p=0.0734$), όταν οι τιμές συγκρίθηκαν με καμπύλες ROC.

Με μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και επομένως μεγαλύτερη συγκέντρωση κυκλοφορίας και χαμηλότερη εγγενή βιολογική μεταβλητότητα σε σύγκριση με το BNP (50), το NT-proBNP μπορεί να είναι πιο ακριβής δείκτης κοιλιακής καταπόνησης και κατά συνέπεια, καθοριστικός παράγοντας πρόγνωσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (51).

Επιπλέον, καθώς το NT-proBNP δεν αποδομείται από τη νεπριλυσίνη, αντιπροσωπεύει ένα χρήσιμο βιοδείκτη για τη διαχείριση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, που λαμβάνουν θεραπείες που αναστέλλουν αυτό το ένζυμο.

A.4 ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

A.4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η στεφανιαία νόσος δύναται να είναι χρόνια (ασυμπτωματική ή συμπτωματική) ή οξεία (συνήθως συμπτωματική). Η συχνότερη κλινική εκδήλωση της χρόνιας στεφανιαίας νόσου είναι η σταθερή στηθάγχη, ενώ της οξείας στεφανιαίας νόσου τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και ο αιφνίδιος θάνατος.

Ο όρος οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) χρησιμοποιείται για να δηλώσει την ισχαιμία κατά την οξεία φάση της στεφανιαίας νόσου με ή χωρίς συνοδό νέκρωση του μυοκαρδίου. Πιο συγκεκριμένα, αναφέρεται σε ένα φάσμα τριών πιθανών κλινικών εκδηλώσεων της στεφανιαίας νόσου, την ασταθή στηθάγχη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI) και το έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI).

Το ΟΣΣ αφορά όλο το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων που ακολουθούν την διάσπαση αθηρωματικής πλάκας στα στεφανιαία αγγεία, με αποτέλεσμα τη θρόμβωση, εμβολή και διαφορετικού βαθμού μείωση της στεφανιαίας ροής.

Τα κλινικά σημεία δεν εξαρτώνται απόλυτα από την έκταση και σοβαρότητα της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Η απόλυτη διακοπή της στεφανιαίας ροής, χωρίς την παρουσία επαρκούς παράπλευρης κυκλοφορίας οδηγεί σε έμφραγμα του μυοκαρδίου με ή χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος. Η απελευθέρωση ευαίσθητων βιοχημικών δεικτών, ενδεικτικών της μυοκαρδιακής νέκρωσης (π.χ. Τροπονίνης), συμβάλλουν στη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου (52). Εάν δεν παρατηρηθεί αύξηση των βιοχημικών δεικτών, τότε για την

περιγραφή της κατάστασης αυτής χρησιμοποιείται ο όρος *ασταθή στηθάγχη* και θα πρέπει στη διαφορική διάγνωση του προκάριου άλγους να προστεθούν και έξω-καρδιακά αίτια (53).

A.4.2 ΟΡΙΣΜΟΙ

Το κύριο σύμπτωμα σε ασθενή με υποψία ΟΣΣ είναι ο θωρακικός πόνος. Με βάση το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), δύο ομάδες ασθενών πρέπει να διαφοροποιηθούν:

- (1) Ασθενείς με οξύ θωρακικό πόνο και εμμένουσα (>20λεπτά) ανάσπαση του ST διαστήματος.

Αυτή η κατάσταση ορίζεται ως ΟΣΣ με ανάσπαση του ST, γενικώς αντανακλά μία οξεία ολική απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας και οι περισσότεροι ασθενείς θα αναπτύξουν τελικώς ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI). Ο στυλοβάτης της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς είναι η άμεση επαναιμάτωση με πρωτογενή αγγειοπλαστική ή θρομβόλυση (54).

- (2) Ασθενείς με οξύ θωρακικό πόνο, αλλά χωρίς εμμένουσα (>20λεπτά) ανάσπαση του ST διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές μπορεί να περιλαμβάνουν, παροδική ανάσπαση του ST διαστήματος, παροδική ή εμμένουσα κατάσπαση του ST διαστήματος, αναστροφή του T κύματος, επιπέδωση αυτών ή ακόμη και καθόλου αλλοιώσεις στο ΗΚΓ.

Αυτή η κατάσταση ορίζεται αρχικά ως ΟΣΣ χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος και στη συνέχεια θα διαχωριστεί α) σε έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI) ή β) ασταθή στηθάγχη (Unstable Angina).

Η ασταθής στηθάγχη (UA) και το NSTEMI έμφραγμα είναι δύο δυσδιάκριτες μεταξύ τους οντότητες και η διαφορά τους έγκειται στο γεγονός ότι το τελευταίο χαρακτηρίζεται από μυοκαρδιακή βλάβη με απελευθέρωση στην κυκλοφορία μυοκαρδιακών ενζύμων, όπως οι τροπονίνες (TnI ή TnT) και το CK-MB (ισοένζυμο MB της κρεατινικής κινάσης).

Αντιθέτως η ασταθής στηθάγχη ορίζεται ως μυοκαρδιακή ισχαιμία στην ηρεμία ή την ελάχιστη κόπωση με απουσία νέκρωσης μυοκαρδιακών κυττάρων (53).

Σε σύγκριση με τους ασθενείς με NSTEMI, τα άτομα με ασταθή στηθάγχη έχουν ουσιαστικά χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου και φαίνεται ότι αποκομίζουν λιγότερα οφέλη από την εντατικοποίηση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας καθώς και την πρόιμη επεμβατική στρατηγική (52),(55).

A.4.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΟΞΕΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ

A.4.3.1. Επίπτωση και επιπολασμός των ΟΣΣ

Παγκοσμίως, η στεφανιαία νόσος είναι η συχνότερη αιτία θανάτου και η συχνότητά της εμφανίζει αυξητική τάση. Εν τούτοις, στην Ευρώπη, υπάρχει μία γενική τάση για μείωση της θνητότητας της στεφανιαίας νόσου τις τελευταίες τρεις δεκαετίες (56). Η στεφανιαία νόσος εκτιμάται ότι είναι υπεύθυνη για σχεδόν 1.8 εκατομμύρια θανάτους ετησίως, ή το 20% των ολικών θανάτων στην Ευρώπη, αν και με μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των κρατών (57).

Η σχετική επίπτωση των STEMI και NSTEMI εμφραγμάτων μειώνεται και αυξάνεται, αντιστοίχως (58),(59).

Πιθανότατα, η πιο περιεκτική καταγραφή των STEMI στην Ευρώπη, είναι η Σουηδική, στην οποία η συχνότητα εμφάνισης των STEMI ήταν 58 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα ανά έτος το 2015. Στα άλλα Ευρωπαϊκά κράτη, η συχνότητα εμφάνισης κυμαίνεται μεταξύ 43 έως 144 περιπτώσεων ανά 100.000 άτομα το χρόνο (60). Ομοίως, η αναφερόμενη προσαρμοσμένη επίπτωση στις Η.Π.Α μειώθηκε από 133 ανά 100.000 το 1999 στα 50 ανά 100.000 άτομα το 2008, ενώ η επίπτωση των NSTEMI παρέμεινε σταθερή ή αυξήθηκε ελαφρώς (61). Υπάρχει μάλιστα σταθερό το μοτίβο για τα STEMI, να είναι σχετικώς συχνότερα στους νέους σε σχέση με τους ηλικιωμένους και στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (62). Πράγματι, γυναίκες με πρωτοεμφανιζόμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) είναι συνήθως περίπου 6 έως 10 χρόνια μεγαλύτερες σε σχέση με τους άνδρες (63) και είναι πιθανότερο να έχουν ιστορικό διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, καρδιακής ανεπάρκειας και ασταθούς στηθάγχης (64).

Η θνητότητα στους ασθενείς με STEMI επηρεάζεται από αρκετούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων η αυξημένη ηλικία, η Killip τάξη, η χρονική καθυστέρηση μέχρι την έναρξη της θεραπείας, η παρουσία οργανωμένου συστήματος υγείας για επείγουσα αντιμετώπιση των STEMI, το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI), ο σακχαρώδης διαβήτης, η νεφρική ανεπάρκεια, ο αριθμός των στεφανιαίων αρτηριών με αποφρακτική νόσο και το κλάσμα εξώθησης της AP κοιλίας (LVEF).

Αρκετές πρόσφατες μελέτες έχουν επισημάνει πτώση στην οξεία και μακροπρόθεσμη θνητότητα των STEMI παράλληλα με την όλο και μεγαλύτερη χρήση της θεραπείας επαναιμάτωσης, πρωτογενή διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, μοντέρνα αντιπηκτική θεραπεία και δευτερογενή πρόληψη (65),(66). Παρόλα αυτά, η θνητότητα παραμένει

σημαντική. Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα τυχαίων ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου, καταγεγραμμένων στα Εθνικά μητρώα κρατών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, ποικίλει μεταξύ 4 και 12% (67), ενώ η αναφερόμενη ετήσια θνητότητα μεταξύ ασθενών με STEMI, καταγεγραμμένων σε μητρώα αγγειογραφικά, είναι κατά προσέγγιση 10% (68),(69).

Αν και η ισχαιμική καρδιακή νόσος εμφανίζεται κατά μέσο όρο 7 έως 10 χρόνια αργότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, το έμφραγμα του μυοκαρδίου παραμένει η κυριότερη αιτία θανάτου σε αυτές. Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) εμφανίζονται τρεις με τέσσερις φορές περισσότερο στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες για ηλικίες μικρότερες των 60 χρόνων, αλλά μετά την ηλικία των 75, οι γυναίκες αντιπροσωπεύουν την πλειονότητα των ασθενών (70). Οι γυναίκες πολύ συχνά εμφανίζουν άτυπα συμπτώματα, μέχρι και 30% αυτών σε μερικές καταγραφές (71) και τείνουν να παρουσιάζονται αργότερα σε σχέση με τους άνδρες (72, 73). Επίσης, οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών κατά τη διενέργεια αγγειοπλαστικής και τα όψιμα αποτελέσματα είναι χειρότερα στις γυναίκες, με μερικές μελέτες να αποδίδουν αυτό στη μεγαλύτερη ηλικία αυτών και στις συνοσηρότητες σε σχέση με τους άνδρες με έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) (74),(75). Μάλιστα κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες τείνουν να υποβάλλονται σε λιγότερες επεμβάσεις σε σχέση με τους άνδρες και δέχονται θεραπεία επαναιμάτωσης σε μικρότερη συχνότητα (76),(77).

Μεταξύ των ατόμων που παρουσιάζονται στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών με πιθανό ΟΣΣ, η διάγνωση είναι ασταθής στηθάγχη για το 44% των περιστατικών και πιθανό έμφραγμα του μυοκαρδίου για το 46% των περιπτώσεων. Κατά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο, στο 30% έχει επιβεβαιωθεί η παρουσία STEMI, στο 25% NSTEMI, ασταθής στηθάγχη στο 38% και στο υπόλοιπο 7% το προκάρδιο άλγος που παρουσίαζαν οφειλόταν σε μη καρδιακές παθήσεις (78). Δύο μεγάλες μελέτες (GRACE και Euro Heart Survey) για τον επιπολασμό των ΟΣΣ έχουν καταλήξει στα ίδια αποτελέσματα την προηγούμενη δεκαετία (79).

Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και τη μελέτη MONICA (*monitoring trends and determinants in cardiovascular disease*), η επίπτωση των στεφανιαίων επεισοδίων (σίγουρο ή πιθανό έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή) είναι υψηλότερη στις Βόρειες, Κεντρικές και Ανατολικές Ευρωπαϊκές χώρες σε σχέση με τις Νότιες και Δυτικές (με εξαίρεση το Ηνωμένο Βασίλειο). Ο ρυθμός περιστατικών στους άνδρες

ηλικίας 35-64 ετών που ζουν στην Πολωνία είναι τρεις φορές μεγαλύτερος απ' ότι σ' αυτούς που ζουν στην Ισπανία, ενώ στις γυναίκες είναι τέσσερις φορές υψηλότερος, αντίστοιχα. Η μεγαλύτερη επίπτωση παρατηρήθηκε στη Γλασκώβη (Ηνωμένο Βασίλειο), τόσο στους άνδρες, όσο και στις γυναίκες. Η γεωγραφική διακύμανση για την επίπτωση είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται για τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα (80).

Η μελέτη MONICA μελέτησε επίσης τις τάσεις που επικρατούν σχετικά με τη μοιραία κατάληξη των περιστατικών (*case fatality*), δηλαδή το θάνατο μέσα σε 28 ημέρες μετά το συμβάν (81). Η κατάληξη μετά το συμβάν εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως την ακρίβεια της διαγνωστικής μεθόδου, τη σοβαρότητα του συμβάντος και την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία.

Η παραπάνω μελέτη έδειξε ότι ο θάνατος μετά από καρδιακό επεισόδιο είναι συχνότερος στους περισσότερους πληθυσμούς της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης, σε σχέση με αυτούς της Βόρειας, της Νότιας και Δυτικής Ευρώπης. Για παράδειγμα, η κατάληξη μετά από καρδιακό επεισόδιο είναι, τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες που ζούσαν στη Ρωσία, κατά 50% μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται σε όσους ζούσαν στο Ηνωμένο Βασίλειο ή την Ισπανία. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι τα στοιχεία της παρούσας μελέτης χρονολογούνται μία 15ετία πριν, γεγονός που υποδηλώνει ότι έκτοτε τα ποσοστά ενδέχεται να είναι διαφορετικά, τη στιγμή που έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος σε ότι αφορά την αντιμετώπιση των καρδιακών συμβαμάτων (82).

A.4.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΞΕΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ

Παρά τις βελτιώσεις στην παρεμβατική και φαρμακολογική θεραπεία της αρτηριοσκληρωτικής νόσου, εξακολουθεί να είναι η πρωταρχική αιτία θανάτου στον ανεπτυγμένο κόσμο. Ως εκ τούτου, υπάρχει μια ανάγκη για περαιτέρω ανάπτυξη πιο αποτελεσματικής θεραπευτικής προσεγγίσεις. Αυτό απαιτεί καλύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών και της παθοφυσιολογίας της νόσου (83).

Έρευνα την τελευταία δεκαετία άλλαξε την άποψή μας για το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ): από την απλή απόθεση λιπιδίων σε μια φλεγμονώδη νόσο, από το ΟΣΣ που προκαλείται αποκλειστικά από ρήξη της πλάκας στους νέους ορισμούς της διάβρωσης της πλάκας ή των

ασβεστοποιημένων οξιδίων, από την ιδέα ενός αναπτυσσόμενου θρόμβου και τις αναμενόμενες θανατηφόρες συνέπειες στην έννοια της θεραπείας των πλακών και του θρόμβου που συμβάλλουν στην πρόοδο της πλάκας.

A.4.4.1 Διαδικασία αθηρογένεσης

Η στεφανιαία αρτηριοσκλήρωση είναι η βασική προϋπόθεση για την εμφάνιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), με ελάχιστες εξαιρέσεις. Τα ΟΣΣ προκαλούνται σπάνια από αυτόματο διαχωρισμό των στεφανιαίων, αρτηρίτιδα, ύπαρξη μυοκαρδιακής γέφυρας, θρομβοεμβολή ή στεφανιαίο αγγειόσπασμο χωρίς εμφανή στεφανιαία νόσο.

Η αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων είναι γνωστό ότι αναπτύσσεται από την παιδική ηλικία και την εφηβεία, όπως είναι εμφανές από τις λιπώδεις ραβδώσεις (fatty streaks) που εμφανίζονται στη μελέτη *Bogalusa* για άτομα που πέθαναν από τραύμα ή άλλες μη καρδιακές αιτίες (84). Αυτές οι αρχικές λιπώδεις ραβδώσεις εξελίσσονται κατά τη διάρκεια της νεαρής ενηλικίωσης. Πράγματι, σε μια σειρά αυτοψιών, το 83% νέων ενηλίκων (μέσος όρος ηλικίας 36 ετών), οι οποίοι πέθαναν από μη φυσικά αίτια είχαν ήδη στεφανιαία αρτηριοσκλήρωση και 8% αυτών είχαν αποφρακτική στεφανιαία νόσο. (85). Αν επεκτείνουμε αυτά τα ευρήματα στον γενικό πληθυσμό, τα περισσότερα άτομα άνω των 40 ετών στην κοινωνία μας έχουν πρώιμες αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις στις στεφανιαίες αρτηρίες. Κάτω από παθολογικές καταστάσεις (παράγοντες κινδύνου, μηχανικό τραυματισμό, κ.λ.π.), το ενδοθήλιο καθίσταται δυσλειτουργικό, αλλάζοντας την πρωταρχική αντιαθηρογενετική ενδοθηλιακή ατμόσφαιρα σε μια προαθηρογενετική. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται από μια αλλαγή στη σύνθεση και έκκριση διαφόρων ουσιών από το ενδοθήλιο (π.χ. από το αντιθρομβωτικό και αγγειοδιασταλτικό νιτρικό οξείδιο και προστακυκλίνη στη θρομβοξάνη που προκαλεί συσσώρευση κυττάρων και αγγειοσύσπαση).

Το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο έχει τρεις συνέπειες:

Πρώτον, εκθέτει πρωτεΐνες προσκόλλησης [όπως η σελεκτίνη, το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης (ICAM) και το μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων], διευκολύνοντας την ενεργοποίηση μονοκυττάρων και την προσκόλλησή τους στην δυσλειτουργική περιοχή.

Δεύτερον, ενισχύει την ενεργοποίηση και την συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια (απελευθερώνοντας το περιεχόμενο των α-κοκκίων τους) χρησιμεύουν ως φλεγμονώδεις μεσολαβητές, που εκφράζουν διάφορους υποδοχείς αλληλοεπιδρώντας με τα λευκοκύτταρα και το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο, διακινώντας την παθολογική διαδικασία. Οι πρωτεΐνες αυτές διευκολύνουν την προσέλκυση και την εσωτερίκευση των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων στον υποενδοθηλιακό χώρο, όπου μετατρέπονται σε μακροφάγα.

Τέλος, υπάρχει μια ενίσχυση της διείσδυσης των λιπιδίων της κυκλοφορίας στο εσωτερικό στρώμα. Η συσσώρευση της χοληστερόλης παίζει κεντρικό ρόλο στην αθηρογένεση. Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) χοληστερόλη συνδέεται με τις πρωτεογλυκάνες του υποενδοθηλιακού χώρου, όπου υφίσταται μια οξειδωτική διαδικασία. Η οξειδωμένη χοληστερόλη είναι εξαιρετικά τοξική, και ως ένα μέρος του μηχανισμού άμυνας φαγοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα του αγγειακού τοιχώματος. Η παρουσία των οξειδωμένων λιπιδίων προκαλεί μια σειρά προφλεγμονωδών αντιδράσεων μέσω διαφόρων μεσολαβητών [π.χ. TNF-α, IL-1, χημειοτακτική πρωτεΐνη 1 μονοκυττάρου (MCP-1)], διακινώντας την ενεργοποίηση και την πρόσληψη μονοκυττάρων, μακροφάγων και φλεγμονωδών κυττάρων. Τα μακροφάγα με την φαγοκυττάρωση του λιπιδαιμικού υλικού, γίνονται αφρώδη κύτταρα (*foam cells*).

Συνήθως ο πυρήνας της αλλοίωσης σχηματίζεται από αφρώδη κύτταρα, τα οποία διαχωρίζονται από το αίμα από αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (*VSMC*) και κολλαγόνο. Σε περίπτωση αποτυχίας των μακροφάγων να αφαιρέσουν τη χοληστερόλη από το τοίχωμα του αγγείου προάγεται ο αποπτωτικός θάνατός τους, απελευθερώνοντας τη χοληστερόλη στο τοίχωμα του αγγείου, προκαλώντας αποπτωτικό θάνατο των λείων μυϊκών κυττάρων του αγγείου (*VSMC*) και το σημαντικότερο, φλεγμονωδών ουσιών όπως ο ιστικός παράγοντας (TF, κάνοντας τη βλάβη περισσότερο θρομβογόνο) και μεταλλοπρωτεϊνών (ενζύμων που χωνεύουν το κολλαγόνο και δημιουργούν ένα λεπτότερο κέλυφος πλάκας), καθιστώντας έτσι τις αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις πιο επιρρεπείς στη ρήξη (τη λεγόμενη «ευάλωτη πλάκα»- "*vulnerable plaque*").

A.4.4.2 Αθηροσκλήρωση και φλεγμονή

Μέχρι πρόσφατα, η κυρίαρχη έννοια ήταν ότι η αθηροσκλήρωση αφορούσε μια απλή διαδικασία απόθεσης λιπιδίων στο αγγειακό τοίχωμα, σε συνδυασμό με αντιδραστικό πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών (*VSMC*) που προκαλεί στένωση του αυλού.

Η έλευση της κυτταρικής βιολογικής εποχής της αθηροσκλήρωσης αντικατέστησε αυτήν την απλοϊκή ιδέα και η σύγχρονη έρευνα (κυρίως κατά την τελευταία δεκαετία) εντόπισε ανοσολογικούς μηχανισμούς στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης. Η φλεγμονή ως βασική ρυθμιστική διαδικασία συνδέει πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου με την αθηροσκλήρωση και τις επιπλοκές τους με την αλλοιωμένη αρτηριακή βιολογία.

Μέσω της εξέλιξης, η φλεγμονώδης απόκριση έχει αυξηθεί σε πολυπλοκότητα και αποτελεσματικότητα. Η φλεγμονή είναι ένας μηχανισμός άμυνας κατά των μολύνσεων ειδικότερα, ενώ παίζει επίσης ρόλο στην επισκευή των ιστών που έχουν υποστεί βλάβη. Υπάρχουν δύο διαφορετικοί τύποι φλεγμονής, η έμφυτη και η επίκτητη φλεγμονή. Και οι δύο είναι σημαντικές στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης και του ΟΣΣ.

A.4.4.3 Η μορφολογία της πλάκας που συνδέεται με ΟΣΣ

Τρεις κλασσικοί φαινότυποι πλάκας συνδέονται με το ΟΣΣ (86),(87).

Από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, συμπεριλαμβανομένων και 22 μελετών αυτοψίας στις οποίες διερευνήθηκαν 1.847 στεφανιαίες αρτηρίες μικροσκοπικά με σκοπό τον εντοπισμό της αιτίας της υποκείμενης θρόμβωσης, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η μεγάλη πλειοψηφία των στεφανιαίων θρόμβων (73%) αναπτύχθηκε στην κορυφή μιας ραγείσας αρτηριοσκληρωτικής πλάκας (87).

Ως θραύση της πλάκας, ορίζεται ένα δομικό ελάττωμα -ένα κενό- στην ινώδη κάψα που διαχωρίζει τον πλούσιο σε λιπίδια νεκρωτικό πυρήνα της πλάκας από τον αυλό της αρτηρίας. Μια πρόσφατη ανασκόπηση (87) διαπίστωσε ότι η ρήξη της πλάκας ήταν η κύρια αιτία της στεφανιαίας θρόμβωσης ανεξάρτητα από την κλινική παρουσίαση (έμφραγμα του μυοκαρδίου 79%, αιφνίδιος θάνατος 65%), την ηλικία (ηλικίας άνω των 60 ετών 77%, ηλικίας κάτω των 60 ετών 64%), το φύλο (άνδρες 76%, γυναίκες 55%) και την ήπειρο (Ευρώπη 72%, USA 68%. Ασία 81%).

Μια ενδιαφέρουσα ιδέα είναι ότι η κλινικά σιωπηλή ρήξη της πλάκας δεν είναι ένα σπάνιο φαινόμενο και η ρήξη πλάκας με σχηματισμό τοιχωματικού θρόμβου φαίνεται να είναι μια συχνή αιτία της επεισοδιακής, αλλά ασυμπτωματικής εξέλιξης σε σοβαρή στένωση (88).

Πράγματι, επουλωμένες ρήξεις βρέθηκαν στο 61% των καρδιών και το ποσοστό της τοπικής στένωσης του αυλού αυξήθηκε με την αύξηση του αριθμού των θεραπευμένων περιοχών προηγούμενης ρήξης αθηρωματικής πλάκας.

Ως εκ τούτου, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης περιλαμβάνει δύο ξεχωριστές διαδικασίες: τη μακράς διάρκειας που οδηγεί σε στένωση του αυλού με αργό ρυθμό (η «κλασική» έννοια της αθηροσκλήρωσης), και μια σύντομη, η οποία προκαλεί ταχεία απόφραξη του αυλού (αιμορραγία της πλάκας με θρόμβωση του αυλού, επούλωση της πλάκας και ενσωμάτωση του θρόμβου στην πλάκα της στεφανιαίας, περιορίζοντας έτσι τον αυλό και αυξάνοντας το φορτίο της πλάκας).

Το πρωτότυπο της ραγισμένης πλάκας περιέχει αρκετά παθολογικά χαρακτηριστικά:

- (α) ένα μεγάλο και μαλακό, πλούσιο σε λιπίδια, νεκρωτικό πυρήνα (συνήθως πάνω από το 30% της πλάκας),
- (β) κάλυψη από λεπτή κάψα μικρότερη από 65 μm όταν εκτιμάται μεταθανάτια (89) ή 49 μm εάν αξιολογείται με τομογραφία οπτικής συνοχής (OCT) (90),
- (γ) φλεγμονή της ινώδους κάψας (ενεργοποιημένα μακροφάγα και T-κύτταρα),
- (δ) λίγα λεία μυϊκά κύτταρα (VSMC),
- (ε) θετική αναδιαμόρφωση που μετριάζει την απόφραξη του αυλού (στην αγγειογραφία παρατηρείται ήπια στένωση),
- (στ) νεοαγγειογένεση από τα *vasa vasorum*,
- (ζ) αιμορραγία εντός της πλάκας,
- (η) ενδοτοιχωματική / περιαγγειακή φλεγμονή και
- (ι) στικτή μορφή ασβεστοποίησης.

Στη δεκαετία του 1990 εισήχθη ο όρος «διάβρωση πλάκας» για να περιγράψει θρομβώσεις χωρίς να έχει προηγηθεί ρήξη πλάκας (91). Διάβρωση πλάκας ορίζεται όταν η κατά σειρά τομή

της θρόμβωσης στο αρτηριακό τμήμα αποτυγχάνει να αποκαλύψει ρήξη πλάκας. Συνήθως, το ενδοθήλιο λείπει στο σημείο διάβρωσης και το εκτεθειμένο τοίχωμα αποτελείται κυρίως από αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και πρωτεογλυκάνες, αλλά το αίμα δεν έρχεται σε επαφή με τον πλούσιο σε λιπίδια νεκρωτικό πυρήνα.

Σε αντίθεση με τη ρήξη της πλάκας, χαρακτηριστικό της διαβρωμένης πλάκας είναι η παρουσία παθολογικού εσωτερικού με πάχυνση ή ένα ινοαθήρωμα με μικρότερης σοβαρότητα φλεγμονή (89) και στένωση του αυλού (91) από τις ραγείσες πλάκες.

Οι μηχανισμοί επιφανειακής διάβρωσης έχουν λάβει πολύ λιγότερη προσοχή από εκείνους που εμπλέκονται στη ρήξη των ινωδών καψών. Η απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων θα μπορούσε να συμβάλει στην ανάπτυξη της απόσπασης.

Το οξειδωτικό στρες και το υποχλωριώδες οξύ – προϊόν της μυελοϋπεροξειδάσης, ενός ενζύμου που απελευθερώνεται από τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα που σχετίζονται με τα αθηρώματα-μπορούν να προκαλέσουν απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων (92). Αυτά τα αποπτωτικά κύτταρα είναι σε θέση να συνθέτουν και να απελευθερώνουν τον προπηκτικό ιστικό παράγοντα (TF), πολλαπλασιάζοντας έτσι την απώλεια ενδοθηλιακών κυττάρων και την τοπική θρόμβωση στις στεφανιαίες αρτηρίες. Οι μηχανισμοί της επιφανειακής διάβρωσης αξίζουν την προσοχή σε μελλοντικές έρευνες, διότι είναι πολύ λιγότερο κατανοητοί από ότι οι μηχανισμοί που προκαλούν τη ρήξη των ινωδών πλακών.

Ο όρος «ασβεστοποιημένο οζίδιο» ισχύει για ένα σπάνιο τύπο στεφανιαίας θρόμβωσης, η οποία δεν προκαλείται από ρήξη της πλάκας αλλά σχετίζεται με καταστροφικές οξειδιακές ασβεστώσεις που προεξέχουν στον αυλό του αγγείου (89). Αυτές οι ασβεστώσεις συνήθως συμβαίνουν σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και σε βαριά ασβεστοποιημένες αρτηρίες με πολλές ελικώσεις. Τα ασβεστοποιημένα οζίδια έχουν ξεχωριστά χαρακτηριστικά που αναγνωρίζονται με ενδοαγγειακή υπερηχογραφία (*IVUS*; ακανόνιστη, προεξέχουσα και κυρτή επιφάνεια του αυλού και ακανόνιστη αιχμή του ασβεστίου), επιτρέποντας την ταυτοποίησή τους (93).

Είναι ενδιαφέρουσα, μια πρόσφατη ανάλυση της *PROSPECT* μελέτης, η οποία δείχνει ότι ο επιπολασμός των ασβεστοποιημένων οζιδίων ήταν 17% ανά αρτηρία και 30% ανά ασθενή. Βρίσκονταν λιγότερο από 40mm (χιλιοστά) από το στόμιο της στεφανιαίας αρτηρίας στο 85% των προσθίων κατιόντων κλάδων και στο 86% των περισπόμενων αρτηριών, ενώ τα

ασβεστοποιημένα οξίδια εντός της δεξιάς στεφανιαίας ήταν ομοιόμορφα κατανεμημένα προς τα περιφερικά τμήματα αυτής. Οι ασθενείς με ασβεστοποιημένα οξίδια ήταν σημαντικά μεγαλύτεροι ηλικιακά, είχαν περισσότερο ογκώδεις πλάκες και περισσότερα ινοαθηρώματα με παχιά κάψα και με λιγότερα μείζονα ανεπιθύμητα συμβάματα. Απροσδόκητα, η μελέτη *PROSPECT* έδειξε ότι τα ασβεστοποιημένα οξίδια, παρά το γεγονός ότι συνδέονται με περισσότερο ογκώδεις πλάκες και μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, ήταν απίθανο να προκαλέσουν στεφανιαία επεισόδια κατά τη διάρκεια της τρίχρονης παρακολούθησης, πιθανώς επειδή συνδέονταν επίσης περισσότερο με ινοαθηρώματα με παχιά κάψα (94).

Αυτή η ταξινόμηση με βάση την παθολογία έχει επιβεβαιωθεί από μια πρόσφατη Οπτικής Συνεκτικής Τομογραφίας OCT (*Optical coherence tomography*) μελέτη που αναλύει 126 ασθενείς με ΟΣΣ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε προεπεμβατικό OCT (95). Η συχνότητα ρήξης της πλάκας, της διάβρωσης και του ασβεστοποιημένου οξιδίου ήταν 44%, 31% και 8% αντίστοιχα. Οι ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος εμφάνισαν ρήξη πλάκας συχνότερα (71% έναντι 39% διάβρωση πλάκας και 0% ασβεστοποιημένο οξίδιο). Οι ασθενείς με διάβρωση ήταν νεότεροι (54 ετών έναντι 61 ετών σε ρήξη πλακών και 65 ετών σε ασβεστοποιημένο οξίδιο), παρουσιάζονται συχνότερα με ΟΣΣ χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (62% έναντι 29% στη ρήξη πλάκας) και εμφανίζουν λιγότερο σοβαρές στενώσεις (55% έναντι 66% στο ασβεστοποιημένο οξίδιο και 69% σε ρήξη πλάκας).

Η λιπώδης πλάκα εμφανίστηκε λιγότερο συχνά σε διάβρωση (44% έναντι 100% στη ρήξη πλακών) και όταν το λιπίδιο ήταν παρόν σε διάβρωση, η πλάκα παρουσίαζε μία παχύτερη κάψα (169 μm έναντι 60 μm σε ρήξη πλάκας) και ένα μικρότερο τόξο λιπιδίων (203° έναντι 276° σε ρήξη πλάκας). Το ασβεστοποιημένο οξίδιο εμφανίστηκε μόνο σε ΟΣΣ χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (100% των περιπτώσεων).

Η ρήξη πλάκας είναι η συνηθέστερη αιτία στεφανιαίας θρόμβωσης στους άνδρες (80%) απ' ό,τι στις γυναίκες (60%) (96) και η ρήξη πλάκας είναι ιδιαίτερα σπάνια στις γυναίκες που βρίσκονται πριν από την εμμηνόπαυση (97).

Υπάρχει μια σημαντική σχέση μεταξύ υψηλών επιπέδων χοληστερόλης και θρόμβωσης που προκαλείται από ρήξη πλάκας (έναντι διάβρωσης) (97). Το κάπνισμα φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με τη διάβρωση της πλάκας που προάγει τη θρόμβωση και λιγότερο με την

αθηροσκλήρωση. Οι φρέσκοι θρόμβοι συσχετίζονται συχνότερα με ρήξη πλάκας από τη διάβρωση, υποδηλώνοντας ότι η πρώτη συσχετίζεται περισσότερο με οξύ συμβάν (96).

Μια φιλόδοξη μελέτη παθολογίας (98) αποσκοπούσε στην ταυτοποίηση ιεραρχικώς των ιστομορφομετρικών συστατικών της πλάκας με σκοπό να αναγνωρίσει ποιο συστατικό της καθορίζει καλύτερα την ευάλωτη πλάκα.

Το πάχος της κάψας θεωρείται το κυριότερο διακριτικό χαρακτηριστικό του τύπου της πλάκας. Κάψα μικρότερη των 55μm βρέθηκε σε όλες τις πλάκες με ρήξη και πάνω από 85μm σε όλα τα σταθερά ινοαθηρώματα. Έτσι, πλάκες με μικρότερο από 85μm πάχος κάψας θεωρούνται ευάλωτες και επικίνδυνες.

Επίσης, με βάση IVUS μελέτη, όταν σε ινοαθήρωμα με λεπτή κάψα το φορτίο της πλάκας είναι περισσότερο από 70% και η στένωση του αυλού λιγότερη από 4mm² φαίνεται να σχετίζεται με δυσμενή συμβάματα.

Πολλές φορές, τόσο η ρήξη της πλάκας, όσο και ο σχηματισμός θρόμβου δεν οδηγούν σε στεφανιαία συμβάντα και συμβάλλουν στην εξέλιξη της πλάκας και την ανάπτυξη στένωσης του αυλού. Σε ασθενείς που πέθαναν από μη καρδιακά αίτια, αλλά είχαν παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, το 31% των ασθενών έδειξε ρήξη πλάκας (99). Μια διαφορετική ομάδα αποκάλυψε πολλαπλές θεραπευμένες στενώσεις στις στεφανιαίες αρτηρίες και στην πραγματικότητα, μόνο το 11% των ρωγμών της πλάκας είναι παρθένες στη φύση, δηλ. δεν προηγούνται προηγούμενων ρήξεων της ίδιας πλάκας (88). Τέλος, κλινικές μελέτες που χρησιμοποιούν αγγειοσκόπηση ή IVUS (ενδοαγγειακή υπερηχογραφία) διαπίστωσαν ότι το 80% των ασθενών με ΟΣΣ έδειξαν ενδείξεις θρόμβωσης και ρήξης πλάκας απομακρυσμένες από τις ευάλωτες περιοχές (100).

Όλες οι παραπάνω παρατηρήσεις υποδεικνύουν έντονα ότι ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο δεν είναι αναγκαία συνέπεια της ρήξης της στεφανιαίας πλάκας, αλλά επιπλέον μπορεί να προκύψει και από διάβρωση της πλάκας. Συχνότερα, οι ρωγμές πλάκας και οι διαβρώσεις εμφανίζονται χωρίς συμπτώματα και οδηγούν σε εξέλιξη του όγκου της πλάκας. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι η ταυτοποίηση πλακών που είναι επιρρεπείς σε ρήξη, δηλ. οι ευάλωτες πλάκες, μπορεί να μην είναι τόσο σημαντικές όσο συχνά τις θεωρούμε.

Ένα ενδιαφέρον χαρακτηριστικό είναι η δυναμική φύση της πλάκας. Ινοαθηρώματα με παχιά κάψα (*thick-cap fibroatheromas*) μπορεί να μεταβληθούν σε ινοαθηρώματα με λεπτή κάψα

(*thin-cap fibroatheromas*) σε διάστημα ίσο ή μεγαλύτερο των 12 μηνών και αντίστροφα. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι μια πλάκα που φαίνεται να είναι ευάλωτη σε μια δεδομένη στιγμή μπορεί να είναι λιγότερο ευάλωτη λίγους μήνες αργότερα, ενώ μια άλλη πλάκα, αρχικά μη ευάλωτη, μπορεί να αναπτύξει ευάλωτα χαρακτηριστικά εντός του ίδιου χρονικού διαστήματος.

A.4.4.4 Πέρα από τη ρήξη της πλάκας: Ο σχηματισμός θρόμβων και το "ευάλωτο αίμα"

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η στεφανιαία αρτηριοσκλήρωση αποτελεί προϋπόθεση για την εμφάνιση ενός ΟΣΣ, είναι μία απαραίτητη κατάσταση, αλλά όχι επαρκής από μόνη της. Για παράδειγμα, μάθαμε τα τελευταία χρόνια ότι η σοβαρότητα των στεφανιαίων αλλοιώσεων δεν συσχετίζεται με την κλινική εμφάνιση του ΟΣΣ: πράγματι, περισσότερο από το 70% των ασθενών με ΟΣΣ έχουν μια ένοχη "*culprit*" στεφανιαία βλάβη μικρότερη από το 50% της διαμέτρου του αυλού στην αγγειογραφία. Επομένως, άλλοι παράγοντες εκτός από μόνο την παρουσία μιας στεφανιαίας αθηροσκληρωτικής αλλοίωσης πρέπει να εμπλέκονται σε ένα ΟΣΣ. Η θρομβογόνο δυναμικότητα του κυκλοφορούντος αίματος μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο.

Μετά τη ρήξη/ή διάβρωση της πλάκας, ο υποενδοθηλιακός χώρος [που περιέχει ιστικό παράγοντα (TF), κολλαγόνο και παράγοντα von Willebrand (vWF)] εκτίθεται στη ροή του αίματος. Ειδικότερα, πρώτον, ο TF αλληλοεπιδρά με τον κυκλοφορούντα παράγοντα VII, ο οποίος ενεργοποιεί τον παράγοντα X, οδηγώντας στην τελική μετατροπή της ανενεργούς ζυμογόνου προθρομβίνης στο δραστικό ένζυμο θρομβίνη.

Εκτός αυτού, κάτω από συνθήκες υψηλών διατμητικών δυνάμεων (*Shear stress*), όπως αυτές που βρέθηκαν κοντά σε μία σημαντική στένωση, ο παράγοντας vWF διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων μέσω της γλυκοπρωτεΐνης Iba. Μετά την συγκόλληση, τα αιμοπετάλια υφίστανται μία εντυπωσιακά περίπλοκη σειρά μορφολογικών και βιοχημικών αλλαγών που οδηγούν στη δημιουργία και απελευθέρωση διαλυτών μεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένων της θρομβοξάνης A₂, του ADP και της σεροτονίνης, οι οποίες με τη σειρά τους προωθούν την περαιτέρω ενεργοποίηση και πρόσληψη πρόσθετων αιμοπεταλίων από την κυκλοφορία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa γνωστή και ως Ιντεγκρίνη α_{IIb}β₃, η οποία είναι ικανή να

συνδέει πολλαπλούς παράγοντες προσκόλλησης, συμπεριλαμβανομένου του vWF, του ινωδογόνου, της ινικής και της φιβρονεκτίνης, και είναι θεμελιώδης για το σχηματισμό σταθερών συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων.

Εκτός από τον σχηματισμό του αρχικού αιμοστατικού βύσματος, τα αιμοπετάλια διαθέτουν επίσης μια προπηκτική λειτουργία, όπως το ότι παρέχουν μια καταλυτική επιφάνεια για τη βέλτιστη προσκόλληση των παραγόντων της πήξης. Η θρομβίνη, από την άλλη πλευρά, δεν έχει μόνο την ικανότητα της παραγωγής πολυμερών ινώδους, αλλά είναι επίσης ο πιο ισχυρός ενεργοποιητής των αιμοπεταλίων μέσω δέσμευσης του ενεργοποιημένου με πρωτεάση υποδοχέα αιμοπεταλίων. Άλλος παθοφυσιολογικός ρόλος των αιμοπεταλίων είναι η διασταυρούμενη δράση με τα λευκοκύτταρα. Η πρόσληψη μονοκυττάρων στα προσκολλημένα στο αγγειακό τοίχωμα αιμοπετάλια, επιτυγχάνεται μέσω της αλληλεπίδρασης της P-σελεκτίνης των αιμοπεταλίων με τον συγγενή υποδοχέα P-σελεκτίνης των λευκοκυττάρων. Αυτή η αλληλεπίδραση είναι σημαντική για τη διάδοση της φλεγμονής στο σημείο της αγγειακής βλάβης, καθώς και για τη διατήρηση της ανάπτυξης του θρόμβου.

Η έννοια της υψηλής θρομβογονικότητας του αίματος σε υπερπηκτική κατάσταση μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι ο ιστικός παράγοντας TF δεν είναι μόνο παρών στον υποενδοθήλιο χώρο, αλλά είναι επίσης σε κατάσταση κυκλοφορίας στο αίμα. Από την αρχική έκθεση των Giesen et al. (101) το 1999, έχουν συγκεντρωθεί στοιχεία και η επικρατούσα υπόθεση είναι ότι ο κυκλοφορούν TF μπορεί να έχει διαφορετική προέλευση.

Η πρώτη δεξαμενή αποτελείται από μακροφάγα και αιμοπετάλια.

Τα περισσότερα από τα μόρια του ιστικού παράγοντα TF που βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια έχουν χαμηλή δραστηριότητα (ένα φαινόμενο που ορίζεται ως κρυπτογράφηση) (102). Έκθεση της φωσφατιδυλοσερίνης ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα θεωρείται ο πιο ισχυρός επαγωγέας της ενεργοποίησης του TF.

Η δεύτερη δεξαμενή σχετίζεται με μικροσωματίδια. Αυτά είναι κυστίδια υπομικρών μεμβράνης που απελευθερώνονται από διαφορετικούς τύπους κυττάρων ως συνέπεια ενεργοποίησης ή απόπτωσης (103). Αυτό το προθρομβωτικό αποτέλεσμα σχετίζεται με την έκθεση της φωσφολιπιδαιμικής επιφάνειας και την προσέλκυση των παραγόντων πήξης, με αποτέλεσμα την ενίσχυση του καταρράκτη πήξης.

Τα μικροσωματίδια είναι πράγματι πολύ συχνά στην αθηροσκληρωτική πλάκα, προερχόμενα από μακροφάγα, ερυθροκύτταρα και λεία μυϊκά κύτταρα, ενώ τα μικροσωματίδια που κυκλοφορούν προέρχονται κυρίως από αιμοπετάλια (104). Πολύ σημαντικό, ήταν ότι μικροσωματίδια που υπάρχουν σε αρτηριοσκληρωτικές πλάκες μπορεί να μεταφέρουν μόρια προσκόλλησης, όπως το ICAM-1, σε ενδοθηλιακά κύτταρα, προκαλώντας ενδεχομένως μια περαιτέρω προσέλκυση φλεγμονωδών κυττάρων (105). Τα κυκλοφορούντα μικροσωματίδια φέρουν ιστικό παράγοντα TF στην επιφάνειά τους, αντιπροσωπεύοντας μια σημαντική πηγή του TF (106). Αυτοί οι μηχανισμοί μπορεί να οδηγήσουν σε μία αυξημένη συγκέντρωση TF στη θέση του σχηματισμού θρόμβου, η οποία πιστεύεται ότι ξεκινά και επιταχύνει την πήξη του αίματος και το σχηματισμό ινώδους.

Τέλος, πρέπει να επισημάνουμε τον ενδιαφέροντα ρόλο του ιστικού παράγοντα TF στη διασταυρούμενη απάντηση μεταξύ της φλεγμονής και της πήξης.

Πρώτον, ο ιστικός παράγοντας TF μπορεί να μεσολαβήσει σε ανεξάρτητα από την πήξη βιολογικά φαινόμενα, συμπεριλαμβανομένης της αγγειογένεσης (107) (που είναι γνωστό ότι είναι ένα κρίσιμο συστατικό της ευάλωτης πλάκας), της προσκόλλησης μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο, (108) και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων μέσα στην αθηροσκληρωτική πλάκα μέσω της κινάσης που ρυθμίζεται από εξωκυτταρικό σήμα (109).

Αντίθετα, η φλεγμονή μπορεί να ενισχύσει τη θρομβογονική κατάσταση του αίματος. Για παράδειγμα, τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα *VSMC* και ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν λειτουργικό ιστικό παράγοντα TF στις μεμβράνες τους, μετά τη διέγερση με C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (110) ή ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (111), μετατρέποντας τον φαινότυπό τους σε προθρομβωτικό.

A.4.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ

Μεταξύ των ασθενών που προσέρχονται στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών με οξύ πόνο στο στήθος, η επικράτηση της νόσου αναμένεται να είναι τα ακόλουθα: 5-10% STEMI, 15-20% NSTEMI, 10% ασταθής στηθάγχη, 15% άλλες καρδιακές παθήσεις και 50% μη καρδιακές παθήσεις (112).

Πολλές καρδιακές και μη καρδιακές παθήσεις μπορεί να μιμούνται ΟΣΣ χωρίς ανάσπαση του ST-διαστήματος (πίνακας 2):

Καρδιακές	Πνευμονικές	Αγγειακές	Γαστρεντερικές	Ορθοπεδικές	Άλλες
Μυοπερικαρδίτιδα Μυοκαρδιοπάθειες	Πνευμονική εμβολή	Συμπτωματικό αορτικό ανεύρυσμα	Οισοφαγίτιδα, Παλινδρόμηση ή σπασμός	Μυοσκελετικές παθήσεις	Αγχώδεις καταστάσεις
Ταχυαρρυθμίες	Πνευμοθώρακας υπό τάση	Εγκεφαλικό	Πεπτικό έλκος, γαστρίτιδα	Θωρακικό τραύμα	Έρπης ζωστήρας
Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια	Πλευρίτιδα		Παγκρεατίτιδα	Μυϊκός τραυματισμός/ φλεγμονή	Αναμία
Υπερτασικές κρίσεις			Χολοκυστίτιδα	Οστεοχονδρίτιδα	
Στένωση αορτικής βαλβίδας				Παθολογίες της αυχενικής μοίρας της ΣΣ.	
Τακο -Tsubo μυοκαρδιοπάθεια					
Σπασμός στεφανιαίων					
Καρδιακό τραύμα					

Πίνακας 2. Καρδιακές και μη καταστάσεις που μιμούνται ΟΣΣ.

Καταστάσεις που πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη στη διαφορική διάγνωση του ΟΣΣ, διότι είναι δυνητικά θανατηφόρες αλλά και θεραπεύσιμες, περιλαμβάνουν τον διαχωρισμό της αορτής, πνευμονική εμβολή και πνευμοθώρακα υπό τάση.

Η ηχοκαρδιογραφία πρέπει να πραγματοποιείται επειγόντως σε όλους τους ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια (113).

Η ακτινογραφία θώρακος συνιστάται σε όλους τους ασθενείς στους οποίους το ΟΣΣ θεωρείται απίθανο, με σκοπό την ανίχνευση πνευμονίας, πνευμοθώρακος, πλευρικών καταγμάτων ή άλλων θωρακικών διαταραχών.

A.4.5.1 Διαστρωμάτωση του κινδύνου

A.4.5.1.1 Κλινική παρουσία

Εκτός από ορισμένους κλινικούς δείκτες κινδύνου, όπως η προχωρημένη ηλικία, ο διαβήτης και η νεφρική ανεπάρκεια, η αρχική κλινική παρουσίαση του ασθενούς είναι ιδιαίτερα

σημαντική για πρόωρη πρόγνωση (114). Ο πόνος στο στήθος σε κατάσταση ηρεμίας φέρει μια χειρότερη πρόγνωση από τα συμπτώματα που προκαλούνται κατά τη διάρκεια της σωματικής προσπάθειας. Σε ασθενείς με διαλείπουσα συμπτωματολογία, αύξηση στον αριθμό των επεισοδίων που προηγούνται του συμβάντος επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση. Ταχυκαρδία, υπόταση, καρδιακή ανεπάρκεια και εμφάνιση νέας ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας στην προσέλευση του ασθενούς στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (*T.E.Π*) προβλέπουν την κακή πρόγνωση και την έκκληση για ταχεία διάγνωση και διαχείριση (115).

A.4.5.1.2 Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Το αρχικό ΗΚΓ προβλέπει τον πρώιμο κίνδυνο (116). Ασθενείς με κατάσπαση του ST διαστήματος έχουν χειρότερη πρόγνωση από τους ασθενείς με φυσιολογικό ΗΚΓ (117). Ο αριθμός των απαγωγών που παρουσιάζουν κατάσπαση του ST διαστήματος και το μέγεθός της είναι ενδεικτικά της έκτασης της ισχαιμίας και συσχετίζονται αφενός με την πρόγνωση και το όφελος από μια στρατηγική επεμβατικής θεραπείας από την άλλη (118).

Κατάσπαση του ST-διαστήματος $\geq 0,05$ mV σε δύο ή περισσότερες κατά σειρά απαγωγές, στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο, υποδηλώνει ΟΣΣ χωρίς ανάσπαση του ST-διαστήματος και συνδέεται με αρνητική πρόγνωση. Κατάσπαση του ST σε συνδυασμό με παροδική ανάσπαση του ST αναγνωρίζει υποομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου (119), ενώ η σχετική αρνητικοποίηση κύματος T δεν αλλάζει την προγνωστική αξία της κατάσπασης του ST διαστήματος.

Ενώ η μεμονωμένη αναστροφή του T-κύματος κατά την εισαγωγή δεν έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με την απουσία ανωμαλιών του ΗΚΓ, συχνά παροτρύνει μια πιο γρήγορη διάγνωση και θεραπεία (120).

A.4.5.1.3 Βιοχημικοί δείκτες

Πέρα από τη διαγνωστική χρησιμότητα, τα επίπεδα της καρδιακής τροπονίνης-Τη προσθέτουν προγνωστικές πληροφορίες όσον αφορά τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θνησιμότητα. Ενώ η υψηλής ευαισθησίας καρδιακές τροπονίνες T και I φαίνεται να έχουν συγκρίσιμη διαγνωστική ακρίβεια, η υψηλής ευαισθησίας καρδιακή τροπονίνη T έχει μεγαλύτερη

προγνωστική ακρίβεια (121). Όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης (hs-Tn) κατά την είσοδο στο Τ.Ε.Π., τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος του θανάτου (122).

Πολλοί βιοδείκτες έχουν συσχετιστεί με θνησιμότητα στα ΟΣΣ, μερικοί από τους οποίους προσδίδουν πρόσθετη προγνωστική αξία στην καρδιακή τροπονίνη (123).

Η κρεατινίνη ορού και ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) πρέπει επίσης να προσδιορίζονται σε όλους τους ασθενείς με ΟΣΣ επειδή επηρεάζουν την πρόγνωση και αποτελούν βασικά στοιχεία του Παγκόσμιου Μητρώου Εκτίμησης Οξέων Στεφανιαίων Συμβαμάτων (GRACE 2.0).

Επίσης, τα εκτεταμένως επικυρωμένα νατριουρητικά πεπτίδια (δηλ. τύπου Β νατριουρητικό πεπτίδιο, N-τερματικό προ-Β τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο και μεσοπεριφερειακό pro-A τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο) παρέχουν προγνωστικές πληροφορίες σχετικά με την κορυφή της καρδιακής τροπονίνης (124). Σε κάποιο βαθμό, το ίδιο ισχύει και για την υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και τους νέους βιοδείκτες όπως τη μεσοπεριφερειακή προ-αδρενομεδουλίνη, τον παράγοντα διαφοροποίησης της ανάπτυξης 15 και την copeptin.

Ωστόσο, η αξιολόγηση αυτών των δεικτών δεν έχει μέχρι στιγμής αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη διαχείριση των ασθενών και η προστιθέμενη αξία τους στην εκτίμηση κινδύνου πάνω από τον υπολογισμό του κινδύνου μέσω του GRACE 2.0 score, φαίνεται οριακή.

Επομένως, η συνήθης χρήση αυτών των βιολογικών δεικτών για την πρόγνωση δεν μπορεί να συνιστάται προς το παρόν.

A.4.5.1.4 Υπολογισμός κινδύνου

Η ποσοτική εκτίμηση του ισχαιμικού κινδύνου στα ΟΣΣ χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος μέσω διαφόρων βαθμολογιών (scores) είναι ανώτερη από την κλινική αξιολόγηση μόνο.

Το GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) risk score παρέχει την πιο ακριβή διαστρωμάτωση του κινδύνου, τόσο κατά την εισαγωγή, όσο και μετά την έξοδο από το νοσοκομείο (125),(126). Ο υπολογισμός του κινδύνου με τον GRACE 2.0 risk μετρητή παρέχει μια άμεση εκτίμηση, της θνησιμότητας κατά τη διάρκεια νοσηλείας, στο εξάμηνο, τον πρώτο χρόνο και στην τριετία. Επίσης εκτιμάται ο συνδυασμένος κίνδυνος θανάτου και εμφράγματος

του μυοκαρδίου τον 1^ο χρόνο (127). Οι μεταβλητές που χρησιμοποιούνται στον υπολογισμό του κινδύνου GRACE 2.0 περιλαμβάνουν την ηλικία, τη συστολική πίεση αίματος, την καρδιακή συχνότητα, την κρεατινίνη ορού, την κατηγορία Killip κατά την εισαγωγή στο Τ.Ε.Π., τυχόν καρδιακή ανακοπή κατά την εισαγωγή, την αύξηση των καρδιακών ενζύμων και την απόκλιση του ST διαστήματος. Εάν οι τιμές της κατηγορίας Killip ή της κρεατινίνης του ορού δεν είναι διαθέσιμες, μια τροποποιημένη βαθμολογία μπορεί να υπολογιστεί με την προσθήκη νεφρικής ανεπάρκειας και τη χρήση διουρητικών, αντιστοίχως.

Το TIMI risk score βασίζεται σε αποτελέσματα κλινικών μελετών και προέρχεται από πληθυσμό με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος. Αυτό το score συγκεντρώνει πόντους με βάση την ηλικία ≥ 65 ετών, την παρουσία ≥ 3 παραγόντων κινδύνου, ιστορικό γνωστής στεφανιαίας νόσου, τη χρήση ασπιρίνης τις τελευταίες 7 ημέρες, τη σοβαρή στηθάγχη (δύο ή περισσότερα επεισόδια εντός 24 ωρών), την απόκλιση του ST $\geq 0,5$ mm και θετικό καρδιακό δείκτη

Είναι απλό στη χρήση, αλλά η ακρίβειά του είναι κατώτερη σε σχέση με εκείνη του GRACE risk score και του GRACE 2.0 calculator.

B) ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B.1 Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για την αξιολόγηση της συμβολής του αριστερού κόλπου (Ακ) στη μυοκαρδιακή απόδοση σε υγιείς και σε διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη μη επεμβατική αξιολόγηση των διαστάσεων και της μηχανικής λειτουργίας του Ακ, που μπορούν να επηρεάσουν τη συνολική καρδιακή απόδοση και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα (128).

Η διάταση του αριστερού κόλπου έχει συσχετισθεί με μειωμένη καρδιαγγειακή απόδοση και κακή πρόγνωση στη διατατική μυοκαρδιοπάθεια (129-131). Η διατηρημένη λειτουργία του αριστερού κόλπου (Ακ) συμβάλλει στη διατήρηση χαμηλών τελοδιαστολικών πιέσεων της αριστερής κοιλίας και καρδιακής παροχής, χωρίς σημαντική αύξηση των πιέσεων του Ακ. Αντίθετα, η ανεπάρκεια του Ακ οδηγεί σε συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) εξαιτίας των αυξημένων πιέσεων του Ακ (132, 133). Η συμβολή του αριστερού κόλπου (Ακ) στη συνολική μυοκαρδιακή απόδοση συχνά αυξάνεται σε καταστάσεις που σχετίζονται με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια.

Ωστόσο, η λειτουργικότητα του Ακ δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα.

B.2 Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των παραμέτρων της μηχανικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου (Ακ) σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα.

B.3 Μέθοδος

B.3.1 Πληθυσμός μελέτης

Μελετήθηκαν διαδοχικοί ασθενείς που εισήχθησαν στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας με διάγνωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Εντός της πρώτης ώρας από την εισαγωγή διενεργήθηκε πλήρης υπερηχογραφική μελέτη και

ανάλυση όλων των παραμέτρων λειτουργίας του αριστερού κόλπου (Ακ). Στη συνέχεια έγινε παρακολούθηση της διακύμανσης των καρδιακών δεικτών νέκρωσης, καθώς και της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Ασυμπτωματικοί ενήλικες με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και φυσιολογική λειτουργία της αριστερής κοιλίας που νοσηλεύτηκαν για τον αποκλεισμό στεφανιαίας νόσου αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής, κλινικά σημαντικής ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας (μέτριας ή σοβαρής) και η παρουσία κολποκοιλιακών διαταραχών αγωγής. Η μελέτη ήταν σε συμφωνία με τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι και πραγματοποιήθηκε με βάση τις οδηγίες της επιστημονικής επιτροπής του νοσοκομείου.

Όλοι οι συμμετέχοντες της μελέτης υπέγραψαν κείμενο γραπτής συγκατάθεσης.

B.3.2 Υπερηχοκαρδιογραφία

Η μονοδιάστατη (*M-mode*), δισδιάστατη (*2-D*) και Doppler υπερηχοκαρδιογραφία πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις ευρέως αναγνωρισμένες αρχές, συμπεριλαμβάνοντας όλες τις κλασικές λήψεις και μετρήσεις.

Για τις ανάγκες της υπερηχογραφίας, χρησιμοποιήθηκε το υπερηχογραφικό μηχάνημα *Envisor* της *PHILIPS* με τη χρήση μιας 5.0MHz κεφαλής υπερήχων.

Ταυτόχρονα με την υπερηχογραφική μελέτη υπήρχε ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή για τον καθορισμό της χρονικής στιγμής των μετρήσεων των όγκων και των διαστάσεων του αριστερού κόλπου. Όλες οι μετρήσεις της μελέτης αντιπροσωπεύουν τη μέση τιμή από τρεις (3) συνεχόμενους καρδιακούς κύκλους.

Ο τελοδιαστολικός και τελοσυστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας υπολογίστηκαν με βάση τη δισδιάστατη υπερηχογραφία με τη χρήση της μεθόδου *Teichholz* (134). Οι όγκοι του αριστερού κόλπου υπολογίστηκαν με τη μέθοδο επιφάνειας-μήκους δύο επιπέδων (*biplane area-length method*) ως εξής:

Ακ Όγκος(ml)= 0.85 *(επιφάνεια Ακ στη λήψη 4 κοιλιοτήτων)*(επιφάνεια Ακ στη λήψη 2 κοιλιοτήτων)/κοινή διάμετρο Ακ (135)

Η κοινή διάμετρος του Ακ ορίστηκε ως η μέγιστη απόσταση μεταξύ του οπίσθιου τοιχώματος του Ακ και του μεσαίου τμήματος της μιτροειδούς βαλβίδας.

Ο μέγιστος όγκος του αριστερού κόλπου μετρήθηκε στη χρονική στιγμή αμέσως πριν της διάνοιξης της μιτροειδούς βαλβίδας, ενώ ο ελάχιστος όγκος στη χρονική στιγμή της σύγκλεισης της βαλβίδας. Ο όγκος του Ακ στην έναρξη της κολπικής συστολής (V_p) θεωρήθηκε ο όγκος που αντιστοιχεί στην έναρξη του επάρματος p του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Ο όγκος ενεργητικής κένωσης του Ακ ($OEKA_k=LACTEV$) ορίστηκε ως ο όγκος κατά την έναρξη της κολπικής συστολής μείον τον ελάχιστο κολπικό όγκο (V_p-V_{min}), ενώ το κλάσμα ενεργητικής κένωσης του Ακ ($KEKA_k=LACTEF$) ως το πηλίκο $LACTEV/V_p$.

Το προφίλ της διαμιτροειδικής ταχύτητας ροής καταγράφηκε με την τοποθέτηση του δείγματος όγκου μεταξύ των άκρων των μιτροειδικών γλωχίνων στο σημείο της μέγιστης διαστολικής ροής.

Η δύναμη εξώθησης του αριστερού κόλπου Ακ ($LAEjForce$) υπολογίστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο του Manning (136):

$$LAEjForce (kdynes) = 0.5 * q * MOA * A^2$$

όπου q : πυκνότητα αίματος = 1.06 gm/cm³, MOA = επιφάνεια διάνοιξης της μιτροειδούς βαλβίδας (cm²), και A : μέγιστη όψιμη διαμιτροειδική διαστολική ταχύτητα ροής (cm/sec).

Η διάμετρος του μιτροειδικού δακτυλίου (d) μετρήθηκε από την κορυφαία λήψη τεσσάρων κοιλοτήτων και η επιφάνεια διάνοιξης της μιτροειδούς βαλβίδας υπολογίστηκε ως $\pi * d^2/4$, θεωρώντας ότι το σχήμα του δακτυλίου είναι κυκλικό.

Επειδή κατά τη διάρκεια της κολπικής συστολής $MOA=LACTEV/VTIA$, όπου $VTIA$: επιφάνεια ταχύτητας της όψιμης διαμιτροειδικής ροής, η παραπάνω εξίσωση μετατρέπεται σε:

$$LAEjForce = 0.5 * q * LACTEV/VTIA * A^2$$

Λαμβάνοντας υπόψη ότι $LACTEV = V_p * LACTEF$ συνεπάγεται ότι:

$$LAEjForce (kdynes) = 0.5 * q * V_p * LACTEF * A^2/VTIA$$

(τροποποιημένη μέθοδος Manning) (137)

Η κινητική ενέργεια του Αριστερού κόλπου Ακ (*LAKE*) υπολογίστηκε από την εξίσωση:

$$LAKE (kdynes.cm) = 0.5 * q * LACTEV * A^2 (138)$$

Όλες οι μετρήσεις όγκων και παραμέτρων του Ακ διορθώθηκαν ως προς την επιφάνεια σώματος.

Η αναπαραγωγικότητα των υπερηχογραφικών μετρήσεων καθορίστηκε από τη σύγκριση των μετρήσεων μεταξύ του κυρίου ερευνητή και ενός ανεξάρτητου υπερηχογραφιστή. Όλες οι υπερηχογραφικές μετρήσεις που εισήχθησαν στην ανάλυση διενεργήθηκαν από τον ίδιο ερευνητή προς αποφυγή ασυμφωνίας μεταξύ των εξεταστών (interobserver variability).

B.3.3 Μέτρηση νατριουρητικών πεπτιδίων

Η μέτρηση των νατριουρητικών πεπτιδίων, και πιο συγκεκριμένα του BNP, πραγματοποιήθηκε με το σύστημα *Triage BNP Test (Biosite, 11030 Roselle St., San Diego, CA 92121, USA)*, που υπολογίζει τα επίπεδα στο πλάσμα σε δείγματα αίματος μέσα σε EDTA. Μετρήθηκαν οι τιμές του BNP καθημερινά μετά την εισαγωγή των ασθενών στη μελέτη και κατ' ελάχιστο τις πρώτες τέσσερις (4) ημέρες της εισαγωγής.

B.3.4 Μέτρηση τροπονίνης

Η μέτρηση της τροπονίνης έγινε με το ίδιο προαναφερόμενο σύστημα *Triage BNP Test (Biosite, 11030 Roselle St., San Diego, CA 92121, USA)*, στις 4 και 8 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων και κάθε ημέρα για τις πρώτες τέσσερις (4) ημέρες της εισαγωγής.

B.4 Στατιστική ανάλυση

Για τις ποσοτικές μεταβλητές υπολογίσθηκαν τα στατιστικά μέτρα θέσης (μέση τιμή, διάμεσος, 25% - 75% τεταρτημόρια) και διασποράς (τυπική απόκλιση, 95% διάστημα εμπιστοσύνης) ανά μεταβλητή, για δε τις ποιοτικές μεταβλητές υπολογίσθηκαν οι απόλυτες και σχετικές (%) κατανομές συχνοτήτων.

Στις ποσοτικές μεταβλητές εφαρμόστηκε στη αρχή ο έλεγχος *Kolmogorov-Smirnov* για να διαπιστωθεί αν οι παρατηρήσεις ακολουθούν κανονική κατανομή. Στην παρούσα μελέτη σε όλες τις περιπτώσεις επιβεβαιώθηκε η υπόθεση ότι τα στοιχεία του δείγματος προέρχονται από κανονική κατανομή και υπολογίστηκαν για τις αντίστοιχες μεταβλητές η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Ο παραμετρικός έλεγχος Student t-test ανά ζεύγη χρησιμοποιήθηκε για να διερευνηθεί η ύπαρξη ή όχι στατιστικά σημαντικής διαφοροποίησης στις μέσες τιμές των υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων.

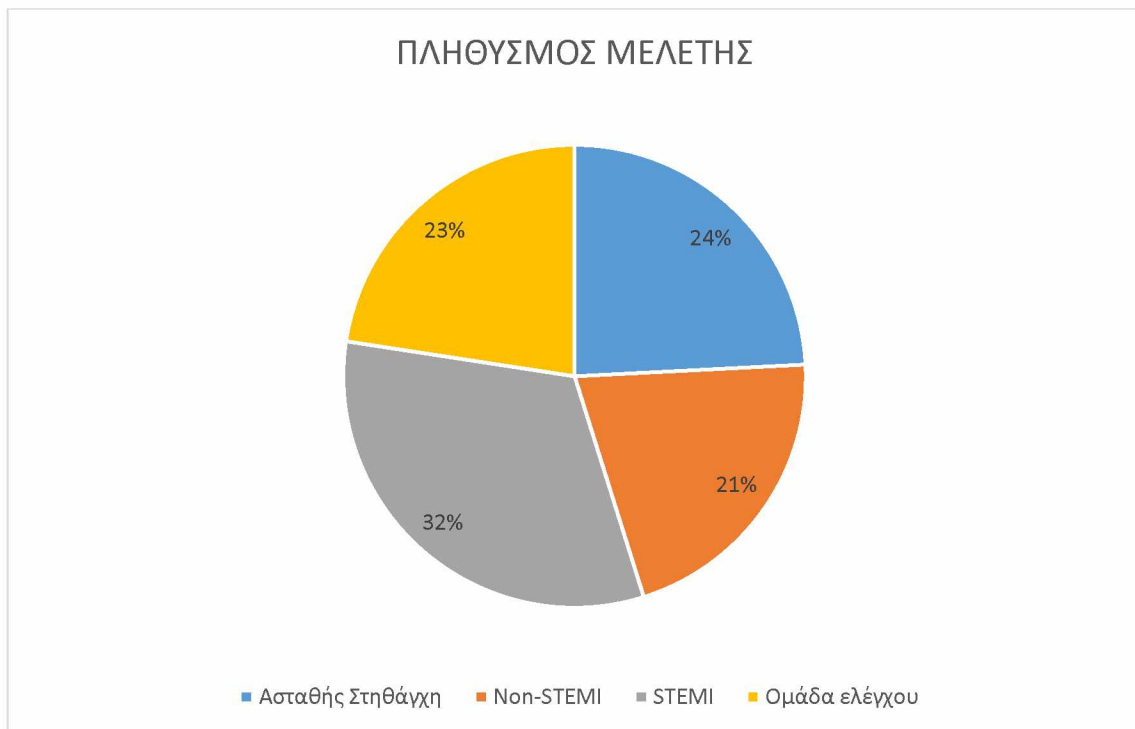
Ο παραμετρικός έλεγχος *ANOVA* για ανεξάρτητα δείγματα εφαρμόστηκε για τη σύγκριση των μέσων τιμών μιας ποσοτικής μεταβλητής μεταξύ των ομάδων της μελέτης. Τέλος, ο συντελεστής συσχέτισης του *Pearson* χρησιμοποιήθηκε για την ανεύρεση τυχόν συσχέτισης μεταξύ των παραμέτρων της μελέτης.

Η στατιστική επεξεργασία των στοιχείων έγινε με το στατιστικό λογισμικό SPSS και το επίπεδο σημαντικότητας για την αποδοχή ή όχι της μηδενικής υπόθεσης (ύπαρξη ή όχι στατιστικά σημαντικής διαφοράς) που ελήφθη για όλους τους ελέγχους, ήταν <5%.

B.5 Αποτελέσματα

Μελετήθηκαν 30 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, 26 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (Non-STEMI), 40 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI) και 28 ενήλικες της ομάδας ελέγχου (Γράφημα 1)

Γράφημα 1. Πληθυσμός μελέτης



Η μέση ηλικία ήταν 61 ± 10 , 60 ± 12 , 59 ± 13 και 58 ± 13 έτη ($p=0.866$) και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας 58 ± 6 , 49 ± 9 , 45 ± 10 και $60 \pm 7\%$ ($p<0.001$) αντίστοιχα. Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης, καθώς και οι εργαστηριακές εξετάσεις των ομάδων της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3. Βασικά δημογραφικά και εργαστηριακές εξετάσεις του πληθυσμού της μελέτης.

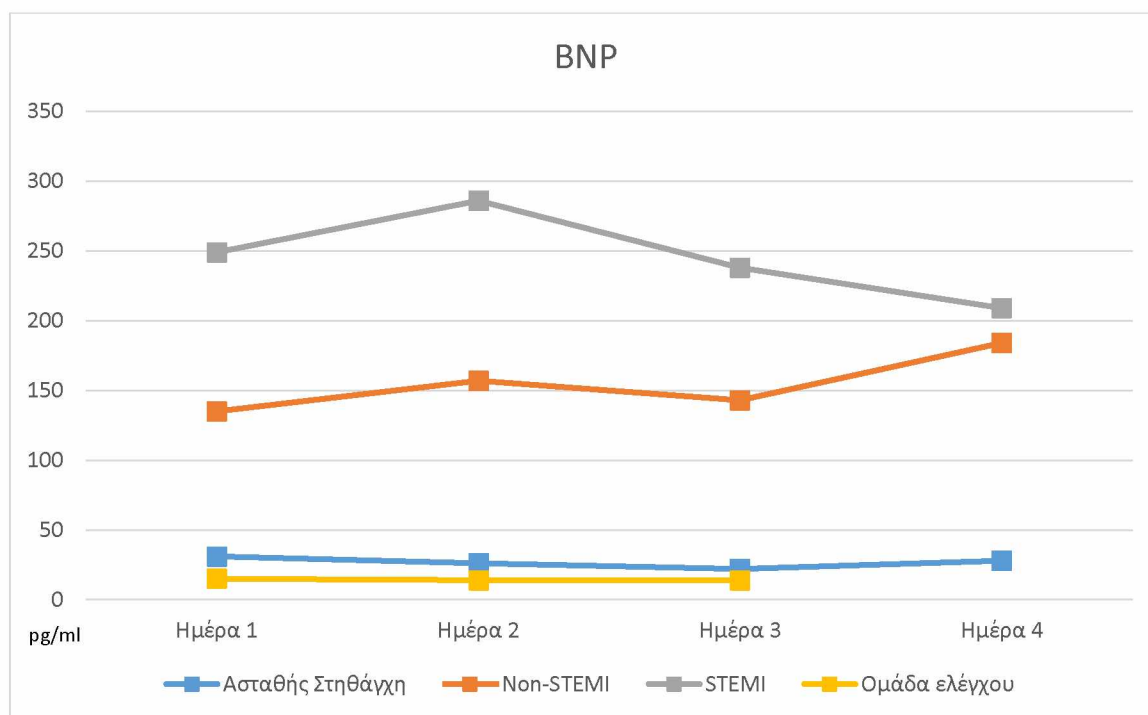
	Ασταθής Στηθάγχη	Non- STEMI	STEMI	Ομάδα ελέγχου
Ηλικία (έτη)	61 ± 10	60 ± 12	59 ± 13	58 ± 13
Ύψος (cm)	171 ± 9	170 ± 8	172 ± 8	169 ± 8
Βάρος (Kg)	84 ± 15	81 ± 12	83 ± 12	81 ± 20
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	70 ± 10	69 ± 10	74 ± 13	68 ± 9
Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	142 ± 19	138 ± 30	132 ± 19	129 ± 21 (vs 1)

Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	78±13	77±14	75±13	76±7
BNP ημέρα 1	31±47 (vs 3)	135±301	249±330 (vs 1,4)	15±13
BNP ημέρα 2	26±25 (vs 3)	157±265 (vs 3)	286±361 (vs all)	14±10
BNP ημέρα 3	22±20 (vs 2,3)	143±250	238±297 (vs 1,4)	14±9
BNP ημέρα 4	28±19 (vs 2,3)	184±220 (vs all)	209±169	
Τροπονίνη ημέρα 1	0.1±0.1 (vs 2,3)	4.8±5.4 (vs all)	13.1±10.5	0.1±0
Τροπονίνη ημέρα 2	0.1±0.2 (vs 2,3)	5.8±6.4 (vs all)	18.4±10.9 (vs all)	0.1±0
Τροπονίνη ημέρα 3	0.1±0 (vs 2,3)	4.3±3.9 (vs 1,3)	16.7±10.0 (vs all)	0.1±0
Τροπονίνη ημέρα 4	0.1±0	8	12.3±7.0	0.1
Ουρία	42±16	40±12	38±13	37±11
Κρεατινίνη 1	1.07±0.28	0.99±0.18	1.00±0.19	0.95±0.20
Κρεατινίνη 2	1.10±0.34 (vs 2,3)	0.95±0.18	0.94±0.14	0.99±0.19
Κρεατινίνη 3	0.99±0.15	0.98±0.18	1.01±0.16	1.04±0.26
Κρεατινίνη 4	1.06±0.13	0.98±0.24	1.02±0.19	1.15±0.40
Μέγιστη τιμή κρεατινίνης	1.15±0.33	1.09±0.22	1.10±0.23	1.07±0.30
Ημέρες μέχρι τη μεγιστοποίηση της κρεατινίνης	2.2±1.3	2.9±1.5	3.0±1.6	2.7±1.4
CPK 1	109±84 (vs 3)	322±385 (vs 3)	748±1130 (vs all)	80±67
CPK 2	390±1025 (vs 3)	469±653 (vs 3)	1019±957 (vs all)	99±83

CPK 3	298±788	298±421	652±1177	120±29
CPK 4	104±79	194±288	370±772	108±14
Μέγιστη τιμή CPK	308±934 (vs 3)	603±661 (vs 3)	1548±1467 (vs all)	133±102

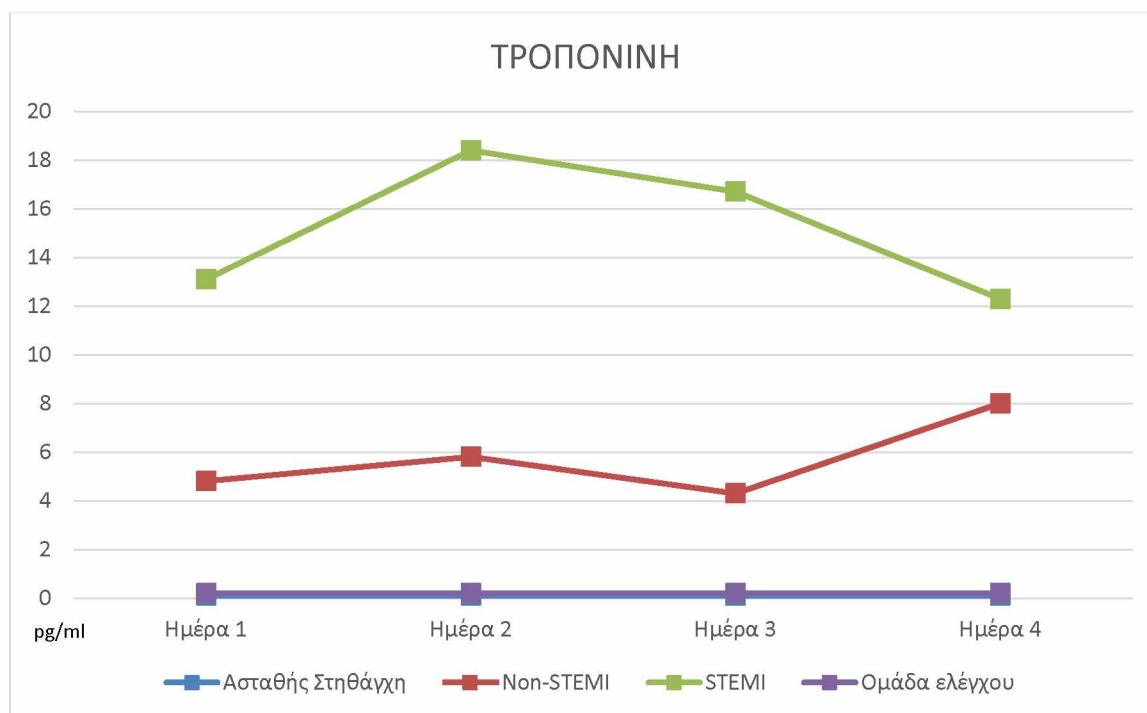
Η διακύμανση των τιμών του BNP δεν διέφερε στατιστικά μεταξύ των πρώτων 4 ημερών μετά την εισαγωγή του ασθενούς (Γράφημα 2). Οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου και οι ασθενείς της ομάδας της ασταθούς στηθάγχης εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά μικρότερη τιμή BNP σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες της μελέτης.

Γράφημα 2. Διακύμανση της τιμής BNP στις ομάδες της μελέτης



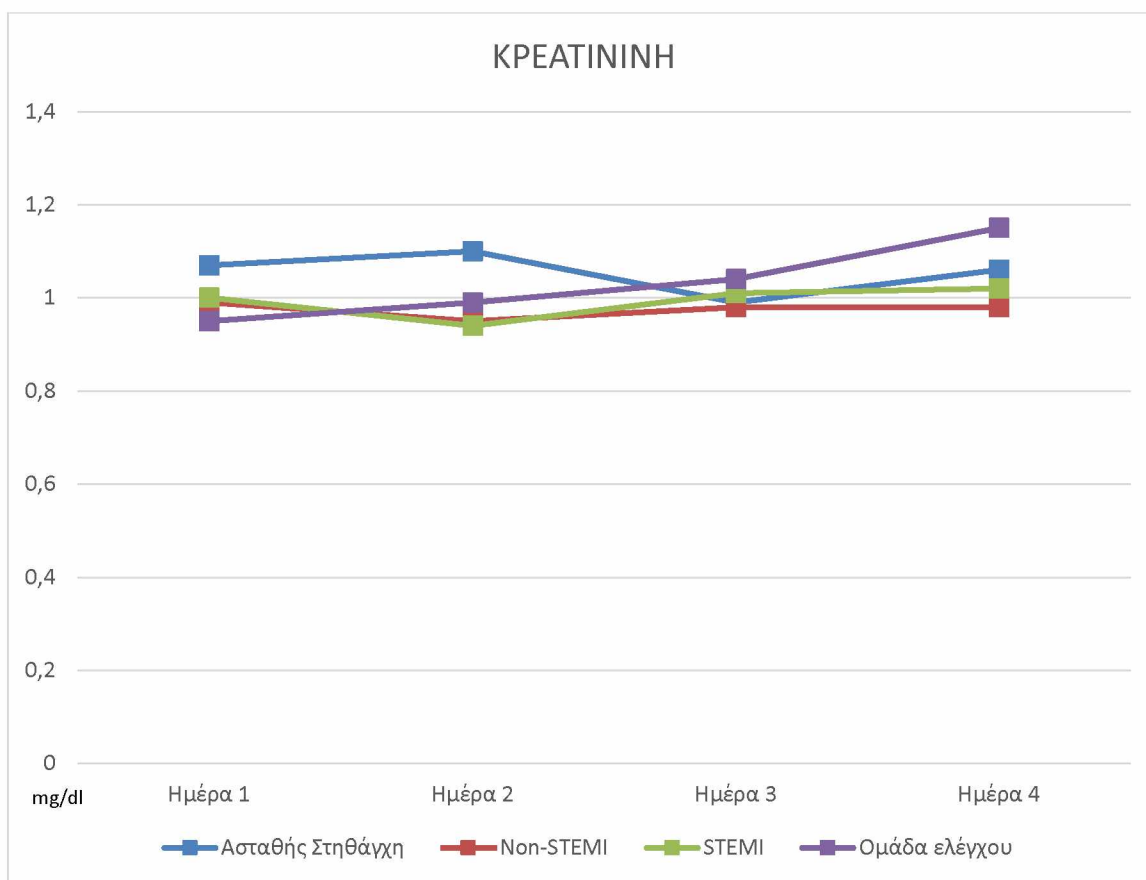
Οι τιμές της τροπονίνης στις ομάδες των Non-STEMI και STEMI ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες σε σύγκριση με αυτές των ομάδων ελέγχου και ασταθούς στηθάγχης (Γράφημα 3).

Γράφημα 3. Διακύμανση της τιμής τροπονίνης στις ομάδες της μελέτης

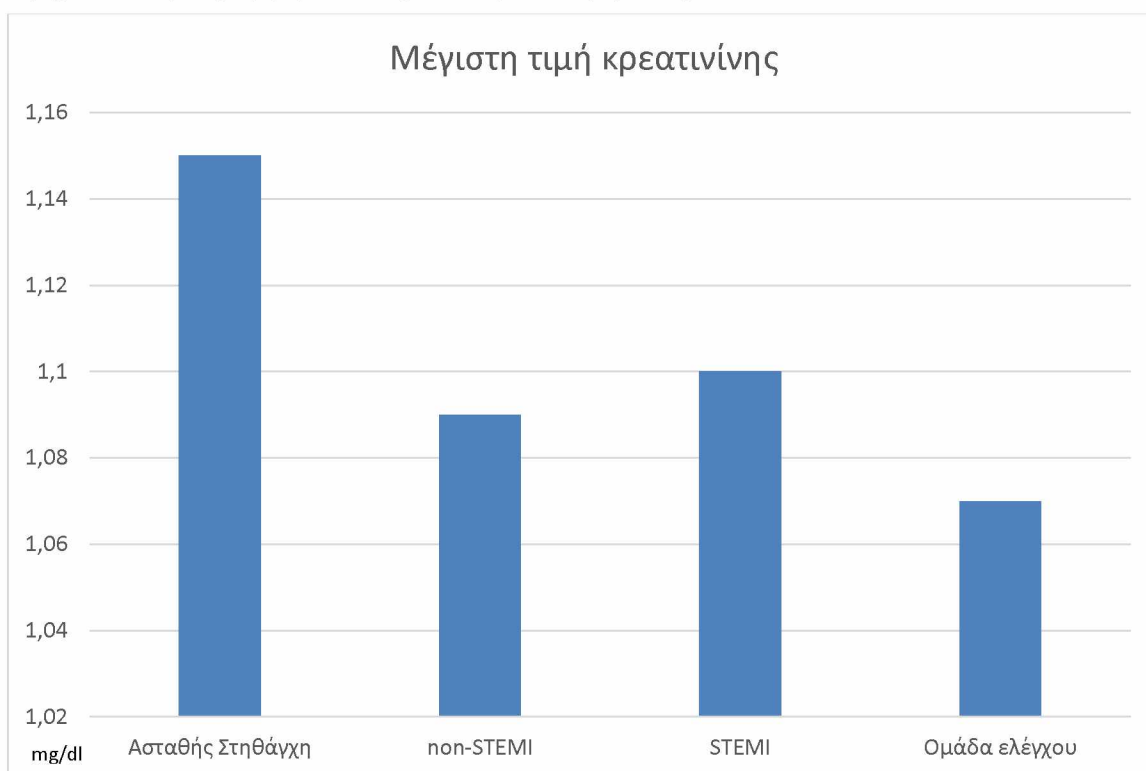


Η διακύμανση της τιμής της κρεατινίνης δεν διέφερε στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των ομάδων της μελέτης (Γράφημα 4). Επίσης, δεν εμφανίστηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των μέγιστων τιμών κρεατινίνης μεταξύ των ομάδων της μελέτης (Γράφημα 5). Δεν υπήρξε διαφορά στο χρόνο σε ημέρες μέχρι τη μέγιστη τιμή κρεατινίνης (Γράφημα 6).

Γράφημα 4. Διακύμανση της τιμής κρεατινίνης στις ομάδες της μελέτης



Γράφημα 5. Μέγιστη τιμή κρεατινίνης στις ομάδες της μελέτης.

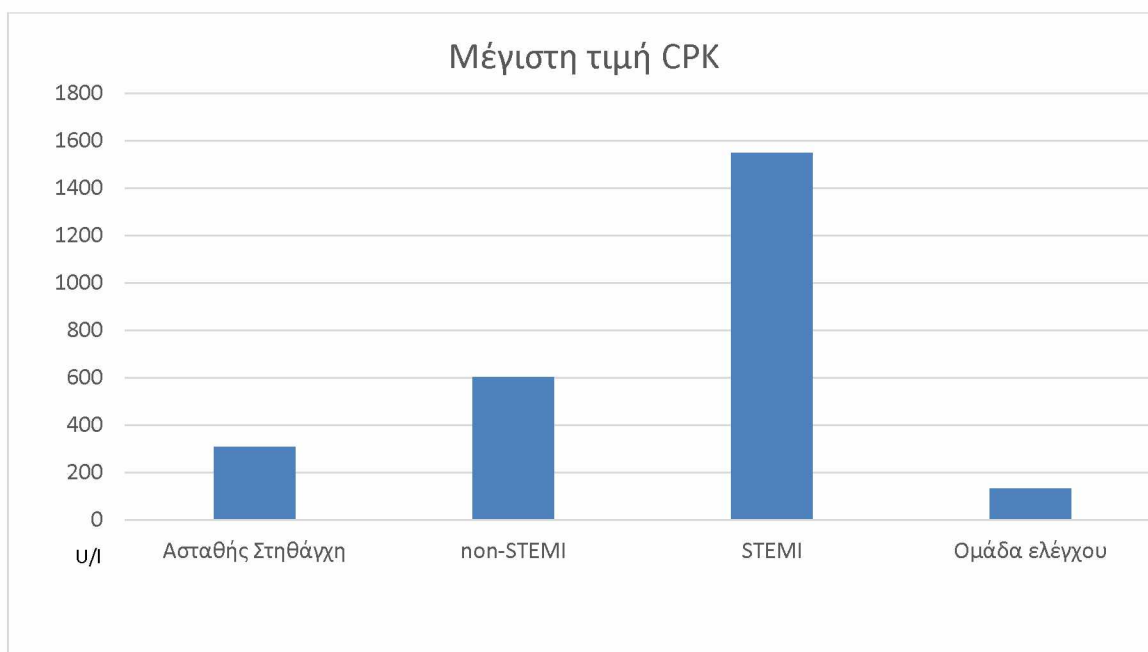


Γράφημα 6. Χρονική διάρκεια μέχρι τη μεγιστοποίηση των τιμών κρεατινίνης στις ομάδες της μελέτης.

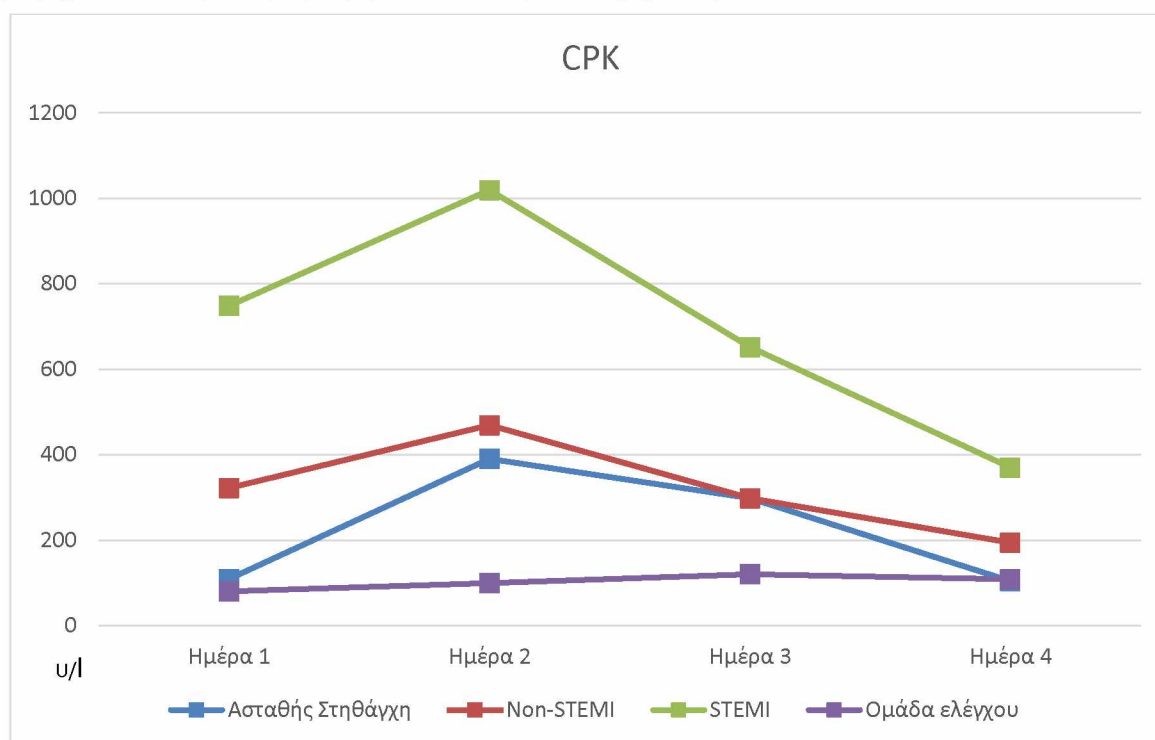


Η μέγιστη τιμή CPK ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα του STEMI τη δεύτερη ημέρα νοσηλείας (Γράφημα 7). Οι τιμές του CPK στις ομάδες των Non-STEMI και STEMI ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες σε σύγκριση με αυτές των ομάδων ελέγχου και ασταθούς στηθάγχης (Γράφημα 8).

Γράφημα 7. Μέγιστη τιμή CPK στις ομάδες της μελέτης



Γράφημα 8. Διακρίμανση της τιμής CPK στις ομάδες της μελέτης



Όλες οι υπερηχογραφικές παράμετροι του αριστερού κόλπου στις ομάδες της μελέτης φαίνονται στον Πίνακα 4. Ο δείκτης όγκου του Ακ (ΔΟΑκ=LAVI) δεν διέφερε σημαντικά

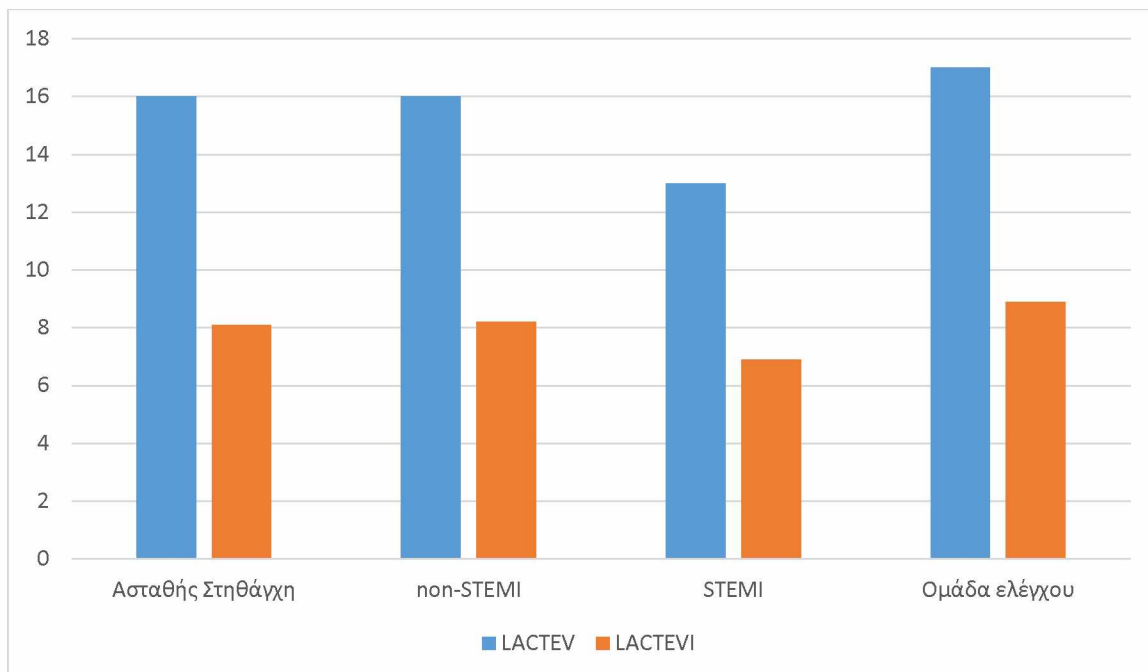
μεταξύ των 4 ομάδων [27.7±8.7, 31.4±10.6, 29.3±8.1 και 30.5±7.7 ml/m² (p=0.404) αντίστοιχα]. Αντίθετα, ο δείκτης όγκου ενεργητικής κένωσης του Ακ (**ΔΟΕΚΑκ=LACTEVI**), ο δείκτης δύναμης εξώθησης του Ακ (**ΔΔΕΑκ=LAEjForceI**) και η κινητική ενέργεια του Ακ (**ΚΕΑκ=LAKE**) ήταν σημαντικά μειωμένα στην ομάδα των STEMI σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [(6.8±3.3 έναντι 8.9±4.8 ml/m², p=0.032), (2.4±1.4 έναντι 4.1±5.1 , p=0.021) και (18.2±11.3 έναντι 39.7±51.6, p=0.004) αντίστοιχα] (Γράφημα 9, 10& 11).

Πίνακας 4. Υπερηχογραφικές παράμετροι του αριστερού κόλπου στις ομάδες πληθυσμού.

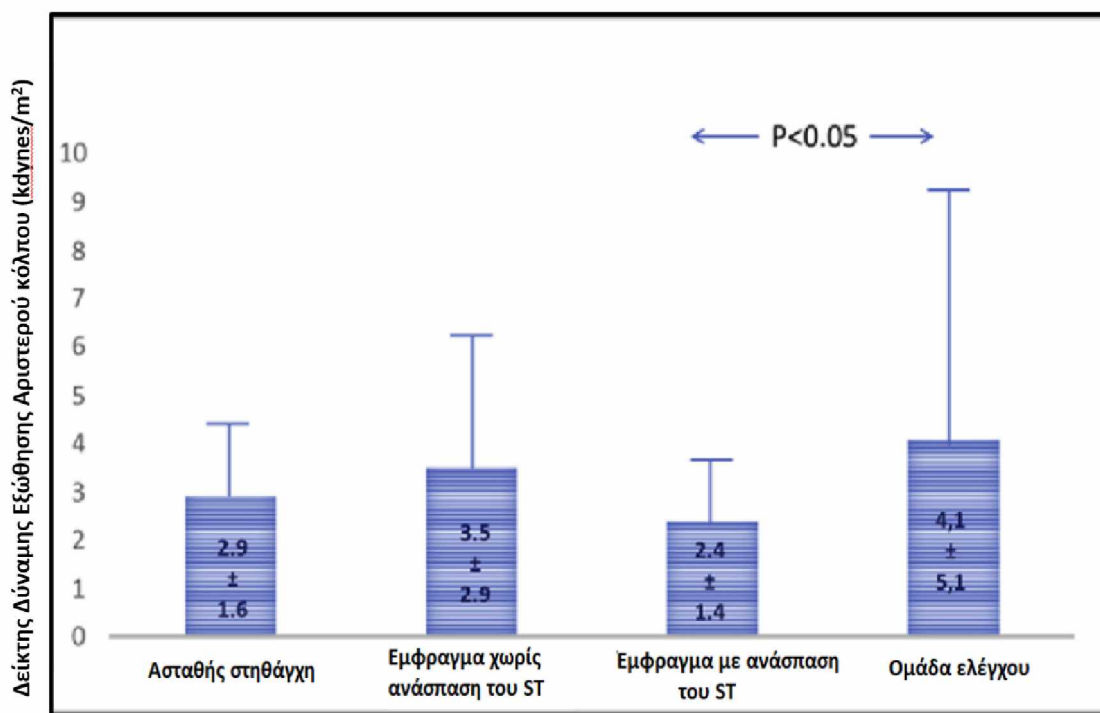
	Ασταθής Στηθάγχη	Non- STEMI	STEMI	Ομάδα ελέγχου
Κλάσμα εξώθησης Αρ Κοιλίας (ΚΕΑΚ) LVEF (%)	58±6 (vs 2,3)	49±9 (vs all)	45±10 (vs all)	60±7
Χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E (XEE) Decelaration time (sec)	228±36	205±51	190±51 (vs all)	223±51
E/e'	2.3±0.7	2.6±1.0	2.6±1.1	2.2±1.0
Μέγιστος όγκος Ακ (ΜΟΑκ) LAVmax (ml)	54±16	60±21	57±14	58±17
Δείκτης Όγκου Ακ (ΔΟΑκ) LAVI (ml/m²)	28±9	31±11	29±8	31±8
Όγκος του Ακ κατά το χρόνο του κύματος p (ΟΑκp) LAVp (ml)	41±15	46±18	42±14	44±16
Ελάχιστος όγκος του Ακ (ΕΟΑκ) LAVmin (ml)	25±10	31±15	28±12	27±9
Όγκος παθητικής κένωσης του Ακ (ΟΠΚΑκ) LAPEV (ml)	12±7	14±7	15±10	14±7
Κλάσμα παθητικής κένωσης του Ακ (ΚΠΚΑκ) - LAPEF (%)	23±12	24±11	26±14	25±±13

Όγκος ενεργητικής κένωσης του Ακ (<i>OEKAκ</i>) <i>LACTEV</i> (ml)	16±8	16±7	13±7 (vs 4)	17±10
Δείκτης όγκου ενεργητικής κένωσης του Ακ (<i>ΔOEKAκ</i>) <i>LACTEVI</i> (ml/m ²)	8.1±3.7	8.2±3.5	6.9±3.3 (vs 4)	8.9±4.8
Κλάσμα ενεργητικής κένωσης του Ακ (<i>KEKAκ</i>) <i>LACTEF</i> (%)	38±11	35±10	33±14	37±14
Ολικό κλάσμα εξώθησης του Ακ (<i>ΟλKEAκ</i>) <i>LAtotEF</i> (%)	53±10	51±10	50±15	54±9
Δύναμη εξώθησης του Ακ (<i>ΔEAκ</i>) <i>LAEjForce</i>	5.6±3.2	6.5±5.0	4.6±2.6 (vs 4)	7.8±9.7
Δείκτης Δύναμης Εξώθησης του Ακ (<i>ΔΔEAκ</i>) <i>LAEjForceI</i>	2.9±1.6	3.5±2.9	2.4±1.4 (vs 4)	4.1±5.1
Κινητική Ενέργεια του Ακ (<i>KEAκ</i>) <i>LAKE</i>	54±35	61±46	35±22 (vs 4)	76±98
Δείκτης Κινητικής Ενέργειας του Ακ (<i>ΔKEAκ</i>) <i>LAKEI</i>	28±18	32±26	18±11 (vs 4)	40±52

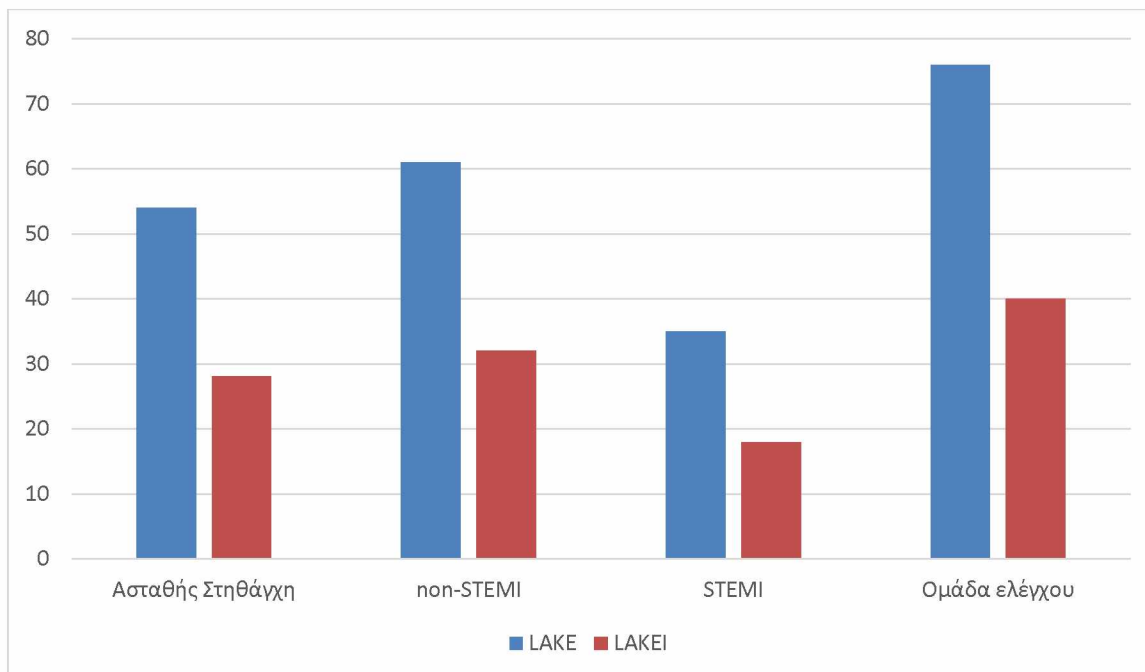
Γράφημα 9. Τιμές Όγκου ενεργητικής κένωσης (ΟΕΚΑκ=LACTEV) και Δείκτη όγκου ενεργητικής κένωσης (ΔΟΕΚΑκ=LACTEVI) του Ακ στις ομάδες πληθυσμού



Γράφημα 10. Τιμές Δείκτη Δύναμης εξώθησης του Ακ (ΔΔΕΑκ=LAEjForceI) στις ομάδες πληθυσμού



Γράφημα 11. Τιμές Κινητικής ενέργειας (**LAKE**) και Δείκτη κινητικής ενέργειας (**LAKEI**) του Ακ στις ομάδες πληθυσμού



Οι παράμετροι λειτουργίας του αριστερού κόλπου δεν συσχετίστηκαν με τη διακύμανση των καρδιακών δεικτών νέκρωσης, καθώς και της νεφρικής λειτουργίας.

B.6 Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκαν οι μεταβολές των παραμέτρων της κολπικής λειτουργίας όπως ο δείκτης όγκου ($\Delta O A_k = LAVI$), ο δείκτης όγκου ενεργητικής κένωσης ($\Delta O E K A_k = LACTEVI$), ο δείκτης δύναμης εξώθησης ($\Delta \Delta E A_k = LAEjForce$) και η κινητική ενέργεια του Ακ ($KEA_k = LAKE$) καθώς και του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (**BNP**) σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα (έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST, έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST, ασταθής στηθάγχη) έναντι ασυμπτωματικών ενηλίκων με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και φυσιολογική λειτουργία της αριστερής κοιλίας που νοσηλεύτηκαν για τον αποκλεισμό στεφανιαίας νόσου (ομάδα ελέγχου). Διαπιστώθηκε ότι ενώ η διακύμανση των τιμών του BNP δεν διέφερε τις πρώτες 4 ημέρες μετά την εισαγωγή του ασθενούς, οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου και οι ασθενείς της ομάδας της

ασταθούς στηθάγχης εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά μικρότερη τιμή BNP σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες της μελέτης. Επιπρόσθετα, παρότι οι όγκοι του Ακ ήταν παρόμοιοι μεταξύ των 4 ομάδων, ο δείκτης δύναμης εξώθησης του Ακ (ΔΔΕΑκ=LAEjForceI) ήταν χαμηλότερος στην ομάδα των ασθενών με οξεία στεφανιαία σύνδρομα έναντι της ομάδας ελέγχου και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική στην ομάδα των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI).

B.6.1 Οξεία στεφανιαία σύνδρομα και νατριουρητικά πεπτιδία

Μια από τις πρώτες μελέτες που ανέδειξαν την προγνωστική σημασία του BNP στους ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα ήταν αυτή των de Lemos και συνεργατών το 2001 (139). Οι ερευνητές μέτρησαν τα επίπεδα του BNP εντός 40 ωρών από την έναρξη των ισχαιμικών συμπτωμάτων σε 2525 ασθενείς από την μελέτη *Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes–Thrombolysis in Myocardial Infarction 16 trial* και διαπίστωσαν ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ του BNP και των καταληκτικών συμβαμάτων του θανάτου, της καρδιακής ανεπάρκειας και του εμφράγματος του μυοκαρδίου, τόσο στις 30 ημέρες, όσο και στους 10 μήνες. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα του BNP ήταν υψηλότερα στους ασθενείς που εμφάνισαν για πρώτη φορά έμφραγμα μυοκαρδίου ή επανέμφραγμα εντός 30 ημερών (P=0.02) ή 10 μηνών (P=0.01) έναντι αυτών που δεν έκαναν έμφραγμα. Ομοίως, στην μελέτη μας τα επίπεδα του BNP ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου (με ή χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος) έναντι των ασθενών με ασταθή στηθάγχη και της ομάδας ελέγχου.

Οι Tapanainen και συνεργάτες εξέτασαν την προγνωστική σημασία των νατριουρητικών πεπτιδίων ως προς το καταληκτικό σημείο του θανάτου (αιφνίδιου ή μη) σε 521 μετεμφραγματικούς ασθενείς που ελάμβαναν β-αποκλειστές (140). Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι τα αυξημένα επίπεδα του BNP (HR 3.9, 95% CI 1.2 to 12.3, p = 0.02) και το χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (<40%) (p = 0.03) ήταν οι μόνοι σημαντικοί παράγοντες πρόγνωσης αιφνιδίου καρδιακού θανάτου στην πολυπαραγοντική ανάλυση, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (43 ± 13 μήνες) των ασθενών.

Η ερευνητική ομάδα του Morrow παρακολούθησε τις τιμές του BNP σε 4497 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο παρουσία ή απουσία ανάσπασης του ST διαστήματος, στην εισαγωγή,

στους 4 και 12 μήνες και συμπέρανε ότι οι διαδοχικές μετρήσεις του BNP κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης εκτός νοσοκομείου προβλέπει τον κίνδυνο για θάνατο ή νεοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Για παράδειγμα, ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενα αυξημένα επίπεδα BNP στους 4 μήνες είχαν αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητα συμβάματα (HR, 4.5; 95% CI, 2.3-8.6). Επίσης, ασθενείς με αυξημένα επίπεδα BNP στην εισαγωγή αλλά χαμηλότερα από 80 pg/mL στους 4 μήνες, είχαν μέτρια αύξηση του κινδύνου (HR, 1.7; 95% CI, 1.0-2.9) σε σχέση με αυτούς που είχαν επίπεδα BNP < 80 pg/mL και στις 2 επισκέψεις.

Η παρακολούθηση των τιμών του πλάσματος του εγκεφαλικού BNP καθώς και του κολπικού ANP νατριουρητικού πεπτιδίου σε 50 διαδοχικούς ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια 4 πρώτων εβδομάδων από το συμβάν, αποτέλεσε το αντικείμενο της ερευνητικής προσπάθειας των Morita και συνεργατών (141). Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η τιμή των εγκεφαλικών νατριουρητικών πεπτιδίων στην εισαγωγή ήταν σημαντικά υψηλότερη αυτής της ομάδας παρακολούθησης και ότι παρουσιάζει αρχικά αύξηση με μέγιστη τιμή (peak) στις 16 ώρες περίπου από την εισαγωγή, κατόπιν μειώνεται και στη συνέχεια αυξάνεται και πάλι σε μια μερίδα ασθενών με μέγιστη τιμή στις 5 ημέρες (δικόρυφο πρότυπο). Από την άλλη μεριά, το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο είναι ήδη αυξημένο (σε σχέση με την ομάδα ελέγχου) στην εισαγωγή του ασθενούς, ακολουθεί φθίνουσα πορεία και ακολούθως παρουσιάζει μια μικρή κορύφωση μεταξύ της 2^{ης} και 3^{ης} ημέρας. Σε αντίθεση με την παραπάνω ερευνητική παρατήρηση, η παρούσα εργασία δεν ανέδειξε διακύμανση των τιμών του BNP κατά τη διάρκεια των 4 ημερών από την εισαγωγή του ασθενούς.

Μια ενδιαφέρουσα μελέτη κατέγραψε τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων σε 32 ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και διερεύνησε την χρησιμότητά τους ως δείκτες δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (142). Πράγματι, διαπιστώθηκε αύξηση των νατριουρητικών πεπτιδίων στον πληθυσμό αυτό (στην εισαγωγή για το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο ANP και το NT-pro BNP και την 2^η ημέρα για το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο BNP). Αξιοσημείωτα, τα επίπεδα των πεπτιδίων αυτών στο πλάσμα εξαρτώνταν από το μέγεθος του εμφράγματος, την εντόπισή του και τον βαθμό της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας. Επίσης, όσον αφορά το BNP βρέθηκε, επιπρόσθετα, συσχέτιση και με τη βατότητα της ένοχης αρτηριακής βλάβης και οι μετρούμενες τιμές του σε οποιαδήποτε ημέρα της νοσηλείας έδειξαν την καλύτερη συσχέτιση με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, τόσο στην οξεία φάση, όσο και στους 6 μήνες.

Πρόσφατη ανάλυση ανέδειξε την προγνωστική σημασία των νατριουρητικών πεπτιδίων όσον αφορά την μακροχρόνια θνητότητα που σχετίζεται με επανεμφανιζόμενα ισχαιμικά καρδιακά συμβάματα, ιδίως σε ασθενείς με διατηρημένο ή ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης που παρουσιάζονται με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο (143, 144). Πιο συγκεκριμένα, κατά τη 10ετή παρακολούθηση 745 ασθενών που νοσηλεύτηκαν αρχικά για στεφανιαίο επεισόδιο, οι τιμές του BNP στην εισαγωγή αποτέλεσαν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για μακροχρόνια θνητότητα από οποιαδήποτε αιτιολογία (OR = 1.39 for a 2-fold increase, p = 0.001). Αξιοσημείωτα, ενώ ο ρυθμός πειραματικής διήθησης (GFR) είχε προγνωστική αξία στην πολυπαραγοντική ανάλυση (OR = 0.98, p = 0.04), μετά τη διόρθωση ως προς το BNP έπαψε να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης. Επίσης, τα επίπεδα του BNP σχετίζονταν αντίστροφα με την κάθαρση της κρεατινίνης τόσο στο συνολικό πληθυσμό ($r=-0.360$, $p<0.001$) όσο και σε αυτούς που κατέληξαν από καρδιαγγειακές αιτίες ($rho=-0.287$, $p=0.01$) ή επέζησαν ως το τέλος της παρακολούθησης ($rho=-0.372$, $p<0.001$). Στην παρούσα διατριβή η διακύμανση της τιμής της κρεατινίνης δεν διέφερε στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των ομάδων της μελέτης, δεν εμφανίστηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των μέγιστων τιμών κρεατινίνης μεταξύ των ομάδων της μελέτης και δεν υπήρξε διαφορά στο χρόνο σε ημέρες μέχρι τη μέγιστη τιμή κρεατινίνης.

Οι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται στην αύξηση των τιμών των νατριουρητικών πεπτιδίων στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα περιλαμβάνουν την αυξημένη τάση των μυοκαρδιακών κυττάρων (myocardial stretch), τη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, τη φλεγμονή, την ισχαιμία και την προθρομβωτική διάθεση που παρατηρείται στα σύνδρομα αυτά (144).

B.6.2 Οξέα στεφανιαία σύνδρομα και δείκτες κολπικής λειτουργίας

Μετά από έρευνα αρκετών ετών η στεφανιαία νόσος έχει συσχετιστεί με το μέγεθος του αριστερού κόλπου, το οποίο είναι η πρώτη ανιχνεύσιμη παράμετρος κολπικής λειτουργίας, αποτελώντας έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασυμπτωματικούς και σε στεφανιαίους ασθενείς (145, 146).

Στην μελέτη των Truong QA και συνεργατών του 2011, η οποία αποτελεί υποανάλυση της προοπτικής μελέτης ROMICAT (The Rule Out Myocardial Infarction Using Computer

Assisted Tomography) διενεργήθηκε αξονική στεφανιογραφία σε 377 ασθενείς που προσήλθαν στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) αιτιώμενοι στηθαγχικό ενόχλημα. Με την αξονική τομογραφία πολλαπλών ανιχνευτών (MDCT) εκτός από την απεικόνιση του στεφανιαίου δικτύου έγινε και ογκομετρική ανάλυση του αριστερού κόλπου εκτιμώντας το μέγιστο και ελάχιστο όγκο αυτού ανά τετραγωνικό μέτρο επιφανείας σώματος. Από αυτούς οι 107 ασθενείς δεν είχαν κάποιον παράγοντα για στεφανιαία νόσο και η αξονική στεφανιογραφία ήταν αρνητική για στενώσεις (χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου), ενώ οι υπόλοιποι 270 ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου ή η αξονική τους ανέδειξε στενώσεις των στεφανιαίων αγγείων (ομάδα μελέτης). Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με πολλούς παράγοντες κινδύνου ή με στεφανιαία νόσο, όπως αυτό καταδεικνύονταν από την αξονική στεφανιογραφία, είχαν μεγαλύτερους όγκους αριστερού κόλπου σε σύγκριση με τους υπολοίπους. Επίσης ο κίνδυνος για νέο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο ήταν τρεις με πέντε φορές μεγαλύτερος στους ασθενείς με αυξημένους όγκους αριστερού κόλπου, ειδικά όταν συνυπήρχαν στενώσεις του στεφανιαίου δικτύου (147).

Σε μετα-ανάλυση από τους Facchini και συνεργάτες, του 2014 έγινε προσπάθεια να οριστεί ο αριστερός κόλπος ως βιοδείκτης για μελλοντικά καρδιακά και εγκεφαλικά συμβάματα αξιολογώντας το μέγεθος και τη λειτουργία του. Με γνώση ότι ο αριστερός κόλπος αρδεύεται με αίμα από εγγύς κλάδους της περισπωμένης αρτηρίας, η μελέτη απέδειξε ότι σε στεφανιαίους ασθενείς με απόφραξη της περισπωμένης οι δείκτες λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου είναι σαφώς επηρεασμένοι σε σχέση με τους στεφανιαίους ασθενείς με απόφραξη του προσθίου κατιόντα κλάδου. Επίσης ο όγκος και η λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου αποδείχθηκε ότι είναι προγνωστικοί δείκτες μετά από πρωτογενή διαδερμική αγγειοπλαστική με τον δείκτη όγκου αριστερού κόλπου (*ΔΟΑκ*) συνδυαζόμενο με άλλους παράγοντες κινδύνου να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για επαναγγείωση και έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ασθενείς άνω των 65 ετών και προγνωστικό παράγοντα για επιβίωση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (148).

Σε μια διαφορετική μελέτη το 2013 οι Jing Z και συνεργάτες μέτρησαν τις διαστάσεις του αριστερού κόλπου και την επιμήκη ιστική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας με την δύο διαστάσεων ανίχνευση σημείου (*Speckle-Tracking*) υπερηχοκαρδιογραφία σε 50 ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI) και σε 40 υγιή άτομα (ομάδα ελέγχου). Διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με NSTEMI είχαν αυξημένο *ΔΟΑκ* και μειωμένη επιμήκη ιστική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (149).

Σε 384 ασθενείς με NSTEMI της μελέτης των Kuhl JT και συνεργατών του 2011, μετρήθηκε ο δείκτης δύναμης εξώθησης του αριστερού κόλπου (*ΔΔΕΑκ*) και το κλάσμα ενεργητικής κένωσης (*ΚΕΚΑκ*) και αποδείχθηκε ότι και οι δύο είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για θάνατο από οποιαδήποτε αιτία μετά από παρακολούθηση των ασθενών αυτών για 36 μήνες (150).

Αντίθετα στη μελέτη των Moller JE και συνεργατών του 2003 με 314 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η τιμή του ΔΟΑκ $> 32\text{ml/m}^2$ αποδείχθηκε ισχυρός προγνωστικός δείκτης για θάνατο από κάθε αιτία μετά από 15 μήνες παρακολούθησης (151) όπως επίσης και στη μελέτη των Beinart R και συνεργατών του 2004, όπου σε 135 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ο εκτιμώμενος εντός 48 ωρών από την εισαγωγή ΔΟΑκ $>32\text{ml/m}^2$ αποδείχθηκε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για πενταετή θνητότητα και καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τους εμφραγματίες ασθενείς με μικρότερο ΔΟΑκ (152).

Όπως γίνεται ήδη αντιληπτό η ιδιαίτερη σημασία του ΔΟΑκ τις τελευταίες δεκαετίες ως πιο ακριβής και αντικειμενικός τρόπος αξιολόγησης του μεγέθους του αριστερού κόλπου σε σχέση με την επιφάνεια και τη διάμετρο φάνηκε από πλήθος μελετών. Το 2012 ο ΔΟΑκ αποδεικνύεται ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για μείζον καρδιαγγειακό συμβάν (θάνατος, νεοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή, επαναγγείωση, νέο έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια) μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Οι Gunasekaran R και συνεργάτες υπολόγισαν τον ΔΟΑκ σε όλους τους ασθενείς που εισήχθησαν για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίζοντάς τους σε δύο ομάδες, εκείνους με φυσιολογικό [43] και εκείνους με αυξημένο [32] ΔΟΑκ με όριο τα 28ml/m^2 παρακολουθώντας τους ασθενείς αυτούς για 6 μήνες. Το 93,8% της πρώτης ομάδας και το 53,5% της δεύτερης υπέστησαν μείζον καρδιαγγειακό συμβάν στο εξάμηνο με αυτούς που είχαν μεγαλύτερο ΔΟΑκ να εμφανίζουν περισσότερα του ενός επεισόδια (153).

Ενδιαφέρον ιδιαίτερο παρατηρήθηκε από τη μελέτη των Cho JH και συνεργατών το 2012 όπου μελέτησαν το μέγεθος του αριστερού κόλπου μετά από πρωτογενή αγγειοπλαστική και αναλύθηκε η αλλαγή στον ΔΟΑκ μετά από παρακολούθηση $30,8\pm 7,5$ μηνών. Διαπιστώθηκε αύξηση του ΔΟΑκ της τάξης του $1,86-4,01\text{ml/m}^2$. Η αύξηση αυτή ήταν ανεξάρτητος παράγοντας νεοεμφανισθείσας κολπικής μαρμαρυγής και νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (154).

Ομοίως κατόπιν προοπτικής μελέτης μέσω της Solar Registry από την Βραζιλία αξιολογήθηκε ο ΔΟΑκ ως προγνωστικός παράγοντας για μείζον σύμβαμα σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε βάθος ενός έτους. Οι Secundo Junior JA και συνεργάτες το 2014 μελέτησαν 171 ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με μέτρηση του ΔΟΑκ εντός 48 ωρών από την εισαγωγή. Δημιουργήθηκαν δύο ομάδες αναλόγως του ΔΟΑκ (η πρώτη με ΔΟΑκ ≤ 32 ml/m² και η δεύτερη με ΔΟΑκ > 32 ml/m²). Ο αυξημένος ΔΟΑκ συσχετίστηκε με μεγαλύτερη ηλικία, μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος, υπέρταση, ιστορικό παλαιότερου εμφράγματος του μυοκαρδίου, προηγούμενη αγγειοπλαστική, επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας οι ασθενείς με μεγαλύτερο ΔΟΑκ υπέστησαν οξύ πνευμονικό οίδημα (14,1% έναντι 4,3%, $p=0.024$), ενώ ένα μείζον καταληκτικό σύμβαμα (αγγειακό εγκεφαλικό, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, θάνατος) σε βάθος έτους ήταν πιο συχνό σε αυτούς τους ασθενείς (26% έναντι 7%, $p=0.001$) (155).

Εκτός του ΔΟΑκ το ενδιαφέρον εστιάστηκε και σε άλλου είδους υπερηχογραφικές μετρήσεις. Ήταν ήδη γνωστό ότι ο μειωμένος δείκτης δύναμης εξώθησης του αριστερού κόλπου (ΔΔΕΑκ) είναι προγνωστικός δείκτης νέων συμβαμάτων μετά από οξεία στεφανιαία σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI-ACS). Στη μελέτη των Liu TY του 2012, 164 ασθενείς με NSTEMI-ACS στους οποίους μετρήθηκε με ιστικό Doppler η μέση ταχύτητα στα μέσα τμήματα του μεσοκολπικού, πλάγιου, πρόσθιου και κατώτερου τοιχώματος του αριστερού κόλπου, τιμή αυτής $< 6,3$ cm/sec ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για νέο συμβάν (θάνατος, επανανοσηλεία για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή καρδιακή ανεπάρκεια) (30,9% έναντι 9,6%, $p<0.01$) (156). Επίσης οι Lonborg JT και συνεργάτες απέδειξαν ότι ο ΔΔΕΑκ είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για θάνατο, νέο έμφραγμα του μυοκαρδίου και νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια κατόπιν εκτιμήσεως 199 ασθενών στους οποίους πραγματοποιήθηκε μαγνητική τομογραφία καρδιάς 1-3 ημέρες μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI) και παρακολούθηση αυτών για 2-3 χρόνια (157).

Δεδομένου ότι μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο η δομική αναδιαμόρφωση δεν γίνεται μόνο στις κοιλίες αλλά και στους κόλπους, η μελέτη των Pinar M και συνεργατών το 2013 απέδειξε ότι ο ΔΟΑκ και ο δείκτης διατασιμότητας του αριστερού κόλπου είναι εμφανώς μειωμένοι μετά από ένα τέτοια επεισόδιο. Για τη μελέτη αυτή ελέγχθηκαν 150 ασθενείς (75 με οξύ έμφραγμα με ανάσπαση του ST και 75 χωρίς ανάσπαση του ST) με υπερηχογραφική εκτίμηση ελέγχου της διαμέτρου, της επιφάνειας, του όγκου του αριστερού κόλπου καθώς και με εκτίμηση αυτού με ιστικό Doppler. Οι δύο άνωθεν δείκτες του αριστερού κόλπου ήταν

ακόμη μικρότεροι όταν η ένοχη αρτηρία για το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ήταν η περισπωμένη αρτηρία ενώ για τον δεξιό κόλπο όταν η ένοχη αρτηρία ήταν η δεξιά στεφανιαία αρτηρία (158).

Τέλος οι Ersboll M και συνεργάτες παρατήρησαν ότι η υψηλότερη τιμή παραμόρφωσης του αριστερού κόλπου (LA strain) μετρούμενη τις πρώτες 48 ώρες μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου συσχετίστηκε με θάνατο και καρδιακή ανεπάρκεια σε μελέτη 843 ασθενών για διάστημα παρακολούθησης 23 μηνών (159).

Από τις παραπάνω μελέτες και έρευνες αλλά και από την παρούσα μελέτη διαπιστώνεται και αποδεικνύεται ότι ο αριστερός κόλπος δεν είναι απλά μια ανατομική συνέχεια που συνδέει τους πνεύμονες με την αριστερή κοιλία αλλά μια δομή με ιδιαίτερη αιμοδυναμική και προγνωστική αξία στους ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Είναι μάλιστα γνωστό ότι οι δομικές και λειτουργικές διαταραχές του αριστερού κόλπου είναι υποκλινικοί φαινότυποι ατόμων με αυξημένη πιθανότητα για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα (160).

B.7 Συμπεράσματα

Η συστολική δυσλειτουργία του Ακ μπορεί να είναι παρούσα σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα και ειδικά οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του STδιαστήματος, οδηγώντας σε επιπλοκές. Συνεπώς, η προσεκτική και λεπτομερής εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας του Ακ μπορεί να βελτιώσει τη διαστρωμάτωση του κινδύνου και την αντιμετώπιση των ασθενών με οξέα στεφανιαία σύνδρομα.

Economou D, Xanthopoulos A, Papamichalis M, Chamaidi A, Dimos A, Tavoularis D, Skoularigis J, Triposkiadis F.

“Left atrial systolic function in acute coronary syndromes”.

Hellenic J Cardiol. 2019 Nov 20. pii: S1109-9666(19)30279-9. doi:

10.1016/j.hjc.2019.10.005.

B.8 Βιβλιογραφία

1. Alpine M. Heart and Coronary Arteries 1975. 58-9
2. Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farre J, Mendonca MC, Ho SY. Anatomic relations between the esophagus and left atrium and relevance for ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;112(10):1400-5.
3. Chauvin M. The anatomy of the left atrium for electrophysiologists. *Le Journal medical libanais The Lebanese medical journal*. 2013;61(2):72-8.
4. Platonov PG, Ivanov V, Ho SY, Mitrofanova L. Left atrial posterior wall thickness in patients with and without atrial fibrillation: data from 298 consecutive autopsies. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2008;19(7):689-92.
5. Maselli D, Guarracino F, Chiaramonti F, Mangia F, Borelli G, Minzioni G. Percutaneous mitral annuloplasty: an anatomic study of human coronary sinus and its relation with mitral valve annulus and coronary arteries. *Circulation*. 2006;114(5):377-80.
6. Kim DT, Lai AC, Hwang C, Fan LT, Karagueuzian HS, Chen PS, et al. The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(4):1324-7.
7. Faletta FF, Nucifora G, Regoli F, Ho SY, Moccetti T, Auricchio A. Anatomy of pulmonary veins by real-time 3D TEE: implications for catheter-based pulmonary vein ablation. *JACC Cardiovascular imaging*. 2012;5(4):456-62.
8. Zipes DP, Knope RF. Electrical properties of the thoracic veins. *The American journal of cardiology*. 1972;29(3):372-6.
9. Veinot JP, Harrity PJ, Gentile F, Khandheria BK, Bailey KR, Eickholt JT, et al. Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination. *Circulation*. 1997;96(9):3112-5.
10. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England journal of medicine*. 1998;339(10):659-66.
11. Vaitkevicius R, Saburkina I, Rysevaite K, Vaitkeviciene I, Pauziene N, Zaliunas R, et al. Nerve supply of the human pulmonary veins: an anatomical study. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2009;6(2):221-8.

12. Shirani J, Alaeddini J. Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: Implications for thrombus formation, systemic embolism, and assessment by transesophageal echocardiography. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2000;9(2):95-101.
13. Ho SY, Anderson RH, Sanchez-Quintana D. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovascular research*. 2002;54(2):325-36.
14. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clinic proceedings*. 1984;59(1):17-20.
15. Tzeis S, Andrikopoulos G, Deisenhofer I, Ho SY, Theodorakis G. Transseptal catheterization: considerations and caveats. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2010;33(2):231-42.
16. Cabrera JA, Ho SY, Climent V, Fuertes B, Murillo M, Sanchez-Quintana D. Morphological evidence of muscular connections between contiguous pulmonary venous orifices: relevance of the interpulmonary isthmus for catheter ablation in atrial fibrillation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2009;6(8):1192-8.
17. Ho SY, Sanchez-Quintana D. The importance of atrial structure and fibers. *Clinical anatomy*. 2009;22(1):52-63.
18. De Ponti R, Marazzi R, Zoli L, Caravati F, Ghiringhelli S, Salerno-Uriarte JA. Electroanatomic mapping and ablation of macroreentrant atrial tachycardia: comparison between successfully and unsuccessfully treated cases. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2010;21(2):155-62.
19. Ho SY, McCarthy KP, Faletra FF. Anatomy of the left atrium for interventional echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2011;12(10):i11-5.
20. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R. Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. *The Anatomical record*. 2000;259(4):353-82.
21. D'Avila A, Scanavacca M, Sosa E, Ruskin JN, Reddy VY. Pericardial anatomy for the interventional electrophysiologist. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2003;14(4):422-30.

22. Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Vagaries of the vagus nerve: relevance to ablationists. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006;17(3):330-1.
23. Rossi A, Gheorghide M, Triposkiadis F, Solomon SD, Pieske B, Butler J. Left atrium in heart failure with preserved ejection fraction: structure, function, and significance. *Circulation Heart failure*. 2014;7(6):1042-9.
24. Daccarett M, McGann CJ, Akoum NW, MacLeod RS, Marrouche NF. MRI of the left atrium: predicting clinical outcomes in patients with atrial fibrillation. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2011;9(1):105-11.
25. Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, Glantz SA. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation*. 1999;100(4):427-36.
26. Karayannis G, Kitsios G, Kotidis H, Triposkiadis F. Left atrial remodelling contributes to the progression of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction to chronic symptomatic heart failure. *Heart failure reviews*. 2008;13(1):91-8.
27. Sirbu C, Herbots L, D'Hooge J, Claus P, Marciniak A, Langeland T, et al. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2006;7(3):199-208.
28. Wakami K, Ohte N, Asada K, Fukuta H, Goto T, Mukai S, et al. Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(7):847-51.
29. Cho GY, Jo SH, Kim MK, Kim HS, Park WJ, Choi YJ, et al. Left atrial dyssynchrony assessed by strain imaging in predicting future development of atrial fibrillation in patients with heart failure. *International journal of cardiology*. 2009;134(3):336-41.
30. Ozer N, Yavuz B, Can I, Atalar E, Aksoyek S, Ovunc K, et al. Doppler tissue evaluation of intra-atrial and interatrial electromechanical delay and comparison with P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(9):945-8.
31. Acar G, Akcay A, Sokmen A, Ozkaya M, Guler E, Sokmen G, et al. Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in

patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2009;22(6):732-8.

32. Cagirci G, Cay S, Gulsoy KG, Bayindir C, Vural MG, Firat H, et al. Tissue Doppler atrial conduction times and electrocardiogram interlead P-wave durations with varying severity of obstructive sleep apnea. *Journal of electrocardiology*. 2011;44(4):478-82.
33. Elsherbiny IA. Arterial stiffness is associated with tissue Doppler atrial conduction times and P wave dispersion in hypertensive patients. *Internal medicine*. 2012;51(2):147-53.
34. Eicher JC, Laurent G, Mathe A, Barthez O, Bertaux G, Philip JL, et al. Atrial dyssynchrony syndrome: an overlooked phenomenon and a potential cause of 'diastolic' heart failure. *European journal of heart failure*. 2012;14(3):248-58.
35. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *The New England journal of medicine*. 1998;339(5):321-8.
36. Dietz JR. Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium. *Cardiovascular research*. 2005;68(1):8-17.
37. Rubattu S, Triposkiadis F. Resetting the neurohormonal balance in heart failure (HF): the relevance of the natriuretic peptide (NP) system to the clinical management of patients with HF. *Heart failure reviews*. 2017;22(3):279-88.
38. Yan JH, Jarugula V, Sabo R, Papst CC, Zhang J, Dole WP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aliskiren/hydrochlorothiazide single-pill combination tablets and free combination of aliskiren and hydrochlorothiazide. *Journal of clinical pharmacology*. 2012;52(5):645-55.
39. Triposkiadis F, Pieske B, Butler J, Parissis J, Giamouzis G, Skoularigis J, et al. Global left atrial failure in heart failure. *European journal of heart failure*. 2016;18(11):1307-20.
40. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2016;18(8):891-975.
41. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Revista espanola de cardiologia*. 2016;69(12):1167.

42. Leto L, Testa M, Feola M. Correlation between B-Type Natriuretic Peptide and Functional/Cognitive Parameters in Discharged Congestive Heart Failure Patients. *International journal of endocrinology*. 2015;2015:239136.
43. Triposkiadis FK. Biomarkers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Problems and Opportunities. *Cardiology*. 2017;136(4):228-9.
44. Kim HN, Januzzi JL, Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*. 2011;123(18):2015-9.
45. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, Akhter N, Fonarow GC, Gheorghide M, et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. *The American journal of cardiology*. 2012;110(6):870-6.
46. van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JG, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(14):1498-506.
47. Leto L, Testa M, Feola M. The predictive value of plasma biomarkers in discharged heart failure patients: role of plasma NT-proBNP. *Minerva cardioangiologica*. 2016;64(2):157-64.
48. Salah K, Kok WE, Eurlings LW, Bettencourt P, Pimenta JM, Metra M, et al. Competing Risk of Cardiac Status and Renal Function During Hospitalization for Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart failure*. 2015;3(10):751-61.
49. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clinical chemistry*. 2006;52(8):1528-38.
50. Motiwala SR, Januzzi JL, Jr. The role of natriuretic peptides as biomarkers for guiding the management of chronic heart failure. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2013;93(1):57-67.
51. Chioncel O, Collins SP, Greene SJ, Ambrosy AP, Vaduganathan M, Macarie C, et al. Natriuretic peptide-guided management in heart failure. *Journal of cardiovascular medicine*. 2016;17(8):556-68.

52. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *European heart journal*. 2012;33(20):2551-67.
53. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2016;37(3):267-315.
54. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018;39(2):119-77.
55. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, et al. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2014;129(3):293-303.
56. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkil MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*. 2016;133(20):1916-26.
57. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European heart journal*. 2016;37(42):3232-45.
58. Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y, Takahashi O, Fukui T, Tsugawa Y. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001-2011. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(3):e001445.
59. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *The American journal of medicine*. 2011;124(1):40-7.

60. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *European heart journal*. 2010;31(8):943-57.
61. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
62. Khera S, Kolte D, Gupta T, Subramanian KS, Khanna N, Aronow WS, et al. Temporal Trends and Sex Differences in Revascularization and Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Younger Adults in the United States. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(18):1961-72.
63. White HD, Barbash GI, Modan M, Simes J, Diaz R, Hampton JR, et al. After correcting for worse baseline characteristics, women treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction have the same mortality and morbidity as men except for a higher incidence of hemorrhagic stroke. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Study. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 1):2097-103.
64. Maynard C, Litwin PE, Martin JS, Weaver WD. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction. Results from the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry. *Archives of internal medicine*. 1992;152(5):972-6.
65. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *Jama*. 2012;308(10):998-1006.
66. Gale CP, Allan V, Cattle BA, Hall AS, West RM, Timmis A, et al. Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003-2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart*. 2014;100(7):582-9.
67. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *European heart journal*. 2014;35(29):1957-70.
68. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbaek H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(20):2101-8.

69. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, Akerblom A, Calais F, Eriksson P, et al. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(12):1222-30.
70. Group EUCCS, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *European heart journal*. 2016;37(1):24-34.
71. Kritharides L, Yiannikas J, Brieger D, Allman K. Images in cardiovascular medicine. Coronary uptake of gallium-67 citrate after implantation of sirolimus-eluting stent. *Circulation*. 2004;109(17):2156.
72. Kaul P, Armstrong PW, Sookram S, Leung BK, Brass N, Welsh RC. Temporal trends in patient and treatment delay among men and women presenting with ST-elevation myocardial infarction. *American heart journal*. 2011;161(1):91-7.
73. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, Blomkalns A, Chen AY, Miller C, et al. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *American heart journal*. 2010;160(1):80-7 e3.
74. Kang SH, Suh JW, Yoon CH, Cho MC, Kim YJ, Chae SC, et al. Sex differences in management and mortality of patients with ST-elevation myocardial infarction (from the Korean Acute Myocardial Infarction National Registry). *The American journal of cardiology*. 2012;109(6):787-93.
75. Kyto V, Sipila J, Rautava P. Gender and in-hospital mortality of ST-segment elevation myocardial infarction (from a multihospital nationwide registry study of 31,689 patients). *The American journal of cardiology*. 2015;115(3):303-6.
76. Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, Rasmussen JN, Rasmussen S, Madsen JK, et al. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *European heart journal*. 2010;31(6):684-90.

77. Nguyen JT, Berger AK, Duval S, Luepker RV. Gender disparity in cardiac procedures and medication use for acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2008;155(5):862-8.
78. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal*. 2002;23(23):1809-40.
79. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *European heart journal*. 2002;23(15):1190-201.
80. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mahonen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000;355(9205):688-700.
81. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, Ferrieres J. Incidence, recurrence, and case fatality rates for myocardial infarction in southwestern France, 1985 to 1993. *Heart*. 2000;84(2):171-5.
82. Abrahamsson P, Dellborg M, Rosengren A, Wilhelmsen L. Improved long-term prognosis after myocardial infarction 1984-1991. *European heart journal*. 1998;19(10):1512-7.
83. Santos-Gallego CG, Picatoste B, Badimon JJ. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Current atherosclerosis reports*. 2014;16(4):401.
84. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *The New England journal of medicine*. 1998;338(23):1650-6.
85. Nemetz PN, Roger VL, Ransom JE, Bailey KR, Edwards WD, Leibson CL. Recent trends in the prevalence of coronary disease: a population-based autopsy study of nonnatural deaths. *Archives of internal medicine*. 2008;168(3):264-70.
86. Virmani R et al. Acute coronary events. *Circulation*. 2013;125(This is a comprehensive review of the pathophysiology of ACS):1147-56.

87. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *European heart journal*. 2013;34(10):719-28.
88. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*. 2001;103(7):934-40.
89. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(5):1262-75.
90. Kubo T, Kitaoka H, Yamanaka S, Hirota T, Baba Y, Hayashi K, et al. Significance of high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(14):1252-9.
91. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93(7):1354-63.
92. Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, Nakamura S, Ogawa H, Libby P. Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(7):1309-14.
93. Lee JB, Mintz GS, Lissauskas JB, Biro SG, Pu J, Sum ST, et al. Histopathologic validation of the intravascular ultrasound diagnosis of calcified coronary artery nodules. *The American journal of cardiology*. 2011;108(11):1547-51.
94. Xu Y, Mintz GS, Tam A, McPherson JA, Iniguez A, Fajadet J, et al. Prevalence, distribution, predictors, and outcomes of patients with calcified nodules in native coronary arteries: a 3-vessel intravascular ultrasound analysis from Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree (PROSPECT). *Circulation*. 2012;126(5):537-45.
95. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(19):1748-58.

96. Kramer MC, Rittersma SZ, de Winter RJ, Ladich ER, Fowler DR, Liang YH, et al. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(2):122-32.
97. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation*. 1998;97(21):2110-6.
98. Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(10):1041-51.
99. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(10):940-9.
100. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2002;106(7):804-8.
101. Giesen PL, Rauch U, Bohrmann B, Kling D, Roque M, Fallon JT, et al. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(5):2311-5.
102. Bach RR. Tissue factor encryption. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006;26(3):456-61.
103. Rautou PE, Vion AC, Amabile N, Chironi G, Simon A, Tedgui A, et al. Microparticles, vascular function, and atherothrombosis. *Circulation research*. 2011;109(5):593-606.
104. Leroyer AS, Isobe H, Leseche G, Castier Y, Wassef M, Mallat Z, et al. Cellular origins and thrombogenic activity of microparticles isolated from human atherosclerotic plaques. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(7):772-7.
105. Rautou PE, Leroyer AS, Ramkhelawon B, Devue C, Duflaut D, Vion AC, et al. Microparticles from human atherosclerotic plaques promote endothelial ICAM-1-dependent monocyte adhesion and transendothelial migration. *Circulation research*. 2011;108(3):335-43.
106. Carmeliet P, Mackman N, Moons L, Luther T, Gressens P, Van Vlaenderen I, et al. Role of tissue factor in embryonic blood vessel development. *Nature*. 1996;383(6595):73-5.

107. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, Pollefeyt S, Kieckens L, Gertsenstein M, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*. 1996;380(6573):435-9.
108. Randolph GJ, Luther T, Albrecht S, Magdolen V, Muller WA. Role of tissue factor in adhesion of mononuclear phagocytes to and trafficking through endothelium in vitro. *Blood*. 1998;92(11):4167-77.
109. Cirillo P, Cali G, Golino P, Calabro P, Forte L, De Rosa S, et al. Tissue factor binding of activated factor VII triggers smooth muscle cell proliferation via extracellular signal-regulated kinase activation. *Circulation*. 2004;109(23):2911-6.
110. Cirillo P, Golino P, Calabro P, Cali G, Ragni M, De Rosa S, et al. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. *Cardiovascular research*. 2005;68(1):47-55.
111. Golino P, Ragni M, Cirillo P, Avvedimento VE, Feliciello A, Esposito N, et al. Effects of tissue factor induced by oxygen free radicals on coronary flow during reperfusion. *Nature medicine*. 1996;2(1):35-40.
112. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, Wildi K, Greenslade JH, Twerenbold R, et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(14):1242-9.
113. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2015;4(1):3-5.
114. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama*. 2000;284(7):835-42.
115. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Bmj*. 2006;333(7578):1091.

116. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafriaci A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *Jama*. 1999;281(8):707-13.
117. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(1):64-71.
118. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, et al. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(6):905-15.
119. Tan NS, Goodman SG, Yan RT, Elbarouni B, Budaj A, Fox KA, et al. Comparative prognostic value of T-wave inversion and ST-segment depression on the admission electrocardiogram in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *American heart journal*. 2013;166(2):290-7.
120. Mueller C, Neumann FJ, Perach W, Perruchoud AP, Buettner HJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization. *The American journal of medicine*. 2004;117(3):145-50.
121. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2014;35(34):2303-11.
122. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Archives of internal medicine*. 2012;172(16):1211-8.
123. Mockel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *European heart journal*. 2015;36(6):369-76.
124. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position

statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *European heart journal*. 2012;33(16):2001-6.

125. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PloS one*. 2009;4(11):e7947.

126. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *European heart journal*. 2005;26(9):865-72.

127. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ open*. 2014;4(2):e004425.

128. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P. A clinical appraisal of left atrial function. *European heart journal*. 2001;22(1):22-36.

129. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(8):1425.

130. Sabharwal N, Cemin R, Rajan K, Hickman M, Lahiri A, Senior R. Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2004;94(6):760-3.

131. Triposkiadis F, Trikas A, Pitsavos C, Papadopoulos P, Toutouzas P. Relation of exercise capacity in dilated cardiomyopathy to left atrial size and systolic function. *The American journal of cardiology*. 1992;70(7):825-7.

132. Matsuda Y, Toma Y, Matsuzaki M, Moritani K, Satoh A, Shiomi K, et al. Change of left atrial systolic pressure waveform in relation to left ventricular end-diastolic pressure. *Circulation*. 1990;82(5):1659-67.

133. Brennan EG, O'Hare NJ, Walsh MJ. Correlation of end-diastolic pressure and myocardial elasticity with the transit time of the left atrial pressure wave (A-Ar interval). *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 1997;10(4):293-9.

134. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *The American journal of cardiology*. 1976;37(1):7-11.
135. Ren JF, Kotler MN, DePace NL, Mintz GS, Kimbiris D, Kalman P, et al. Two-dimensional echocardiographic determination of left atrial emptying volume: a noninvasive index in quantifying the degree of nonrheumatic mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1983;2(4):729-36.
136. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Douglas PS. Atrial ejection force: a noninvasive assessment of atrial systolic function. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(1):221-5.
137. Triposkiadis F, Tentolouris K, Androulakis A, Trikas A, Toutouzas K, Kyriakidis M, et al. Left atrial mechanical function in the healthy elderly: new insights from a combined assessment of changes in atrial volume and transmitral flow velocity. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 1995;8(6):801-9.
138. Stefanadis C, Dernellis J, Lambrou S, Toutouzas P. Left atrial energy in normal subjects, in patients with symptomatic mitral stenosis, and in patients with advanced heart failure. *The American journal of cardiology*. 1998;82(10):1220-3.
139. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2001;345(14):1014-21.
140. Tapanainen JM, Lindgren KS, Makikallio TH, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Huikuri HV. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(5):757-63.
141. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88(1):82-91.
142. Uusimaa P, Ruskoaho H, Vuolteenaho O, Niemela M, Lumme J, Ikaheimo M, et al. Plasma vasoactive peptides after acute myocardial infarction in relation to left ventricular dysfunction. *International journal of cardiology*. 1999;69(1):5-14.

143. Chrysohoou C, Georgiopoulos G, Kosyfa H, Kotsopoulou Haritou I, Kouvari M, Filippou A, et al. Brain Natriuretic Peptide mediates the prognostic role of renal function toward 10-year cardiovascular mortality in patients with Acute Coronary Syndrome: the HHF study (2006-2016). *Hellenic J Cardiol*. 2018;59(2):110-8.
144. Bistola V, Polyzogopoulou E, Parissis J. Natriuretic peptides in acute coronary syndromes: A new role to predict recurrent ischemic event-related mortality? *Hellenic J Cardiol*. 2018;59(2):119-21.
145. Ariyarajah V, Kranis M, Apiyasawat S, Spodick DH. Association of myocardial ischemia and coronary angiographic lesions with increased left atrial dimension during exercise tolerance tests among patients without known coronary heart disease. *The American journal of cardiology*. 2007;99(9):1187-92.
146. Laukkanen JA, Kurl S, Eranen J, Huttunen M, Salonen JT. Left atrium size and the risk of cardiovascular death in middle-aged men. *Archives of internal medicine*. 2005;165(15):1788-93.
147. Truong QA, Bamberg F, Mahabadi AA, Toepker M, Lee H, Rogers IS, et al. Left atrial volume and index by multi-detector computed tomography: comprehensive analysis from predictors of enlargement to predictive value for acute coronary syndrome (ROMICAT study). *International journal of cardiology*. 2011;146(2):171-6.
148. Facchini E, Degiovanni A, Marino PN. Left atrium function in patients with coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(5):423-9.
149. Jing Z, Jianchang C, Weiting X, Lan G, Shaikh F, Yanni W. Comparison of left atrial function in healthy individuals versus patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiovasc J Afr*. 2013;24(5):154-60.
150. Kuhl JT, Moller JE, Kristensen TS, Kelbaek H, Kofoed KF. Left atrial function and mortality in patients with NSTEMI an MDCT study. *JACC Cardiovascular imaging*. 2011;4(10):1080-7.
151. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107(17):2207-12.

152. Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E, Kuperstein R, Sagie A, Hod H, et al. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(2):327-34.
153. Gunasekaran R, Maskon O, Hassan HH, Safian N, Sakthiswary R. Left atrial volume index is an independent predictor of major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome. *Can J Cardiol*. 2012;28(5):561-6.
154. Cho JH, Kim SH, Kim C, Park JY, Choi S, Yun MH, et al. Prognostic value of left atrium remodeling after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation acute myocardial infarction. *J Korean Med Sci*. 2012;27(3):236-42.
155. Secundo Junior JA, Santos MA, Faro GB, Soares CB, Silva AM, Secundo PF, et al. Left atrial volume index and prediction of events in acute coronary syndrome: Solar Registry. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(4):282-91.
156. Liu YT, Li RJ, Fang F, Zhang Q, Yan BP, Lam YY, et al. Left atrial function assessed by tissue doppler imaging as a new predictor of cardiac events after non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Echocardiography*. 2012;29(7):785-92.
157. Lonborg JT, Engstrom T, Moller JE, Ahtarovski KA, Kelbaek H, Holmvang L, et al. Left atrial volume and function in patients following ST elevation myocardial infarction and the association with clinical outcome: a cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(2):118-27.
158. Pinar M, Gulel O, Kucuksu Z, Meric M, Sahin M, Yilmaz O. Evaluation of biatrial size and functions by different echocardiographic parameters in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(8):1725-32.
159. Ersboll M, Andersen MJ, Valeur N, Mogensen UM, Waziri H, Moller JE, et al. The prognostic value of left atrial peak reservoir strain in acute myocardial infarction is dependent on left ventricular longitudinal function and left atrial size. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):26-33.
160. Gupta S, Matulevicius SA, Ayers CR, Berry JD, Patel PC, Markham DW, et al. Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. *European heart journal*. 2013;34(4):278-85.



Contents lists available at ScienceDirect

Hellenic Journal of Cardiology

journal homepage: <http://www.journals.elsevier.com/hellenic-journal-of-cardiology/>

Correspondence

Left atrial systolic function in acute coronary syndromes

Keywords:

Left atrium
Acute coronary syndrome
Left atrial ejection force
Systolic function

The left atrium (LA) functions as:¹ a) a *reservoir* for pulmonary venous return, b) a *conduit* for direct flow from pulmonary veins to the left ventricle (LV), and c) a *systolic (booster) pump* that augments late diastolic ventricular filling. In normal hearts about 70% of ventricular filling corresponds to the rapid early filling phase. The latter is followed by the phase of diastasis. The final 25% of filling during ventricular diastole results from atrial contraction. The LA booster pump function is augmented in situations with LV diastolic dysfunction.² Less is known regarding LA systolic function in patients with acute coronary syndromes (ACS).³

From January to June 2017, we evaluated 96 patients presenting with ACS (30 patients with unstable angina, 26 with non-ST elevation myocardial infarction [MI] and 40 with ST elevation MI). The control group (n = 28) included adults with normal LV function hospitalized for the exclusion of coronary artery disease (CAD). Patients with atrial fibrillation (AF), moderate/severe mitral valve regurgitation, and atrioventricular conduction abnormalities were

excluded. All patients provided informed consent and the study conforms to the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

An echocardiographic-doppler examination (Vivid I, General Electric Healthcare, Chicago, IL, USA) was performed within 1 hour after admission in accordance with current recommendations.⁴ LA volumes were determined (biplane area-length method) at mitral valve opening and closure. LA volume at onset of LA systole was measured at the beginning of the electrocardiographic P wave. LA systolic function was assessed with the LA ejection force (LAEF) corrected for body surface area.⁵

Data are expressed as mean ± standard deviation (continuous variables) or percentages (categorical variables). The Chi-square statistic and ANOVA for independent samples were used for comparisons of categorical and continuous variables respectively. A p value < 0.05 was considered statistically significant. The statistical analysis was performed with SPSS (IBM-SPSS-Statistics, Version 23.0., Armonk, NY).

Demographic and clinical characteristics were similar between groups (Table 1). BNP and troponin were higher, whereas the LV ejection fraction (LVEF) was lower in ACS patients than controls. Although LA volumes were similar in the four study groups, LAEF was lower in ACS patients than controls and the difference reached statistical significance in STEMI patients (Fig. 1).

Although data on outcomes are missing, our work highlights the detrimental effects of ACS and especially STEMI on LA systolic function which are not tracked by changes in LA volumes. Previous reports demonstrated reduced LA systolic strain parameters even in the presence of normal-sized LA in CAD patients.⁶

Table 1
Characteristics, laboratory and echocardiographic parameters of the study population

	Unstable Angina	Non- STEMI	STEMI	Control group
Age (years)	61 ± 10	60 ± 12	59 ± 13	58 ± 13
Height (cm)	171 ± 9	170 ± 8	172 ± 8	169 ± 8
Weight (Kg)	84 ± 15	81 ± 12	83 ± 12	81 ± 20
Heart rate (beats/min)	70 ± 10	69 ± 10	74 ± 13	68 ± 9
Systolic Arterial Pressure (mmHg)	142 ± 19	138 ± 30	132 ± 19	129 ± 21 (vs 1)
Diastolic Arterial Pressure (mmHg)	78 ± 13	77 ± 14	75 ± 13	76 ± 7
BNP (ng/L)	31 ± 47 (vs 3)	135 ± 301	249 ± 330 (vs 1,4)	15 ± 13
Troponin (µg/L)	0.1 ± 0.1 (vs 2,3)	4.8 ± 5.4 (vs all)	13.1 ± 10.5 (vs all)	0.1 ± 0
Urea (mg/dl)	42 ± 16	40 ± 12	38 ± 13	37 ± 11
Creatinine (mg/dl)	1.07 ± 0.28	0.99 ± 0.18	1.00 ± 0.19	0.95 ± 0.20
Left ventricular ejection fraction (%)	58 ± 6 (vs 2,3)	49 ± 9 (vs all)	45 ± 10 (vs all)	60 ± 7
LA maximal volume (cm ³)	54 ± 16	60 ± 21	57 ± 14	58 ± 17
LA volume at onset of atrial systole (cm ³)	41 ± 15	46 ± 18	42 ± 14	44 ± 16
LA minimal volume (cm ³)	25 ± 10	31 ± 15	28 ± 12	27 ± 9
LA ejection Force (kdynes/m ²)	2.9 ± 1.6	3.5 ± 2.9	2.4 ± 1.4 (vs 4)	4.1 ± 5.1

STEMI: ST segment elevation myocardial infarction; BNP: Brain Natriuretic Peptide, LA: left atrial.

Peer review under responsibility of Hellenic Society of Cardiology.

<https://doi.org/10.1016/j.hjc.2019.10.005>

1109-9666/© 2019 Hellenic Society of Cardiology. Publishing services by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

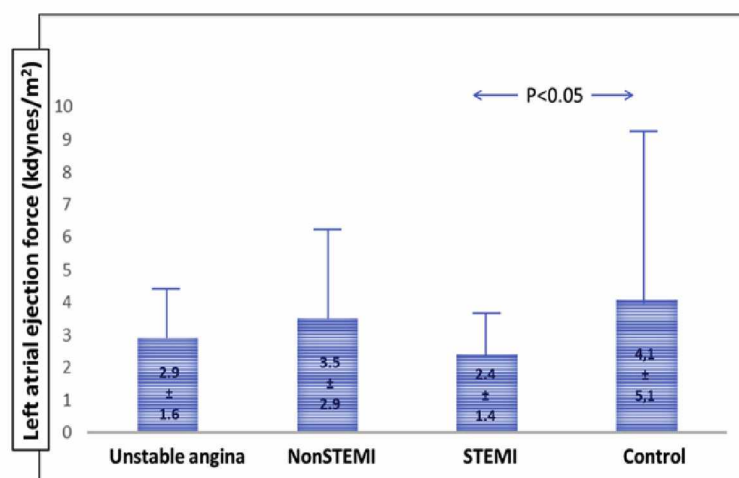


Fig. 1. Patients with acute coronary syndromes (ACS) exhibit lower left atrial ejection force (LAEF) than controls, and the difference was statistically significant in patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI) ($p < 0.05$).

In the presence of a normal LV, atrial failure has little effect on cardiac output and right heart pressures because of compensatory conduit function, but when early LV dysfunction coexists, changes in reservoir and conduit functions are insufficient to compensate for an atrial contraction impairment.^{7,8} Thus, depressed LA systolic function in ACS in the presence of LV dysfunction may contribute to the development of acute heart failure⁹ and it may be linked with the high incidence of new-onset AF due to atrial ischemia, increased atrial stretch, inflammation, sympathetic overactivity, and hormone activation.^{10,11}

In conclusion, LA systolic dysfunction may be present in patients with ACS and especially STEMI potentially leading to complications. Therefore, a detailed assessment of LA systolic function may improve the risk stratification and management of ACS patients.

Declaration of interest

None.

References

- Karayannis G, Kitsios G, Kotidis H, Triposkiadis F. Left atrial remodelling contributes to the progression of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction to chronic symptomatic heart failure. *Heart Fail Rev.* 2008;13:91–98.
- Triposkiadis F, Pieske B, Butler J, et al. Global left atrial failure in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1307–1320.
- Pinar M, Gulel O, Kucuksu Z, Meric M, Sahin M, Yilmaz O. Evaluation of biatrial size and functions by different echocardiographic parameters in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29:1725–1732.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:233–270.
- Triposkiadis F, Harbas C, Sitafidis G, Skoularigis J, Demopoulos V, Kelepeshis G. Echocardiographic assessment of left atrial ejection force and kinetic energy in chronic heart failure. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2008;24:15–22.
- Liu YY, Xie MX, Xu JF, et al. Evaluation of left atrial function in patients with coronary artery disease by two-dimensional strain and strain rate imaging. *Echocardiography.* 2011;28:1095–1103.
- Hoit BD, Gabel M. Influence of left ventricular dysfunction on the role of atrial contraction: an echocardiographic-hemodynamic study in dogs. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1713–1719.
- Zegkos T, Efthimiadis GK, Parcharidou DG, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: A turning point towards increased morbidity and mortality. *Hellenic J Cardiol.* 2017;58:331–339.
- Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109:494–499.
- Wang J, Yang YM, Zhu J. Mechanisms of new-onset atrial fibrillation complicating acute coronary syndrome. *Herz.* 2015;40(Suppl 1):18–26.
- Motloch LJ, Reda S, Larbig R, et al. Characteristics of coronary artery disease among patients with atrial fibrillation compared to patients with sinus rhythm. *Hellenic J Cardiol.* 2017;58:204–212.

Dimitrios Economou, Andrew Xanthopoulos, Michail Papamichalis, Aikaterini Chamaidi, Apostolos Dimos, Dimitrios Tavoularis, John Skoularigis, Filippos Triposkiadis*
Department of Cardiology, University General Hospital of Larissa, Larissa, Greece

* Corresponding author. Department of Cardiology, Larissa University Hospital, PO Box 1425, 411 10 Larissa, Greece. Tel: +2413502821, 23; Fax: +2413501281.
E-mail address: ftriposkiadis@gmail.com (F. Triposkiadis).

16 July 2019
Available online xxx

