

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Π.Ε. ΒΑΡΔΑΣ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ ΚΑΙ  
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΟΞΕΙΑ  
ΦΑΣΗ ΤΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΜΕ Tc-99m  
SESTAMIBI GATED SPECT ΚΑΙ ΜΕ ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ  
ΔΟΒΟΥΤΑΜΙΝΗΣ.**

**ΝΙΚΟΛΑΟΣ Ε. ΜΕΖΙΛΗΣ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2003**

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΒΑΡΔΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ
2. ΑΣΤΕΡΙΟΣ ΚΑΤΣΑΜΟΥΡΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
3. ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΡΚΑΒΙΤΣΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

## **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΒΑΡΔΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ
2. ΑΣΤΕΡΙΟΣ ΚΑΤΣΑΜΟΥΡΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
3. ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΡΚΑΒΙΤΣΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
4. ΓΕΩΡΓΟΥΛΙΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
5. ΣΑΜΩΝΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
6. ΠΑΡΘΕΝΑΚΗΣ ΦΡΑΓΚΙΣΚΟΣ, ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ
7. ΜΑΝΙΟΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ, ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η αξιολόγηση της μυοκαρδιακής βιωσιμότητας αποτελεί αντικείμενο εντατικής μελέτης κατά την τελευταία δεκαετία τόσο σε επίπεδο βασικής έρευνας, όσο και σε κλινικό επίπεδο χρησιμοποιώντας σειρά τεχνικών όπως το PET (positron emission tomography), το MRI (magnetic resonance imaging), το SPECT (single photon emission computed tomography) καθώς και την δυναμική ηχοκαρδιογραφία δοβουταμίνης (dobutamine stress echo). Η έννοια της μυοκαρδιακής βιωσιμότητας αποκτά κυρίως ενδιαφέρον σε καταστάσεις δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας. Τέτοιες καταστάσεις είναι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και η χρόνια στεφανιαία νόσος με συνοδό δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, γνωστή και ως ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια. Σε παρουσία τέτοιων καταστάσεων, η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία είναι αρκετές φορές αναστρέψιμη, ιδιαίτερα μετά από επέμβαση επαναιμάτωσης.

Αν και το φαινόμενο της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας μετά από παρατεταμένες περιόδους ισχαιμίας πρωτοπεριγράφηκε στα μέσα της δεκαετίας του '70 σε πειραματικές μελέτες σε σκύλους, χρειάστηκε να περάσουν αρκετά χρόνια μέχρι να του δοθεί η δέουσα προσοχή από την κλινική καρδιολογία. Ο λόγος γίνεται εύκολα αντιληπτός εάν αναλογιστεί κανείς ότι οι δυνατότητες μυοκαρδιακής επαναιμάτωσης, φαρμακευτικής ή επεμβατικής, ήταν πολύ περιορισμένες κατά την προ-θρομβολυτική περίοδο. Αρκετές μελέτες, όμως, οι οποίες δημοσιεύτηκαν κατά την προηγούμενη δεκαετία, κατέδειξαν ότι η συσταλτικότητα δυσλειτουργούντων μυοκαρδιακών τμημάτων με μειωμένη ή απύουσα αιματική ροή είναι δυνατόν να βελτιωθεί μετά από αποκατάσταση της ροής.

Η αναγνώριση ότι μυοκαρδιακή δυσλειτουργία δεν σημαίνει απαραίτητα μόνιμη κυτταρική βλάβη είναι μείζονος κλινικής σημασίας, ειδικότερα μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε απουσία οποιασδήποτε φαρμακευτικής ή επεμβατικής επαναιμάτωσης και απουσία παράπλευρης κυκλοφορίας, η νέκρωση είναι διατοιχωματική. Πολύ συχνά όμως,

λόγω έγκαιρης επαναιμάτωσης ή λόγω παρουσίας παράπλευρης κυκλοφορίας, η νέκρωση είναι μη διατοιχωματική. Σε αυτή την περίπτωση, το μυοκάρδιο της αριστεράς κοιλίας χαρακτηρίζεται από τρεις διαφορετικές περιοχές:

A) μία περιοχή με νεκρωμένο ιστό,

B) μία φυσιολογική περιοχή, και

Γ) μία τρίτη περιοχή με δυσλειτουργούν αλλά βιώσιμο μυοκάρδιο χωρίς ομοιογενή παθολογοανατομικά και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά, τα οποία αναλύονται εκτενώς στα επόμενα κεφάλαια.

Η συνήθης κατάσταση είναι η παρουσία νεκρωτικής περιοχής με συνύπαρξη κατάπληκτου μυοκαρδίου (stunning). Μερικές φορές όμως (και αυτό εξαρτάται κυρίως από την σοβαρότητα της στένωσης της υπεύθυνης στεφανιαίας αρτηρίας) συνυπάρχει νέκρωση με χειμαζόμενο μυοκάρδιο (hibernation). Η μελέτη της αιμάτωσης και της λειτουργικότητας και η ταυτοποίηση των περιοχών αυτών συνεισφέρει στην πρόγνωση των ασθενών, διότι στην πρώτη περίπτωση η βελτίωση πιθανόν να επέλθει τυχαία με την πάροδο του χρόνου, ενώ στη δεύτερη περίπτωση η συνολική λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας βελτιώνεται μόνο με επαναιμάτωση. Και είναι γνωστό από πολλές μελέτες ότι η λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας μετά από διατοιχωματικό οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Για να γίνει εφικτή η διαστρωμάτωση κινδύνου (risk stratification) των ασθενών κατά την πρόιμη μετεμφραγματική περίοδο, είναι απαραίτητος ο διαχωρισμός μεταξύ κατάπληκτου και χειμαζόμενου μυοκαρδίου. Επειδή η κύρια διαφορά μεταξύ stunning και hibernation βρίσκεται στην αιματική ροή η οποία είναι φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική στην πρώτη περίπτωση και μειωμένη στην δεύτερη, είναι φανερό ότι η διαφοροδιάγνωση μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων είναι εφικτή μόνο με ταυτόχρονη μέτρηση της μυοκαρδιακής συσταλτικότητας και της στεφανιαίας ροής. Η κύρια δυσκολία για ένα τέτοιο εγχείρημα βρίσκεται στις ακριβείς μετρήσεις της στεφανιαίας ροής σε

ανθρώπους, οι οποίες είναι τεχνικά δύσκολες, όχι εύκολα αναπαραγώγιμες και με ευρύ φάσμα φυσιολογικών τιμών. Στην παρούσα μελέτη, ως έμμεσος δείκτης της στεφανιαίας ροής χρησιμοποιήθηκε ένα σχετικά νέο ραδιοϊσότοπο, το τεχνητό (Tc-99m sestamibi), για λόγους οι οποίοι αναλύονται εκτενέστερα στα επόμενα κεφάλαια. Σκοπός λοιπόν της παρούσας εργασίας είναι η συγκριτική αξιολόγηση μιας σειράς από μεθόδους όπως το σπινθηρογράφημα με τεχνητό (Tc-99 sestamibi gated spect), η υπερηχογραφική δοκιμασία δοβουταμίνης (dobutamine stress echo) και η ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή κατά την διάρκεια των δύο αυτών μεθόδων στην κατάδειξη του βιώσιμου ιστού καθώς και η προγνωστική αξία τους όσον αφορά στην βελτίωση της λειτουργικότητας μετά από επαναιμάτωση του μυοκαρδίου.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

### ΚΑΤΑΠΛΗΚΤΟ (STUNNED) ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ

#### **Μυοκαρδιακή καταπληξία ( myocardial stunning): μηχανισμοί**

Η έννοια της μυοκαρδιακής καταπληξίας πρωτοπεριγράφηκε από τον Heyndrickx και συν.(1) το 1975 ως παρατεταμένη μετα-ισχαιμική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας. Σε πειραματικά μοντέλα, κατάπληκτο μυοκάρδιο παρατηρείται μετά από μικρής διάρκειας απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας. Αυτό το μοντέλο εύκολα αναπαράγεται σε ασθενείς κατά την διάρκεια αγγειοπλαστικής όπου η στεφανιαία αρτηρία αποφράσσεται με διάταση καθετήρα-μπαλονιού και απότομα επαναιματώνεται μετά την άρση του κωλύματος. Πειραματικές μελέτες(2-5) έχουν δείξει ότι όταν η περίοδος ισχαιμίας είναι 1-2 λεπτά, η ανάκαμψη της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου είναι ταχεία και δύσκολα κλινικά ανιχνεύσιμη. Τέτοιες καταστάσεις με μικρή περίοδο ισχαιμίας αποτελούν εκτός από την αγγειοπλαστική, η ασταθής και σταθερή στηθάγχη και η στηθάγχη Prinzmetal. Τα στοιχεία λοιπόν που καθορίζουν το κατάπληκτο μυοκάρδιο είναι:

1. Βραχείες περίοδοι μείωσης ή πλήρης απουσία της στεφανιαίας ροής.
2. Επανεμφάνιση της ροής.
3. Επακόλουθη δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας περιορισμένης διάρκειας.

Η παθογένεια της μυοκαρδιακής καταπληξίας δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί. Ο λόγος είναι ότι η διαφοροδιάγνωση μεταξύ κατάπληκτου και χειμαζόμενου μυοκαρδίου γίνεται με βάση την στεφανιαία ροή σε καταστάσεις ηρεμίας. Ωστόσο, στις έως τώρα μελέτες,(6-10) η στεφανιαία ροή παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις. Σε πρόσφατη εργασία, οι Sherman και συν.(11) κατέδειξαν ότι προοδευτικά αναστρέψιμες μειώσεις της περιοχικής συστολικής λειτουργικότητας και της κατανάλωσης O<sub>2</sub> οι οποίες παραδοσιακά είναι ταυτόσημες με την έννοια του χειμαζόμενου μυοκαρδίου, μπορούν να αναπαραχθούν οξέως σε σκύλους με επαναλαμβανόμενες σύντομες περιόδους απόφραξης της στεφανιαίας ροής. Το εύρημα αυτό

έρχεται να ενισχύσει θεωρίες σύμφωνα με τις οποίες η χειμερία νάρκη του μυοκαρδίου μπορεί εν μέρει να οφείλεται σε επαναλαμβανόμενες περιόδους καταπληξίας. Παρόλη όμως την πολυπλοκότητα των φαινομένων, δύο φαίνεται να είναι οι κύριοι μηχανισμοί γένεσης της μυοκαρδιακής καταπληξίας:

α) η δημιουργία ελευθέρων ριζών οξυγόνου (oxygen-derived free radicals) με συνέπεια την εμφάνιση οξειδωτικού stress και

β) διαταραχές της ομοιοστασίας του ασβεστίου που έχουν σαν αποτέλεσμα την παροδική υπερφόρτωση του μυοκυττάρου με ασβέστιο, με επακόλουθη μείωση της ευαισθησίας του στο ασβέστιο.

### **Κατάπληκτο μυοκάρδιο σε ασταθή στηθάγχη**

Η ασταθής στηθάγχη και η στηθάγχη ηρεμίας οφείλεται σε μείωση της στεφανιαίας ροής η οποία αποκαθίσταται μέσα σε διάστημα συνήθως λίγων λεπτών. Θεωρητικά, θα μπορούσε να αποτελεί το τέλειο ανθρώπινο μοντέλο προσωμοίωσης με το κλασικό μοντέλο της καταπληξίας σε σκύλους. Όμως αναλύοντας τα παθοφυσιολογικά φαινόμενα της ασταθούς στηθάγχης, προκύπτουν δυσκολίες στην μελέτη των μηχανισμών εμφάνισής της, λόγω της ετερογένειας του συνδρόμου. Η κυριότερη δυσκολία έγκειται στο γεγονός ότι η στεφανιαία ροή μπορεί να είναι από μειωμένη έως απύουσα και σε πολλές περιπτώσεις η στηθάγχη εμφανίζεται λόγω αύξησης των αναγκών σε οξυγόνο παρά σε μειωμένη παροχή αίματος. Έτσι η σοβαρότητα της παροδικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας στην ασταθή στηθάγχη μπορεί να παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις παρόμοιες με την σοβαρότητα της διαταραχής της αιματικής ροής. Ένας επιπλέον παράγοντας ο οποίος περιπλέκει τα πράγματα είναι η ύπαρξη περιόδων σιωπηρής ισχαιμίας (silent ischaemia) η οποία μπορεί να εμφανιστεί μετά από ένα επεισόδιο στηθάγχης είτε μεταξύ δύο επεισοδίων, και να συμβάλλει επίσης σε νέα μυοκαρδιακή δυσλειτουργία ή σε παράταση της ήδη υπάρχουσας. Όπως έδειξαν πολλές μελέτες,(12-14) περιοχικές διαταραχές της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας έχουν



παρατηρηθεί μετά από στηθαγικά επεισόδια σε σχεδόν όλες τις περιπτώσεις. Τεκμηριώνεται έτσι η άποψη ότι η ασταθής στηθάγχη σχετίζεται με περιοχικές διαταραχές κινητικότητας οι οποίες επιμένουν και κατά την διάρκεια των ελεύθερων πόνου περιόδων και αποκαθίστανται με φαρμακευτική αγωγή ή επαναιμάτωση. Όσον αφορά στην αιτιολογία της δυσλειτουργίας, έχουν διατυπωθεί οι παρακάτω μηχανισμοί:

1. Οτι σχετίζονται με προηγούμενα επεισόδια ισχαιμίας (καταπληξία)
2. Οτι είναι η συνέπεια παρατεταμένων περιόδων μειωμένης ροής και προσαρμογής της λειτουργικότητας σε αυτή τη μείωση της ροής (χειμαζόμενο μυοκάρδιο)
3. Οτι είναι το αποτέλεσμα βραχέων περιόδων ασυμπτωματικής ισχαιμίας η οποία εκδηλώνεται ταυτόχρονα με τον έλεγχο της λειτουργικότητας (σιωπηρή ισχαιμία).

Η διαφοροδιάγνωση μεταξύ των τριών αυτών καταστάσεων απαιτεί ταυτόχρονη εκτίμηση της περιοχικής αιματικής ροής και λειτουργικότητας.

Πολύ καλό μοντέλο παροδικής ισχαιμίας αποτελεί και η αγγειοπλαστική. Πολλές μελέτες ασχολήθηκαν με την εμφάνιση διαταραχών κινητικότητας κατά την διάρκεια αγγειοπλαστικής.(15-17) Ιδιαίτερα ασθενείς με στενώσεις του πρόσθιου κατιόντα κλάδου εμφανίζουν βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας μετά από αποκατάσταση της ροής λόγω της σημαντικής μάζας του μυοκαρδίου η οποία αρδεύεται από το αγγείο.(18-20) Επιπλέον, ο Renkin και ο de Zwaan(21,22) κατέδειξαν ότι η αποκατάσταση της δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου σχετίζεται με θετικοποίηση των αρνητικών κυμάτων T και υποστηρίζουν ότι η παραμονή αρνητικών επαγμάτων T διαφοροποιεί ομάδα ασθενών με ασταθή στηθάγχη στους οποίους οι διαταραχές κινητικότητας είναι αναστρέψιμες.

## **Κατάπληκτο μυοκάρδιο μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη**

Η πρώτη υπόθεση σχηματίστηκε από παρατηρήσεις και μελέτες κατά την διάρκεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με την χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας.(23-30) Η μελέτη της μυοκαρδιακής καταπληξίας κατά την διάρκεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης προσφέρει πολλές δυνατότητες συγκριτικά με άλλες κλινικές καταστάσεις και αυτό γιατί η διάρκεια της ισχαιμίας είναι απόλυτα ελεγχόμενη, η μείωση της στεφανιαίας ροής είναι συγκρίσιμη μεταξύ των ασθενών και η άρση της ισχαιμίας μετά την επέμβαση είναι δεδομένη. Επίσης είναι δυνατόν να μετρηθεί με ακρίβεια η λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας πριν και μετά την επέμβαση καθώς και να πραγματοποιηθούν οι απαραίτητες μεταβολικές μετρήσεις.

Από τις πρωτοπόρες στο θέμα αυτό είναι η εργασία του Ferreira και συν.(31) ο οποίος έδειξε με την βοήθεια διεγχειρητικής βιοψίας 10 λεπτά μετά την επαναιμάτωση, ότι υπάρχει μείωση της αντιοξειδωτικής άμυνας του μυοκαρδίου πιθανώς σαν αποτέλεσμα επίδρασης του οξειδωτικού stress. Παρατηρήθηκε επίσης μετά την επαναιμάτωση απελευθέρωση παραγώνων υπεροξειδωσης των λιπιδίων στο στεφανιαίο κόλπο καθώς και μυοκαρδιακή συγκέντρωση α-τοκοφερόλης σαν αποτέλεσμα κατανάλωσης αντιοξειδωτικών της κυτταρικής μεμβράνης.(32) Σημαντικό ρόλο στον προαναφερθέντα μηχανισμό φαίνεται να παίζει η οξειδωμένη γλουταθειόνη (GSSG). Αποτελέσματα μελετών,(33-36) συγκλίνουν στο ότι υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ της ποσότητας απελευθερωμένης GSSG στον στεφανιαίο κόλπο και της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας καθώς και ότι η ποσότητα της απελευθερωμένης GSSG συσχετίζεται άμεσα με την χρονική διάρκεια της μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

Σε αρκετές περιπτώσεις, η μείωση της συστολικής λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη αποτελεί σημαντικό κλινικό πρόβλημα ιδιαίτερα όταν αυτή γίνεται με χρήση αντλίας εξωσωματικής κυκλοφορίας λόγω της πλημμελούς καρδιοπροστασίας. Η μηχανική δυσλειτουργία συνήθως διαρκεί 24-48 ώρες και

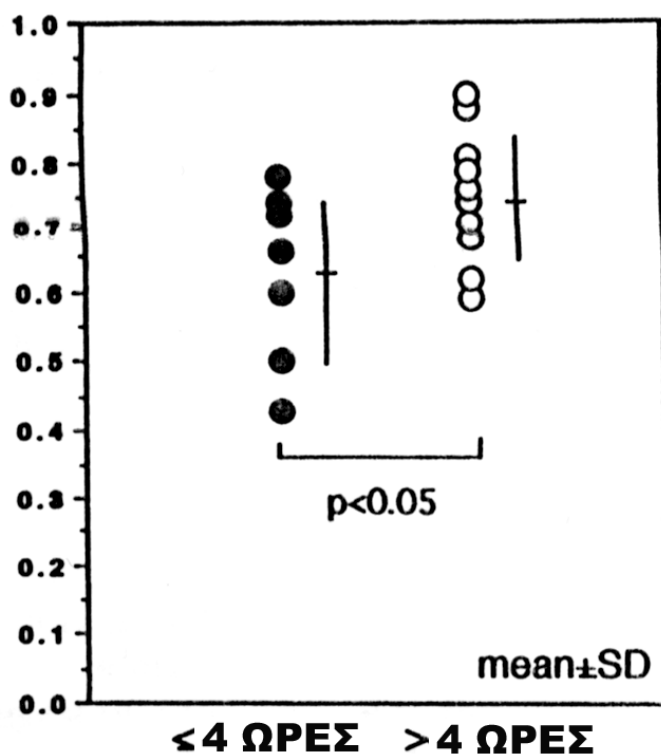
με βάση τις ως τώρα βιβλιογραφικές αναφορές, αποδίδεται σε καταπληξία του μυοκαρδίου. Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου, και ιδιαίτερα σε εκείνους με καλή λειτουργικότητα πριν από την εγχείρηση, το φαινόμενο αντιμετωπίζεται χωρίς σημαντικές κλινικές επιπτώσεις. Ωστόσο, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, η παρατεταμένη δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, είναι δυνατόν να επηρεάσει την μετεγχειρητική θνητότητα και θνησιμότητα.

### **Κατάπληκτο μυοκάρδιο μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου**

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι αποτέλεσμα οξείας απόφραξης των στεφανιαίων αγγείων. Αρκετά συχνά, η νέκρωση είναι μη διατοιχωματική λόγω επιτυχούς πρώιμης επαναιμάτωσης με χορήγηση θρομβόλυσης. Η παραμονή βιώσιμου ιστού μετεμφραγματικά σε ανθρώπους παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με τα ευρήματα σε πειραματικά μοντέλα με σκύλους,(37,38) στα οποία καταδεικνύεται ότι μετά από παρατεταμένη περίδεση στεφανιαίας αρτηρίας για 2 ώρες, η υποεπικαρδιακή στοιβάδα εμφανίζει βραδεία αποκατάσταση της συστολικής λειτουργικότητας μετά την άρση της απόφραξης. Η παροχή αίματος έχει επανέλθει σε φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα, ώστε να υπάρχει αναντιστοιχία στεφανιαίας ροής και λειτουργικότητας (flow-function mismatch). Παρόμοια αναντιστοιχία υπάρχει μεταξύ κατανάλωσης οξυγόνου (myocardial O<sub>2</sub> consumption) και συσταλτικότητας. Για να μετρηθούν και να ποσοτικοποιηθούν με ακρίβεια οι μεταβολές της λειτουργικότητας μετά από επαναιμάτωση, είναι απαραίτητη η χρήση τμηματικών δεικτών συσταλτικότητας. Όπως έδειξε ο Anderson και συν.,(39) η τμηματική συσταλτικότητα στην περιεμφραγματική περιοχή μετά από θρομβόλυση, βαθμιαία βελτιώνεται μέχρι τη 10η μέρα. Σε μία παρόμοια μελέτη οι Stack και συν.(40) αναφέρουν ότι ενώ η τμηματική λειτουργικότητα βελτιώνεται μετά από θρομβόλυση, φτάνοντας την μέγιστη τιμή στη 16η ημέρα, αυτή η βελτίωση δεν συνοδεύεται από αντίστοιχη αύξηση του κλάσματος εξώθησης. Το παράδοξο αυτό οφείλεται κατά τους ερευνητές στο ότι κατά το διάστημα αυτό επέρχεται βαθμιαία μείωση της υπερκινησίας των υπολοίπων φυσιολογικών τμημάτων η οποία αντισταθμίζει το όφελος από

την αποκατάσταση του κατάπληκτου μυοκαρδίου. Ακριβείς λοιπόν μετρήσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν με την χρήση του μοντέλου των 16 μυοκαρδιακών τμημάτων το οποίο έχει προταθεί από την Αμερικανική Εταιρεία Ηχοκαρδιογραφίας (American Society of Echocardiography), μοντέλο το οποίο χρησιμοποιήθηκε και στην παρούσα μελέτη. Αν και η χρήση του μοντέλου αυτού συνεισφέρει στην ακριβή εκτίμηση της αποκατάστασης του κατάπληκτου μυοκαρδίου, αρκετά σημεία παραμένουν έως σήμερα αδιευκρίνιστα. Το κυριότερο αφορά στο χρόνο αποκατάστασης του κατάπληκτου μυοκαρδίου, ένα θέμα για το οποίο οι μέχρι τώρα βιβλιογραφικές αναφορές είναι αντικρουόμενες. Εκεί που οι περισσότεροι μελετητές συμφωνούν, είναι στο γεγονός ότι δεν υπάρχει άμεση βελτίωση της τμηματικής συσταλτικότητας μετά από επαναιμάτωση.(41-47) Σε μια μελέτη του 1989 ο Schmidt και συν.(48) έδειξε ότι υπάρχει μέτρια βελτίωση κατά τις 3 πρώτες ημέρες με περαιτέρω βελτίωση μέχρι και 6 μήνες μετά το επεισόδιο. Αντίθετα, ο Zaret και συν.(49) στην μελέτη τους υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει βελτίωση κατά το διάστημα της νοσηλείας του ασθενούς, δηλαδή στις πρώτες 9 ημέρες αλλά ούτε και κατά το διάστημα παρακολούθησης το οποίο ήταν 6 εβδομάδες. Η συγκεκριμένη μελέτη έγινε με χρήση ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας και το αποτέλεσμα είναι ανεξάρτητο του πρωτοκόλλου θεραπείας (επεμβατική ή συντηρητική αγωγή). Το γεγονός ότι στην πρώτη περίπτωση έχουμε κυρίως χειμαζόμενο μυοκάρδιο (hibernation) ενώ στην δεύτερη κατάπληκτο (stunning), κάνει το αποτέλεσμα της μελέτης δυσνόητο. Σ' αυτές τις μελέτες έρχονται να προστεθούν σειρά άλλων ερευνών,(50,51) σύμφωνα με τις οποίες ο χρόνος βελτίωσης της λειτουργικότητας ποικίλει από 10 ημέρες έως 6 μήνες. Πρέπει να αναφερθεί εδώ μια σημαντική μελέτη του Ito και συν.(52) Στην μελέτη αυτή η περιοχική συσταλτικότητα προσδιορίστηκε μετά από 1,2,3,7,14 και 28 ημέρες από φαρμακευτική ή επεμβατική επαναιμάτωση. Η βελτίωση της συσταλτικότητας εκτιμήθηκε με τον λόγο του ενδοκαρδιακού μήκους της μειωμένης

συσταλτικότητας προς το έλλειμμα πλήρωσης με χορήγηση σκιαστικού (abnormal contraction segment/contrast defect segment) (σχήμα 1).



**Σχήμα 1.** Στο σχήμα φαίνεται η σχέση του λόγου του ενδοκαρδιακού μήκους της μειωμένης συσταλτικότητας προς το έλλειμμα πλήρωσης με χορήγηση σκιαστικού (abnormal contraction segment/contrast defect segment) κατά τις 4 εβδομάδες μετά από επαναιμάτωση σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θρομβόλυση σε λιγότερο από 4 ώρες σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν θρομβόλυση σε περισσότερο από 4 ώρες. Ο λόγος είναι σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς οι οποίοι θρομβολύθηκαν σε διάστημα μικρότερο των 4 ωρών (Ito et al Circulation 1993;87:355-362).

Τα ευρήματα ήταν ότι βελτίωση επιτυγχάνεται μέχρι και τις 14 πρώτες ημέρες μετά από επαναιμάτωση αλλά και ότι σε ασθενείς με κριτική υπολειπόμενη στένωση της

υπεύθυνης στεφανιαίας αρτηρίας, η μυοκαρδιακή συσταλτικότητα είναι δυνατόν να παραμείνει μειωμένη μετά από επαναιμάτωση, κατάσταση η οποία προσομοιάζει περισσότερο με χειμερία μυοκαρδιακή νάρκη (hibernation). Η μεγαλύτερη βελτίωση συμβαίνει σε ασθενείς οι οποίοι επαναιματώνονται κατά τις πρώτες 4 ώρες ενώ απουσιάζει οποιαδήποτε βελτίωση σε μη επαναιματούμενους ασθενείς. Τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα άλλης μελέτης του Sheehan και συν.(51) στην οποία καταδεικνύεται ότι η σοβαρότητα της υπολοιπόμενης στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας είναι σημαντικός παράγοντας ο οποίος επιδρά στην βελτίωση της λειτουργικότητας μετά από επαναιμάτωση. Σύμφωνα λοιπόν με τους ερευνητές, όταν η ελάχιστη διάμετρος του αγγείου είναι μικρότερη του 0,4 mm, δεν αναμένεται βελτίωση της λειτουργικότητας. Αυτή η δυσκολία ταυτοποίησης κατάπληκτου και χειμαζόμενου μυοκαρδίου μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί το δεύτερο αδιευκρίνιστο θέμα με σημαντικές προεκτάσεις που αφορούν στην λήψη κλινικών αποφάσεων για τον ασθενή πριν από την έξοδό του από το νοσοκομείο.

Από τις προαναφερθείσες μελέτες προκύπτουν τα παρακάτω ερωτηματικά όσον αφορά στην δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου:

A) Η ποσότητα του μυοκαρδίου που μπορεί να «σωθεί» είναι δύσκολο να εκτιμηθεί με ακρίβεια.

B) Ακόμα και σε ολικές αποφράξεις αγγείων παρομοίου μεγέθους, η έκταση της μυοκαρδιακής μάζας σε κίνδυνο (risk area) ποικίλει.

Γ) Ποιά είναι η σημασία της ύπαρξης παράπλευρης κυκλοφορίας στην διάσωση μυοκαρδίου μετά από απόφραξη επικαρδιακού στεφανιαίου αγγείου; Σε μελέτη του Sabia και συν.(53) μελετήθηκε με ηχοκαρδιογραφία αντίθεσης (contrast echo) η σημασία της ύπαρξης παράπλευρης κυκλοφορίας σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου. Η μελέτη

κατέδειξε ότι η ύπαρξη παράπλευρης κυκλοφορίας συνεισφέρει στην διατήρηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου.

### **ΧΕΙΜΑΖΟΜΕΝΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ (HIBERNATION)**

Από τις πρωτοποριακές μελέτες των Tennant και Wiggers,(54) είναι γνωστό ότι η ολική ισχαιμία οδηγεί σε άμεση μείωση της συστολής και στην συνέχεια σε καταστροφή του μυοκυττάρου με επακόλουθο την αναστρέψιμη ή μη νέκρωση. Αυτό όμως δεν σημαίνει πάντα ότι η μόνιμη δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας σημαίνει και μυοκαρδιακή νέκρωση. Με την επικράτηση της πρώιμης επαναιμάτωσης ως θεραπείας εκλογής σε οξεία ισχαιμικά σύνδρομα, σταδιακά έγινε αποδεκτό ότι αυτή η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία μπορεί να αποκατασταθεί με την αποκατάσταση της αιμάτωσης. Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι το χρονίως υποαιματούμενο μυοκάρδιο το οποίο επικράτησε να ονομάζεται και χειμαζόμενο (hibernating) έχει την δυνατότητα να μειώνει την ικανότητα συστολής και να μειώνει τις ενεργειακές του ανάγκες και με αυτό τον τρόπο να αποφεύγεται η εμφάνιση μόνιμης μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας. Κατά την διάρκεια της προηγούμενης δεκαετίας, η παθοφυσιολογία του χειμαζόμενου μυοκαρδίου έτυχε εκτεταμένης έρευνας και οδήγησε στην ανακάλυψη και ευρεία εφαρμογή νέων μεθόδων διερεύνησης του φαινομένου με απώτερο σκοπό την πρόβλεψη της βελτίωσης της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας μετά από επαναιμάτωση.

Οι Gallagher και Vatner(55-57) κατέδειξαν την στενή σχέση μεταξύ ροής και λειτουργικότητας σε ελεγχόμενη περίδεση στεφανιαίας αρτηρίας. Η αναλογική μείωση της ροής και λειτουργικότητας ονομάστηκε «άμεση ρύθμιση ροής-συσταλτικότητας (acute perfusion-contraction matching)» και είναι τυπική της οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Όταν η επαναιμάτωση γίνει μέσα σε 10 λεπτά, συνήθως έχει σαν αποτέλεσμα την πλήρη αποκατάσταση της λειτουργικότητας. Πιο παρατεταμένες περίοδοι ισχαιμίας (15-20 λεπτά )

δεν προκαλούν μυοκαρδιακή νέκρωση αλλά σχετίζονται με παρατεταμένη αλλά αναστρέψιμη δυσλειτουργία.

### **Πειραματικές μελέτες**

Πολλές μελέτες σε χοίρους(58-60) έχουν δείξει ότι το μυοκάρδιο μπορεί να προσαρμοστεί σε παρατεταμένη μείωση της στεφανιαίας ροής ηρεμίας. Αυτή η κατάσταση ονομάζεται χειμερία νάρκη βραχείας διάρκειας (short term hibernation- low flow perfusion-contraction matching). Έτσι διατυπώθηκε η θεωρία ότι η χειμερία νάρκη του μυοκαρδίου είναι φαινόμενο το οποίο συμβαίνει λόγω επαναλαμβανόμενων επεισοδίων καταπληξίας. Αντίθετα με την χρόνια χειμερία νάρκη, η βραχείας διάρκειας είναι ασταθής και εύθραυστη κατάσταση. Στο απώτερο μέλλον σχετίζεται με αποπτωτικό θάνατο και σημαντική μείωση των ζωντανών μυοκυττάρων στην νεκρωτική περιοχή. Πολλοί ερευνητές προσπάθησαν να δημιουργήσουν πειραματικά μοντέλα χρόνιας μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας αλλά τα περισσότερα από αυτά καταλήγουν σε μοντέλα καταπληξίας παρά μοντέλα χειμαζόμενου μυοκαρδίου και αυτό διότι η αιματική ροή συνήθως είναι φυσιολογική ή ελαφρά μειωμένη.(61-65) Μελέτες των Fallavolita και Bin ωστόσο,(64,66) κατέδειξαν ότι αρκετά από τα μυοκαρδιακά τμήματα τα οποία εμφανίζονται ως κατάπληκτα, παρουσιάζουν μειωμένη αιματική ροή. Εν πάσει περιπτώσει τα έως τώρα δεδομένα δείχνουν ότι η χειμερία νάρκη είναι πολύπλοκο φαινόμενο το οποίο μπορεί να ξεκινήσει σαν καταπληξία αλλά στη συνέχεια η αιματική ροή να μειωθεί, πιθανώς λόγω μείωσης των μυοκαρδιακών αναγκών σε ενέργεια.

### **Μελέτες σε ανθρώπους**

Το χρονίως χειμαζόμενο μυοκάρδιο σχετίζεται με δομικές αλλαγές τόσο στα μυοκύτταρα όσο και στον εξωκυττάριο ιστό. Οι περισσότερες πληροφορίες γι' αυτές τις δομικές αλλαγές προέρχονται από μελέτες με βιοψίες μυοκαρδίου κατά την διάρκεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.(67-70) Το πιο χαρακτηριστικό εύρημα των μυοκυττάρων είναι η απώλεια των μονάδων συσταλτικότητας.(69) Έτσι, ο χώρος ο οποίος πρέπει να



καταλαμβάνεται κανονικά από μυοϊνίδια, στο χειμαζόμενο μυοκάρδιο καταλαμβάνεται από άμορφο υλικό με μορφολογικά χαρακτηριστικά κολλαγόνου. Τα μιτοχόνδρια είναι μικρά και διάσπαρτα μέσα στο κυττόπλασμα. Οι πυρήνες είναι ελικοειδείς και παρουσιάζουν ομοιόμορφα μειωμένη ετεροχρωματίνη, ενώ το σαρκοπλασμικό δίκτυο είναι σχεδόν εξαφανισμένο. Όσον αφορά βιοχημικές παραμέτρους, η ιστική συγκέντρωση του ATP, των νουκλεοτιδίων αδενοσίνης και φωσφοκρεατινίνης συνήθως παραμένουν φυσιολογικά και η λειτουργικότητα των μιτοχονδρίων όπως εκφράζεται από τους λόγους ADP/ATP και φωσφοκρεατινίνης/ATP παραμένει και αυτή ανέπαφη. Το εύρημα αυτό είναι σε αρμονία με την παρατήρηση ότι στο χειμαζόμενο μυοκάρδιο η κατανάλωση οξυγόνου όπως αυτή μετράται με το PET διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα.(71)

Η χειμερία νάρκη του μυοκαρδίου μπορεί να είναι α) οξεία, β) υποξεία ή γ) χρόνια. Το χειμαζόμενο μυοκάρδιο μπορεί να ανακάμψει πλήρως μετά από επαναιμάτωση εάν η σχέση προσφοράς/ ζήτησης οξυγόνου τροποποιηθεί, είτε αυξάνοντας την αιματική ροή είτε ελαττώνοντας τις ανάγκες. Εάν η χειμερία νάρκη παραμείνει χωρίς θεραπεία, σχετίζεται με προοδευτική μυοκυτταρική καταστροφή, επαναλαμβανόμενη μυοκαρδιακή ισχαιμία, έμφραγμα μυοκαρδίου καρδιακή ανεπάρκεια και τελικά θάνατο. Μελέτες σε σκύλους(72) έχουν δείξει ότι κατά την διάρκεια χρόνιας μυοκαρδιακής ισχαιμίας, συμβαίνει συνεχής μυοκυτταρικός θάνατος με την μορφή της απόπτωσης. Συμβαίνουν επίσης δομικές εκφυλιστικές αλλαγές οι οποίες χαρακτηρίζονται από μειωμένη έκφραση πρωτεϊνών και mRNA αποδιοργάνωση των συστατικών πρωτεϊνών και αύξηση της ποσότητας των εξωκυττάρων πρωτεϊνών με αποτέλεσμα την εμφάνιση ίνωσης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την προοδευτική διακοπή της κοννεξίνης 43 (connexin 43) η οποία μπορεί να ευθύνεται εν μέρει για την δημιουργία ηλεκτρομηχανικών διαταραχών και εμφάνισης αρρυθμιών.

Οι προαναφερθείσες αλλαγές είναι χρονο-εξαρτώμενες. Σε πρόσφατες εργασίες έχει μελετηθεί ο χρόνος ανάκαμψης της συστατικότητας του χειμαζόμενου μυοκαρδίου μετά από

επαναιμάτωση σε σειρές ασθενών με χρόνια δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας. Οι Derpe και συν.(71) εξέτασαν κατά πόσον η έκταση των δομικών αλλοιώσεων επηρεάζει την ανάκαμψη της συσταλτικότητας μετά από χειρουργική επαναιμάτωση. Από τις μελέτες φαίνεται ότι σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας επισυμβαίνει σε μυοκάρδιο το οποίο παρουσιάζει μικρότερη διατοιχωματική ή υπενδοκάρδια ίνωση και το οποίο περιλαμβάνει περισσότερα μεταβολικά ενεργά μυοκύτταρα. Φαίνεται ότι όταν η περιεκτικότητα σε ινώδη στοιχεία είναι άνω του 35%, τότε η βελτίωση της συνολικής συσταλτικότητας δεν επισυμβαίνει. Η ταχύτητα της ανάκαμψης της λειτουργικότητας ποικίλει από ασθενή σε ασθενή και φαίνεται να σχετίζεται με την σοβαρότητα των δομικών αλλαγών και του μυοκαρδιακού «remodeling». Έτσι όταν το δυσλειτουργούν μυοκάρδιο εμφανίζει μικρής ή μέτριας έκτασης δομικές αλλαγές, τότε βελτίωση μπορεί να επισυμβεί ακόμα και στις πρώτες 10 ημέρες και πλήρης ανάκαμψη συνήθως επιτυγχάνεται στους πρώτους 2 μήνες. Αντίθετα, όταν οι δομικές αλλαγές του μυοκαρδίου είναι εκτεταμένες, η ανάκαμψη είναι συνήθως καθυστερημένη και παρατείνεται πολλές φορές και πάνω από 6 μήνες. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν ότι οι δομικές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου σε χειμερία νάρκη σχετίζονται άμεσα με με την μηχανική δυσλειτουργία και η έκτασή τους είναι ανάλογη του χρόνου ανάκαμψης της συσταλτικότητας μετά από επαναιμάτωση.

### **Μυοκαρδιακή ροή σε χειμαζόμενο μυοκάρδιο**

Η παθοφυσιολογία του χειμαζόμενου μυοκαρδίου αποτελεί ακόμα πεδίο εντατικής έρευνας, και οι θεωρίες όσον αφορά στους μηχανισμούς γένεσής του είναι ακόμα αντικρουόμενες. Η διχογνωμία κατά πόσον η μυοκαρδιακή ροή ηρεμίας είναι μειωμένη ή όχι, έχει συνεισφέρει στην ενεργοποίηση της έρευνας της ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας. Αν και οι ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές όπως το Θάλλιο-201 SPECT επιτρέπουν τη μελέτη της αιμάτωσης, μας δίνουν μόνον εικόνες σχετικής περιοχικής συγκέντρωσης ραδιοϊσοτόπου, παρά επιτρέπουν την απόλυτη μέτρηση της μυοκαρδιακής ροής.(73) Ο ορισμός του ελλείμματος

βασίζεται στη διαφορά απεικόνισης μεταξύ δύο τμημάτων της αριστεράς κοιλίας και όχι στην απόλυτη μέτρηση της πρόσληψης συγκρινόμενη με φυσιολογικές τιμές. Έτσι, η μείωση της πρόσληψης σε μία περιοχή μπορεί να αντανακλά αυξημένη πρόσληψη στην περιοχή αναφοράς και όχι απαραίτητα μειωμένη πρόσληψη στην περιοχή του ελλείμματος.

Η απεικόνιση με positron emission tomography (PET), υπερνικά αυτούς τους περιορισμούς δίνοντας την δυνατότητα ακριβούς διόρθωσης των τιμών και ακριβούς ποσοτικοποίησης του ισότοπου στο όργανο στόχο. Εάν κανείς βασιστεί σε μελέτες με PET σε ασθενείς με χειμαζόμενο μυοκάρδιο, προκύπτουν τα παρακάτω συμπεράσματα:

- A) στην πλειονότητα των περιπτώσεων η μυοκαρδιακή ροή ηρεμίας στις χειμαζόμενες περιοχές δεν διαφέρει από την ροή στις υπόλοιπες φυσιολογικές περιοχές.
- B) σε μικρό αριθμό χειμαζόμενων τμημάτων, παρατηρείται μείωση της μυοκαρδιακής ροής έως και 20% και
- Γ) Το χειμαζόμενο μυοκάρδιο χαρακτηρίζεται από σοβαρή μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας (coronary flow reserve) η οποία βελτιώνεται μετά από επαναιμάτωση μαζί με την συσταλτικότητα του μυοκαρδίου.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

### ΒΙΩΣΙΜΟΤΗΤΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

#### Ταυτοποίηση του βιώσιμου μυοκαρδίου

Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι η δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας οφειλόμενη σε έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν είναι πάντα μόνιμη αλλά δυνητικά αναστρέψιμη σε περίπτωση επαναιμάτωσης. Οι μηχανισμοί βελτίωσης της συστολικής λειτουργικότητας παραμένουν αδιευκρίνιστοι επειδή οι διαδικασίες αναστροφής της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας είναι δύσκολο να περιγραφούν και τα πειραματικά μοντέλα σε ζώα μέχρι τώρα είναι ανεπαρκή. Είναι πιθανόν ότι και οι δύο καταστάσεις (stunning και hibernation) συνυπάρχουν και σε συνδυασμό ευθύνονται για την μυοκαρδιακή δυσλειτουργία. Λόγω του ότι η ισορροπία μεταξύ μειωμένης αιμάτωσης, μειωμένης συσταλτικότητας και μειωμένης στεφανιαίας εφεδρείας είναι εύκολα μεταβλητή στο χειμαζόμενο μυοκάρδιο, μερικές περιοχές οι οποίες χειμάζουν είναι δυνατόν να εμφανίσουν ισχαιμία μετά από κόπωση και ως εκ τούτου να εμφανιστεί κατάπληκτο μυοκάρδιο σε συνδυασμό με χειμαζόμενο. Καθίσταται φανερό ότι τις περισσότερες φορές δεν είναι δυνατόν να ταυτοποιηθούν αμιγείς παθολογικές καταστάσεις παρά συνδυασμοί αυτών. Το ζητούμενο όμως από κλινικής πλευράς είναι όχι η ταυτοποίηση των δύο καταστάσεων, αλλά η επιλογή ασθενών κατάλληλων για επαναιμάτωση διότι έχει βρεθεί ότι περίπου 25% έως 40% των ασθενών με στεφανιαία νόσο και δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας παρουσιάζουν σαφή βελτίωση μετά από επαναιμάτωση.(74,75) Μεγαλύτερη σημασία λοιπόν από τη διαφορική διάγνωση μεταξύ stunning και hibernation έχει η διαφοροδιάγνωση μεταξύ βιώσιμου και μη βιώσιμου μυοκαρδίου. Οι απεικονιστικές μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί για την ανίχνευση δεικτών βιωσιμότητας είναι:

A) Positron emission tomography (PET)

B) Thallium-201 Single Photon Emission Computed Tomography (σπινθηρογράφημα θαλλίου)

Γ) Technetium –99m-SESTAMIBI (σπινθηρογράφημα τεχνητίου)

Δ) Υπερηχογραφική δοκιμασία δοβουταμίνης (dobutamine stress echo)

Τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της κάθε μεθόδου αναλύονται στα επόμενα κεφάλαια. Χρονολογικά θα λέγαμε ότι οι δύο πρώτες μέθοδοι εφαρμόστηκαν αρχικά στην δεκαετία του '80 ενώ οι δύο τελευταίες στην δεκαετία του '90. Οι μελέτες αξιολόγησης της κάθε μεθόδου είναι αρκετές σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο και μυοκαρδιακή δυσλειτουργία. Από εργασία του R. Bonow και συν,(76) φαίνεται συγκριτικά η προγνωστική αξία της κάθε μεθόδου στη βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας μετά από επαναιμάτωση. Η θετική προγνωστική αξία του PET είναι 82%, συγγινόμενη με 69% και 83% με το θάλλιο και την δοβουταμίνη αντίστοιχα. Η αντίστοιχη αρνητική προγνωστική αξία είναι 17%, 10% και 19%. Φαίνεται λοιπόν από αυτή τη μεταανάλυση ότι η δοβουταμίνη είναι λιγότερο ευαίσθητη από το θάλλιο και πιο ειδική στην ανίχνευση βιώσιμου μυοκαρδίου. Η μειωμένη ευαισθησία της δοβουταμίνης μπορεί να σημαίνει ότι σε περιοχές με μειωμένη αιμάτωση συνυπάρχει μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας, έτσι οποιαδήποτε διέγερση με κατεχολαμίνες έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση ισχαιμίας και αδυναμία εκδήλωσης ινότροπης εφεδρείας. Σε κυτταρικό επίπεδο αυτό μπορεί να σημαίνει ότι έχουν επέλθει δομικές αλλοιώσεις του μυοκυττάρου με μείωση των μυοϊνιδίων και συσσώρευση ενδοκυττάρου γλυκογόνου με επακόλουθο την απευαισθητοποίηση του μυοκαρδίου στις κατεχολαμίνες. Αν και το θάλλιο μπορεί να διαγνώσει περισσότερα βιώσιμα μυοκαρδιακά κύτταρα σε σύγκριση με την δοβουταμίνη, φαίνεται να υπερεκτιμά την πιθανότητα βελτίωσης μετά από επαναιμάτωση ενώ η βελτίωση μετά από χορήγηση δοβουταμίνης καταδεικνύει ποιά από τα τμήματα έχουν την δυνατότητα βελτίωσης της συσταλτικότητάς τους μετά από επαναιμάτωση.

Ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει την ακρίβεια των διαφόρων μεθόδων είναι η σοβαρότητα των περιοχικών διαταραχών συσταλτικότητας. Φαίνεται ότι ενώ η συμφωνία του θαλλίου και της δοβουταμίνης στις υποκινητικές περιοχές είναι 82%, το ποσοστό αυτό μειώνεται στο 43% στις ακινητικές περιοχές.(77) Οι υποκινητικές περιοχές είναι πιά πιθανό να εμφανίσουν βελτίωση της συσταλτικότητας από τις ακινητικές ή δυσκινητικές περιοχές. Περιοχές με σοβαρές διαταραχές λειτουργικότητας εμφανίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό ίνωση και διαταραχή της κυτταρικής μεμβράνης, κάνοντας την ταυτοποίηση του βιώσιμου μυοκαρδίου πιά δύσκολη.

Υπάρχουν επίσης περιορισμοί της δοκιμασίας δοβουταμίνης και του θαλλίου σε ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας. Η ποσοτική εκτίμηση των διαφορών στην συσταλτικότητα τμημάτων με δυσλειτουργία σε στάδιο ηρεμίας είναι πολλές φορές πάρα πολύ δύσκολη. Επιπροσθέτως, υπάρχουν προβλήματα ποιότητας απεικόνισης σε ποσοστό ασθενών το οποίο ανέρχεται έως και 37%, με αδυναμία απεικόνισης όλων των τμημάτων.(78,79) Τα παράσιτα αραιώσεως (attenuation artifacts) που παρατηρούνται στο θάλλιο, μιμούνται ελλείμματα πληρώσεως και δίνουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα βιωσιμότητας. Αυτά τα παράσιτα εμφανίζονται συνήθως σε διατεταμένες αριστερές κοιλίες με μέτρια ή και σοβαρή δυσλειτουργία. Εκτός από τα προαναφερθέντα προβλήματα υπάρχουν και αρκετοί μεθοδολογικοί προβληματισμοί στην προσπάθεια ανίχνευσης βιωσιμότητας.

### **Μεθοδολογικοί προβληματισμοί**

Ο όρος μυοκαρδική βιωσιμότητα αποκτά μείζονα σημασία σε καταστάσεις δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας. Το βιώσιμο μυοκάρδιο μπορεί να είναι φυσιολογικό, κατάπληκτο ή χειμαζόμενο.(80,81) Με βάση τον παραπάνω ορισμό, το χειμαζόμενο μυοκάρδιο είναι βιώσιμο αλλά δεν σημαίνει ότι και το βιώσιμο μυοκάρδιο είναι κατ'ανάγκη χειμαζόμενο. Ένα καλό παράδειγμα είναι το υπενδοκάρδιο έμφραγμα στο οποίο συνυπάρχει συνδυασμός ουλής και φυσιολογικού ιστού στην εμφραγματική ζώνη. Το υπο-επικαρδιακό μυοκάρδιο

είναι βιώσιμο αλλά δεν είναι απαραίτητα χειμαζόμενο και η εμφραγματική ζώνη μπορεί να απαντά θετικά σε πρόκληση με ινότροπα. Έτσι υπάρχουν αρκετοί παράμετροι προς επίλυση όταν αναφερόμαστε σε βιώσιμο μυοκάρδιο οι οποίοι μπορούν να συνοψιστούν στους παρακάτω:

1. Ποσοτικοποίηση βιωσιμότητας
2. Συσχέτιση μεταξύ αιμάτωσης και συσταλτικότητας
3. Προβλήματα στην επιλογή ασθενών
4. Χρόνος παρακολούθησης
5. Έκταση της επαναιμάτωσης (ατελής ή πλήρης)

Στις μελέτες βιωσιμότητας αυτοί οι παράγοντες καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό όχι μόνο τα ευρήματα αλλά και τα συμπεράσματα. Παρακάτω, παρατίθενται οι προβληματισμοί με βάση την μεθοδολογία και τα αποτελέσματα των έως τώρα μελετών:

### **Ποσοτικοποίηση**

Η σχετική αναλογία του χειμαζόμενου μυοκαρδίου σε σχέση με την αναλογία ουλώδους ιστού για κάθε μυοκαρδιακό τμήμα θα καθορίσει και το μέγεθος της βελτίωσης μετά από επαναιμάτωση. Αναλογικά, η συνολική ποσότητα του χειμαζόμενου μυοκαρδίου θα καθορίσει και την έκταση της βελτίωσης της συνολικής λειτουργικότητας (αύξηση του κλάσματος εξώθησης). Το κλινικό συμπέρασμα είναι ότι η ύπαρξη απλώς χειμαζόμενου μυοκαρδίου δεν σημαίνει απαραίτητα την λήψη απόφασης για επαναιμάτωση. Το ζητούμενο είναι η ποσοτικοποίηση της βιωσιμότητας με σκοπό την αύξηση της προγνωστικής της αξίας στην βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας μετά από επαναιμάτωση.

## Συσχέτιση μεταξύ αιμάτωσης και συσταλτικότητας

Φυσιολογική αιμάτωση μπορεί να υπάρξει σε μυοκαρδιακό τμήμα με διαταραχή κινητικότητας εξ' αιτίας καταπληξίας, αναδιαμόρφωσης (remodeling) ή μυοκαρδιοπάθειας. Παθολογική ροή μπορεί να υπάρχει σε περιοχές με φυσιολογική συσταλτικότητα μόνον λόγω λανθασμένης εκτίμησης (artifact). Αυτή η λανθασμένη εκτίμηση μπορεί να προέλθει λόγω της δυσκολίας σύγκρισης της τρισδιάστατης απεικόνισης του SPECT και της δισδιάστατης απεικόνισης των υπερήχων. Στον πίνακα 1 φαίνεται η σχέση μεταξύ μυοκαρδιακής αιμάτωσης και τμηματικής κινητικότητας.

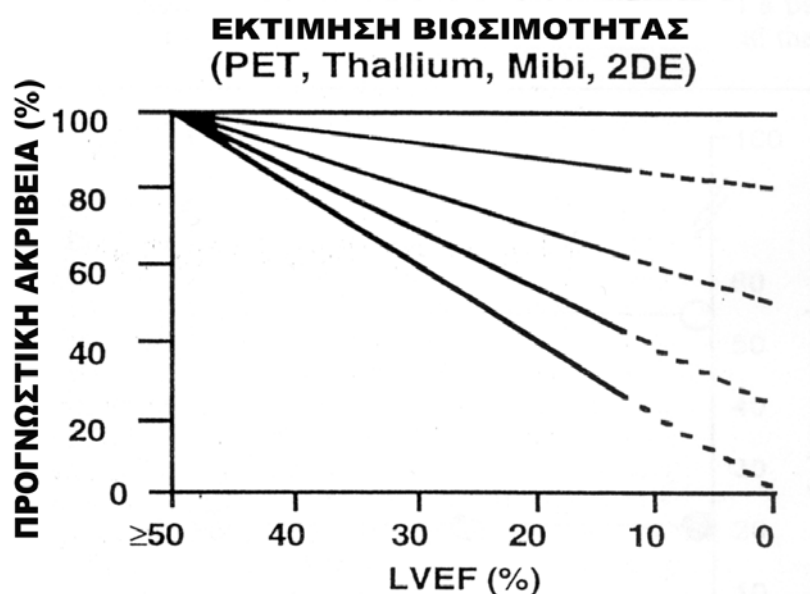
**Πίνακας 1. Σχέση τμηματικής μυοκαρδιακής αιματικής ροής και τμηματικής συσταλτικότητας**

Αιματική ροή	Συσταλτικότητα	Παθολογικοί μηχανισμοί
Φυσιολογική	Φυσιολογική	Απουσία προβληματισμού για διάγνωση
Φυσιολογική	Παθολογική	Καταπληξία, Remodeling, ιδιοπαθής καρδιομυοπάθεια,
Παθολογική	Παθολογική	Χειμαζόμενο μυοκάρδιο ± ουλή
Παθολογική	Φυσιολογική	Λανθασμένη ερμηνεία μεθόδου (artifact)



## Επιλογή ασθενών

Υπάρχει στις έως τώρα μελέτες μιά προκατάληψη στην επιλογή ασθενών (selection bias) στην οποία πιθανόν να οφείλεται η συγκριτικά μεγάλη ακρίβεια των διαφόρων μεθόδων. Πιο αναλυτικά, στις περισσότερες μελέτες περιλαμβάνονται ασθενείς με μικρή ή μέτρια έκπτωση της συστολικής λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας. Είναι πιθανόν σε περιπτώσεις σοβαρά επηρεασμένης συσταλτικότητας της αριστεράς κοιλίας, η ακρίβεια των μεθόδων να παρουσιάζει μεγαλύτερες διαφορές. Αυτό φαίνεται στο σχήμα 2 στο οποίο φαίνεται ότι όσο η λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας μειώνεται, τόσο η ακρίβεια των διαγνωστικών μεθόδων αποκλίνει.



**Σχήμα 2.** Σχηματική παρουσίαση της προγνωστικής αξίας των διαφόρων μεθόδων στην εκτίμηση της μυοκαρδιακής βιωσιμότητας. Στους ασθενείς με καλή λειτουργικότητα αριστεράς κοιλίας, όλες οι μέθοδοι θεωρητικά θα έπρεπε να είχαν διαγνωστική ακρίβεια 100%. Σε ασθενείς με μικρή μείωση της συσταλτικότητας της αριστεράς κοιλίας, υπάρχει μικρή απόκλιση της διαγνωστικής ακρίβειας των μεθόδων. Πιθανώς η απόκλιση στους ασθενείς με σοβαρή μείωση της συσταλτικότητας να είναι μεγαλύτερη. Τα έως τώρα δεδομένα δεν είναι επαρκή (Iskandrian et al, J Nucl Med 1996;37:794-797).

Νεώτερα δεδομένα σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου δείχνουν ότι η σταδιακή βελτίωση της συσταλτικότητας και της αιματικής ροής κατά τους πρώτους 6 μήνες εμποδίζει την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων σε αυτή την κατηγορία ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε επαναιμάτωση.(82)

### **Χρόνος παρακολούθησης**

Ο επαρκής χρόνος παρακολούθησης της συσταλτικότητας της αριστεράς κοιλίας μετά από επαναιμάτωση δεν είναι με ακρίβεια καθορισμένος. Οι περισσότερες μελέτες αναλύουν τα δεδομένα μέχρι τις 12 εβδομάδες.(83-85) Από ορισμένες μελέτες αλλά και ανекδοτολογικά, φαίνεται να υπάρχει πιθανότητα περαιτέρω βελτίωσης μέχρι και τους 12 μήνες. Σε τόσο μεγάλα διαστήματα παρακολούθησης υπεισέρχονται άλλου είδους μεθοδολογικά προβλήματα που σχετίζονται με επαναποφράξεις στεφανιαίων αρτηριών και μοσχευμάτων τα οποία μπορεί να αλλοιώσουν τα δεδομένα.

### **Έκταση της επαναιμάτωσης**

Η βελτίωση της λειτουργικότητας εξαρτάται εκτός των άλλων και από την έκταση της επαναιμάτωσης (εάν είναι ατελής η πλήρης). Η ατελής επαναιμάτωση ειδικότερα στην περιοχή του εμφράγματος μπορεί να αποτελέσει παράγοντα ασυμφωνίας του προεγχειρητικού ελέγχου με την μετεγχειρητική παρακολούθηση. Σε μερικές μελέτες,(85) έως και 30% των ασθενών αποκλείστηκε από την μετεγχειρητική παρακολούθηση λόγω ατελούς επαναιμάτωσης. Δυνητικό πρόβλημα επίσης αποτελεί η εμφάνιση περιεγχειρητικού εμφράγματος του μυοκαρδίου καθώς και τα κριτήρια διάγνωσής του. Είναι φανερό ότι η εμφάνιση περιεγχειρητικού εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι δυνατόν να αποκρύψει τυχόν βελτίωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου λόγω της επαναιμάτωσης.

## **Βιώσιμο μυοκάρδιο μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου**

Η σημασία της ύπαρξης βιώσιμου μυοκαρδίου μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν είναι ξεκάθαρη αν και οι ενδείξεις σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών δείχνουν ότι η ύπαρξη βιωσιμότητας είναι καλός προγνωστικός παράγοντας βελτίωσης της συσταλτικότητας.(86-88)

Οι Carlos et al(89) χρησιμοποιώντας δοκιμασία δοβουταμίνης 2 έως 7 ημέρες μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, κατέδειξαν ότι σε ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας σε ηρεμία, η ύπαρξη βιωσιμότητας σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση ειδικά όταν οι ασθενείς υποβάλλονται σε επαναιμάτωση. Εάν ένα μυοαρδιακό τμήμα έχει ινότροπη εφεδρεία (inotropic reserve), η πιθανότητα είναι ότι θα βελτιωθεί λειτουργικά. Στις περισσότερες μελέτες αυτό μεταφράζεται σε μεγαλύτερη επιβίωση διότι η λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας σχετίζεται άμεσα με την επιβίωση.(90) Από την πολυκεντρική μελέτη EDIC(91) καταδεικνύεται ότι το όφελος από την ύπαρξη βιωσιμότητας είναι σχετικά μικρό σε ασθενείς με καλή λειτουργικότητα αριστεράς κοιλίας αλλά φαίνεται να είναι μεγάλο σε ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας. Αυτό διότι σε αυτούς τους ασθενείς ακόμα και βελτίωση μικρού αριθμού μυοκαρδιακών τμημάτων μπορεί να επιφέρει σημαντική βελτίωση της συνολικής λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας. Στην ίδια μελέτη κανείς ασθενής με μεγάλο αριθμό τμημάτων με ινότροπη εφεδρεία δεν απεβίωσε, ενώ οι ασθενείς με έλλειψη βιώσιμου μυοκαρδίου είχαν σαφώς χειρότερη πρόγνωση. Τα δεδομένα της μελέτης αυτής καταδεικνύουν επίσης ότι η ύπαρξη βιωσιμότητας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι και καλό και κακό προγνωστικό σημείο ανάλογα με τον τελικό στόχο της κάθε μελέτης. Σε ασθενείς με καλή λειτουργικότητα αριστεράς κοιλίας, η βιωσιμότητα δεν επιδρά στην επιβίωση και σχετίζεται με περισσότερα ισχαιμικά συμβάματα.(92) Αντιθέτως, στους ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα αριστεράς κοιλίας, η ύπαρξη βιωσιμότητας σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση. Όταν ορίζει κανείς σαν τελικό στόχο μιάς μελέτης την επιβίωση, η βιωσιμότητα είναι καλό προγνωστικό σημείο.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

### ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΓΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ (RISK STRATIFICATION)

Η ευρεία χρήση της θρομβολυτικής θεραπείας επέφερε σημαντική πρόοδο στην θεραπεία των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η μείωση της μυοκαρδιακής νέκρωσης και η διατήρηση της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας, συμβάλλουν στην βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών. Οι περισσότερες μελέτες που είχαν σαν σκοπό την διαστρωμάτωση κινδύνου μετά το έμφραγμα έγιναν κατά την προ-θρομβόλυση περίοδο. Οι διαγνωστικές δοκιμασίες που έχουμε στην διάθεσή μας κατά την πρώιμη μετεμφραγματική περίοδο είναι:

#### **Δοκιμασία κοπώσεως**

Ο ρόλος της δοκιμασίας κοπώσεως μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι καλά τεκμηριωμένος. Οι βασικοί στόχοι της είναι:

- 1) η αξιολόγηση της ικανότητας προς άσκηση του ασθενούς
- 2) η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής αγωγής
- 3) διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών για μελλοντικά συμβάματα.

Όσον αφορά στο τελευταίο, η αξία της δοκιμασίας κοπώσεως είναι αδιαμφισβήτητη. Ασθενείς οι οποίοι έχουν μειωμένη ικανότητα για άσκηση είναι υψηλού κινδύνου. Αν και οι ασθενείς με κατάσπαση του ST κατά την κόπωση έχουν ψηλότερη θνητότητα 1 χρόνου σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς κατάσπαση του ST, η ολική θνητότητα είναι ούτως ή άλλως σε χαμηλά επίπεδα. Η διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης είναι επίσης σημαντικός προγνωστικός παράγοντας και η ικανότητα να ολοκληρώσει ο ασθενής 5 μεταβολικά ισοδύναμα (metabolic equivalents) χωρίς μεταβολές του ST και με φυσιολογική απάντηση στην αρτηριακή πίεση, είναι καλό προγνωστικό σημείο. Η άσκηση σε χαμηλή φόρτιση είναι ασφαλής εφόσον οι ασθενείς δεν παρουσίασαν στηθάγχη κατά την νοσηλεία τους ή συμπτώματα καρδιακής

ανεπάρκειας και εφόσον έχουν σταθερό καρδιογράφημα 48 έως 2 ώρες πριν την δοκιμασία.

Δύο κυρίως πρωτόκολλα εφαρμόζονται για πρώιμες δοκιμασίες κοπώσεως:

1) Η παραδοσιακή δοκιμασία στις 3 με 5 ημέρες η οποία έχει σαν τελικούς στόχους:

α) συχνότητα-στόχο 70% της προβλεπόμενης για την ηλικία

β) μέγιστο επίπεδο φόρτισης τα 5 μεταβολικά ισοδύναμα

γ) κλινικές ενδείξεις ισχαιμίας ή δύσπνοιας

δ) κατάσπαση του ST μεγαλύτερη από 2 mm και

ε) υπόταση

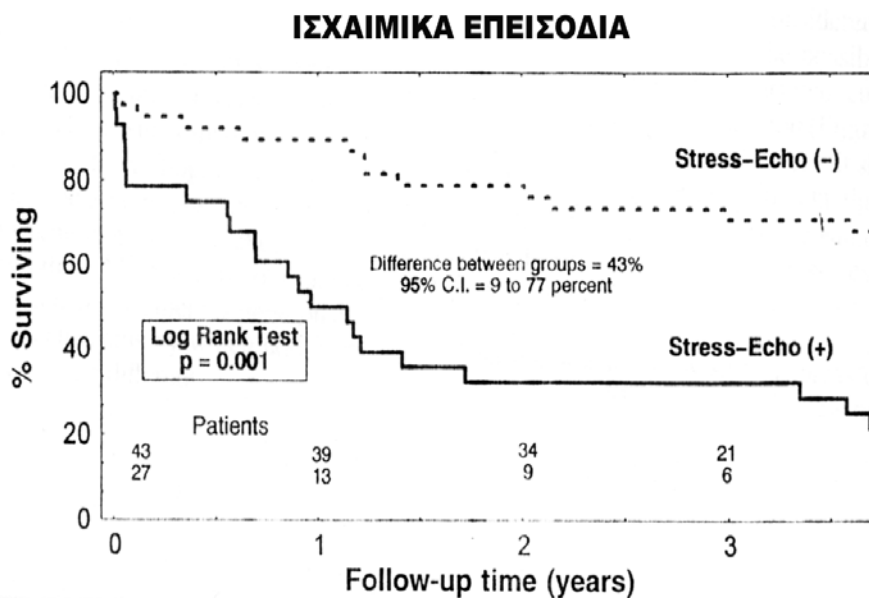
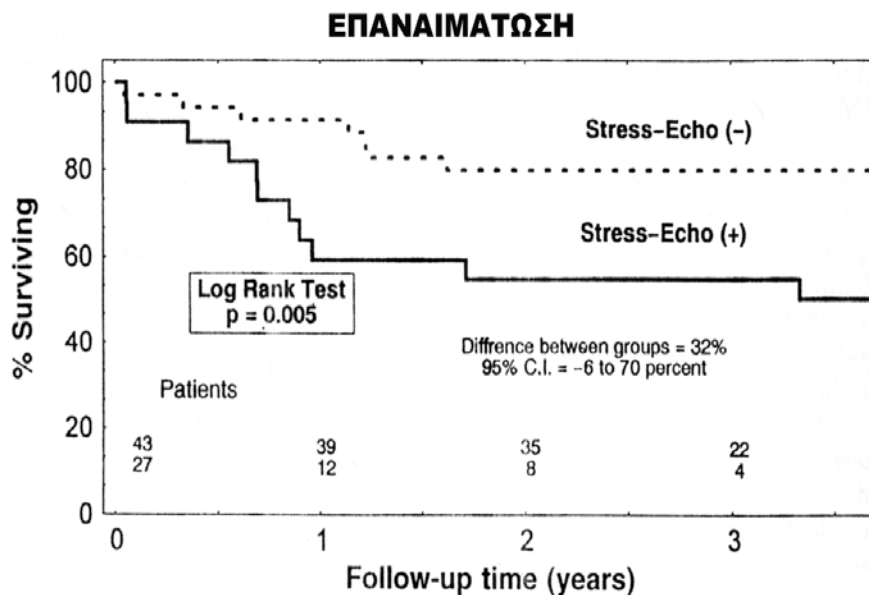
2) Δοκιμασία με στόχο την εμφάνιση συμπτωμάτων (symptom-limited exercise test) στις 5 ημέρες ή αργότερα μετά από έμφραγμα. Το πρόβλημα που εμφανίζεται με αυτό το πρωτόκολλο είναι ότι η προγνωστική αξία της κατάσπασης του ST σε μεγάλη φόρτιση είναι αμφίβολη και πολλές φορές οδηγεί σε άσκοπους καθετηριασμούς. Ο σωστός χρόνος εφαρμογής της δοκιμασίας κοπώσεως παραμένει αδιευκρίνιστος αλλά είναι αδιαμφισβήτητη η αξία της στον ψυχολογικό κυρίως τομέα στον ασθενή και ασφαλώς προλαμβάνει την εμφάνιση μειζόνων συμβαμάτων κατά την αρχική περίοδο των 3 μέχρι 6 εβδομάδων. Από την άλλη πλευρά, η καθυστέρηση της δοκιμασίας έως και 3 εβδομάδες μετά το επεισόδιο σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου είναι ασφαλής και επιτρέπει την καλύτερη αξιολόγηση του ασθενούς και της ικανότητάς του προς άσκηση. Γενικά για τους ανεπίπλεκτους ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε στεφανιογραφία πριν την έξοδο από το Νοσοκομείο, η σύσταση είναι (εφόσον είναι υποψήφιοι για επαναγγείωση), να υποβάλλονται σε δοκιμασία κοπώσεως πριν από το εξιτήριο.

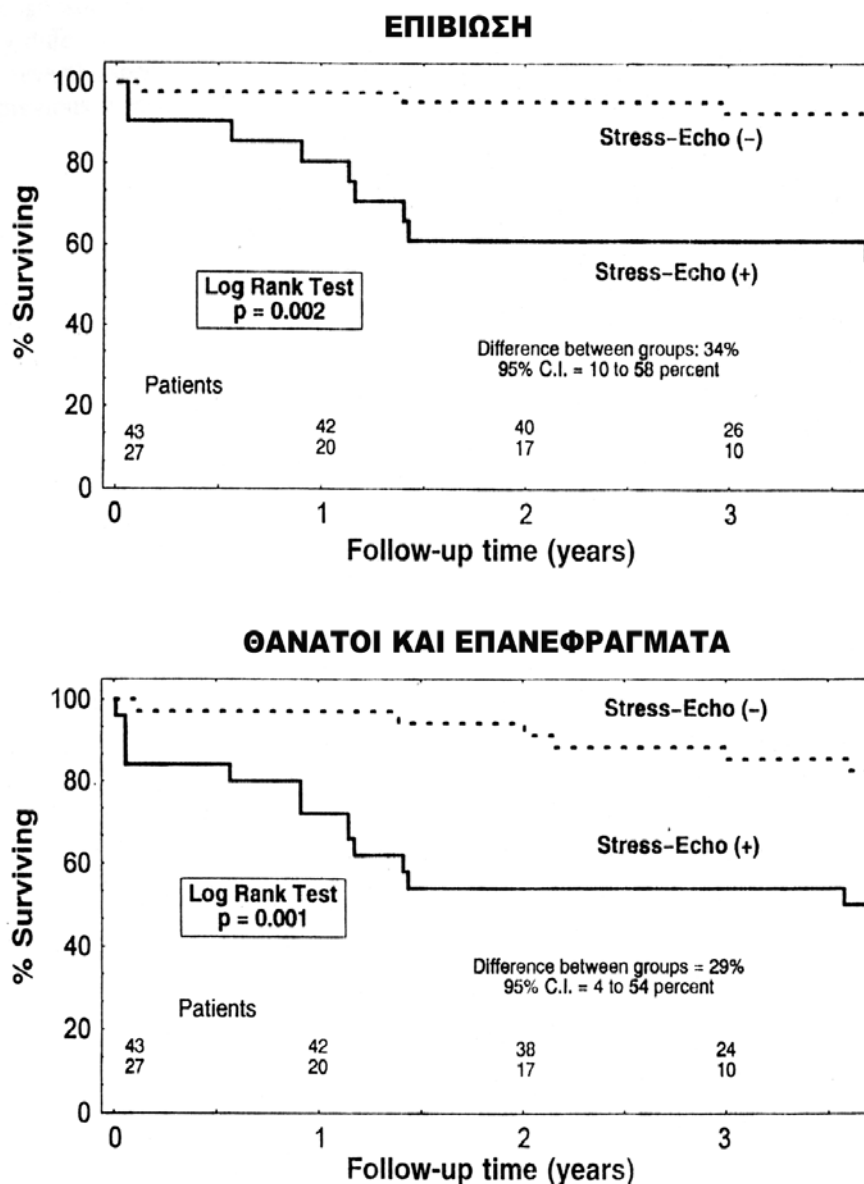
## **Ηχοκαρδιογραφία**

Η χρησιμότητα της υπερηχογραφικής δοκιμασίας κόπωσης (exercise echocardiography) για την εκτίμηση μυοκαρδιακής ισχαιμίας και της πρόγνωσης μελλοντικών καρδιακών συμβαμάτων μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει εκτιμηθεί πρόσφατα σε σειρά

μελετών. Γενικά, μία αρνητική δοκιμασία σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο καρδιακών συμβαμάτων και θανάτου. Η χρησιμότητα των φαρμακολογικών test (δοβουταμίνης, αδενοσίνης) είναι αντικείμενο εκτενούς μελέτης. Θετική δοκιμασία διπυριδαμόλης σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα αλλά η αρνητική δοκιμασία έχει χαμηλότερη προγνωστική αξία. Η προγνωστική αξία της δοκιμασίας δοβουταμίνης – ατροπίνης κατά την πρώιμη μετεμφραγματική περίοδο έχει μελετηθεί στην μελέτη EDIC.(93) Πρόκειται για μεγάλη πολυκεντρική μελέτη με συνολικό αριθμό 778 ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε δοκιμασία δοβουταμίνης – ατροπίνης κατά μέσο όρο 12 ημέρες μετά το οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Το κύριο εύρημα της μελέτης είναι ότι στους ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενο οξύ ανεπίπλεκτο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η παρουσία μυοκαρδιακής βιωσιμότητας, ανιχνευθείσας με δοκιμασία δοβουταμίνης, σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα ασταθούς στηθάγχης μετεμφραγματικά. Η εμφάνιση ισχαιμίας, σε απομακρυσμένη μυοκαρδιακή περιοχή (remote ischaemia), σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα καρδιακών συμβαμάτων και θανάτων. Τα συμπεράσματα της μελέτης είναι ότι στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών που παραμένουν ασυμπτωματικοί μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η πρώιμη εκτίμηση της λειτουργικότητας με υπερηχογραφική δοκιμασία δοβουταμίνης – ατροπίνης είναι ιδιαίτερα χρήσιμη. Η κατάδειξη μυοκαρδιακής βιωσιμότητας υπερηχογραφικά, είναι πιο σημαντική για την πρόγνωση ήπιων καρδιακών συμβαμάτων ενώ η εμφάνιση ισχαιμίας, ιδιαίτερα σε απομακρυσμένες περιοχές, είναι πιο χρήσιμη για την πρόγνωση μειζόνων καρδιακών συμβαμάτων όπως επανεμφάνιση εμφράγματος ή καρδιακός θάνατος. Η προγνωστική σημασία της υπερηχογραφικής δοκιμασίας κόπωσης (exercise stress echocardiography) μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου εκτιμήθηκε από τους Quintana και συνεργάτες.(94) Η μελέτη αφορά 203 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κοπώσεως με ποδήλατο, κατά μέσο όρο 7 ημέρες μετά το οξύ έμφραγμα και εν συνεχεία εκτιμήθηκαν υπερηχογραφικά. Στη μελέτη, ασθενείς με θετική δοκιμασία είχαν πτωχή

πρόγνωση. Οι καμπύλες επιβίωσης (σχήμα 3) είναι μειωμένες στους ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν αρνητική δοκιμασία.





**Σχήμα 3.** Καμπύλες χρόνου επιβίωσης και καμπύλες συμβαμάτων όπως έμφραγμα, θάνατος και επεμβάσεων επαναιμάτωσης σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.

Stress echo (+) = ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα μετά από δοκιμασία κόπωσης με υπερηχογράφημα.

Stress echo(-) = ασθενείς με αρνητικό αποτέλεσμα μετά από δοκιμασία κόπωσης με υπερηχογράφημα (Quintana et al, Am J Cardiol 1995;76:1115-1121).



Πιο λεπτομερής ανάλυση, έδειξε ότι τόσο η απλή δοκιμασία κόπωσης όσο και η υπερηχογραφική, είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες μειζόνων καρδιακών συμβαμάτων, ωστόσο η προγνωστική αξία της υπερηχογραφικής δοκιμασία κόπωσης είναι υψηλότερη.(94) Επιπλέον η θετικότητα της υπερηχογραφικής δοκιμασίας κόπωσης σχετίζεται με την έκταση της στεφανιαίας νόσου όπως αυτή εκτιμάται στη στεφανιαία αγγειογραφία. Η ευαισθησία της υπερηχογραφικής δοκιμασίας κόπωσης στην πρόγνωση μελλοντικών συμβαμάτων κυμαίνεται από 63 έως 80%. Η αξία της δοκιμασίας είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με εκτεταμένες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις ηρεμίας, ενώ στους ασθενείς που είναι απρόθυμοι ή ανίκανοι να ασκηθούν, η φαρμακολογική δοκιμασία κόπωσης αποτελεί πολύ καλή εναλλακτική λύση.

### **Ραδιοϊσοτοπικές μέθοδοι**

Οι ραδιοϊσοτοπικές μέθοδοι απεικόνισης μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ειδικά στην πρώιμη μετεμφραγματική περίοδο έχουν περιορισμένη χρήση λόγω πρακτικών δυσκολιών και αδυναμιών απεικόνισης οι οποίες σχετίζονται με την φαρμακοκινητική των ραδιοϊσοτόπων. Η πιο ακριβής ραδιοϊσοτοπική μέθοδος απεικόνισης της έκτασης του εμφράγματος του μυοκαρδίου γίνεται με τεχνήτιο (Tc-99m SESTAMIBI). Λόγω του ότι η διάχυση του φαρμάκου είναι ελάχιστη, ακόμα και καθυστερημένες απεικονίσεις αρκετές ώρες μετά το έμφραγμα μπορούν να δώσουν ακριβείς πληροφορίες όσον αφορά την έκταση του εμφράγματος. Αυτό έχει εκτιμηθεί τόσο σε πειραματικές όσο και σε κλινικές μελέτες. Σε ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε επαναιμάτωση κατά την οξεία φάση, η μέτρηση του κλάσματος εξώθησης ηρεμίας με ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία, σχετίζεται στενά με την πρόγνωση των ασθενών. Η μέτρηση της έκτασης του εμφράγματος με τεχνήτιο 99m συσχετίζεται πολύ καλά με άλλου είδους μετρήσεις όπως κλάσμα εξώθησης, δείκτη περιοχικής κινητικότητας, κρεατινική φωσφοκινάση και μέτρηση έκτασης εμφράγματος με Θάλλιο-201.

Σε μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη 471 ασθενών από τους Touboul και συνεργάτες,(95-100) μελετήθηκε η χρησιμότητα όλων των δοκιμασιών μετά από το έμφραγμα του μυοκαρδίου στη μετά θρομβόλυση εποχή. Από τη μελέτη φαίνεται ότι προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας είναι:

1. Ηλικία άνω των 56 ετών
2. Προηγούμενα οξέα ισχαιμικά επεισόδια
3. Ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας
4. Εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
5. Πτωχή δοκιμασία κόπωσης (φόρτιση λιγότερο από 120 W σε δοκιμασία κόπωσης)
6. Ανικανότητα εκτέλεσης δοκιμασίας κοπώσης
7. Μειωμένο κλάσμα εξώθησης
8. Παρουσία όψιμων δυναμικών (late potentials) και
9. Μειωμένη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (Heart rate variability).

### **Ηλεκτροκαρδιογραφία, 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή (holter), μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (Heart rate viability)**

Παρ' όλη την πληθώρα σχετικών μελετών που ερευνούν την αξία του Ηλεκτροκαρδιογραφήματος Μέσου Όρου (Signal AVERAGE ECG) και της Μεταβλητότητας της Καρδιακής Συχνότητας (Heart rate viability), τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά, όσον αφορά στην αξία τους στην πρόγνωση του αιφνίδιου θανάτου μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η ηλεκτροκαρδιογραφία μέσου όρου αναγνωρίζει όψιμα μεταδυναμικά (late potentials) και κατακερματισμένη αγωγή ερεθίσματος μέσα στην εμφραγματική περιοχή. Αυτή η ηλεκτρική αστάθεια είναι το υπόβαθρο ανάπτυξης κακοήθων αρρυθμιών μετεμφραγματικά. Ο Kouhar και συν.(96) κατέδειξε ότι η παρουσία όψιμων δυναμικών είναι

προγνωστική αυξημένης συχνότητας αιφνίδιων θανάτων μετεμφραγματικά. Άλλες πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η επαναιμάτωση μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης μεταδυναμικών.(97) Γενικά η προγνωστική αξία του καρδιογραφήματος μέσου όρου μετεμφραγματικά είναι κυμαινόμενη.

## **Συμπεράσματα**

Οι κατευθυντήριες γραμμές της διαστρωμάτωσης κινδύνου της μετά θρομβόλυσης εποχής συγκλίνουν στο ότι:

1. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου πρέπει να υποβάλλονται σε στεφανιογραφία με σκοπό την επαναιμάτωση είτε με διαδερμική αγγειοπλαστική είτε με αορτοστεφανιαία παράκαμψη.
2. Ασθενείς χωρίς επιπλοκές πρέπει να υποβάλλονται σε υπομέγιστη δοκιμασία κόπωσης πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο ή σε δοκιμασία κόπωσης με βάση τα συμπτώματα τρεις εβδομάδες μετά την έξοδο.
3. Ασθενείς που μπορούν να συμπληρώσουν 5 METS μπορούν να ακολουθήσουν συντηρητική αντιμετώπιση. Αν εμφανίζονται σημεία ισχαιμίας σε χαμηλή φόρτιση άσκησης, τότε αυτοί μετατίθενται στην ομάδα υψηλού κινδύνου και συνιστάται στεφανιογραφία. Εναλλακτικά, σε ασθενείς με εκτεταμένες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις ηρεμίας ή σε ασθενείς ανίκανους προς άσκηση, η ηχοκαρδιογραφία μπορεί να δώσει σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες ανάλογα και με την εμπειρία του κάθε κέντρου.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

### ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΔΟΒΟΥΤΑΜΙΝΗΣ–ΑΤΡΟΠΙΝΗΣ

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η εμφάνιση μειωμένης συσταλτικότητας αριστερής κοιλίας, μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου ή χρόνια στεφανιαία νόσο, δεν είναι πάντα μόνιμη. Η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας μπορεί να βελτιωθεί σημαντικά ακόμη και να γίνει φυσιολογική σε υποομάδες ασθενών μετά από επιτυχή επαναιμάτωση.(101,102) Η υπεροχή της επαναιμάτωσης συγκριτικά με την συντηρητική αντιμετώπιση, στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο και δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας έχει αποδειχτεί σε σειρά μελετών.(103,104) Η υπερηχογραφική δοκιμασία δοβουταμίνης είναι η νεότερη από σειρά δοκιμασιών για την ανίχνευση των ασθενών που η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας τους βελτιώνεται μετά από επαναιμάτωση.(105) Η υπερηχογραφία δοβουταμίνης ανιχνεύει την ινότροπη εφεδρεία του δυσλειτουργούντος αλλά βιώσιμου μυοκαρδίου με τη χορήγηση της ινότροπης ουσίας δοβουταμίνης. Το βιώσιμο μυοκάρδιο απαντά στη χορήγηση ινότροπης ουσίας με συνολική βελτίωση του κλάσματος εξώθησης ή με περιοχική βελτίωση, όπως αυτή καταδεικνύεται σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα. Η έκταση της ινότροπης εφεδρείας σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο και δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας είναι ανεξάρτητη της έκτασης της στεφανιαίας νόσου και η βελτίωση της συσπαστικότητας στις περιοχές που υποαιματούνται δεν απαιτεί τη βελτίωση της αιμάτωσης.(106) Βελτίωση της συσπαστικότητας με δοβουταμίνη προϋποθέτει ότι τουλάχιστον το 50% των μυοκυττάρων κάθε τμήματος να είναι βιώσιμα και είναι αντιστρόφως ανάλογη με την έκταση της διάμεσης ίνωσης μετά το έμφραγμα όπως αυτή εμφανίζεται σε βιοψία μυοκαρδίου.(107) Όταν το ποσοστό των βιώσιμων μυοκυττάρων αγγίζει το 75%, τότε υπάρχει συμφωνία στην εκτίμηση βιωσιμότητας μεταξύ υπερηχογραφικής δοκιμασίας δοβουταμίνης και Θαλλίου, όταν όμως αυτό το ποσοστό πέφτει κάτω από 50%, τότε η ευαισθησία της δοβουταμίνης μειώνεται.(108) Η προγνωστική αξία της δοβουταμίνης στην ανίχνευση βιώσιμου μυοκαρδίου αυξάνει όταν

παρατηρείται διφασική απάντηση: βελτίωση σε χαμηλή δόση με επακόλουθη επιδείνωση σε υψηλές δόσεις.(109,110) Η βελτίωση αυτή αντανακλά την έκλυση ινότροπης εφεδρείας κατά τη διάρκεια χαμηλής δόσης, ενώ στις υψηλότερες δόσεις εμφανίζεται ισχαιμία, με επακόλουθη επιδείνωση της αρχικά βελτιωμένης περιοχικής κινητικότητας.

### **Βελτίωση λειτουργικότητας μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη**

Οι αρχικές μελέτες της υπερηχογραφίας δοβουταμίνης έγιναν σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη και η διαγνωστική της ακρίβεια φαίνεται να είναι σχεδόν παρόμοια με αυτή του PET.(111) Σε μια μελέτη του Perone και συν.(112) η δοβουταμίνη ξεκίνησε σε δόση 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  για 5 λεπτά και η δόση αυξήθηκε στα 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  για άλλα 5 λεπτά με ταυτόχρονη ηχογραφική παρακολούθηση της αριστερής κοιλίας. Τα αποτελέσματα ήταν:

1. Ποσοστό 61% των δυσλειτουργούντων μυοκαρδιακών τμημάτων, τα οποία είχαν ινότροπη εφεδρεία βελτιώθηκαν λειτουργικά μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη.
2. Στο 87% των τμημάτων, στα οποία η συνολική λειτουργικότητα δε βελτιώθηκε μετά από επαναιμάτωση, δεν υπήρξε έκλυση ινότροπης εφεδρείας με δοβουταμίνη.
3. Η θετική και αρνητική προγνωστική αξία της δοβουταμίνης στην πρόγνωση βελτίωσης μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη είναι 91% και 82% αντίστοιχα.

Μια δεύτερη μεγάλη μελέτη του Kornel και συν.(109) περιέλαβε 61 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφία δοβουταμίνης και ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία και στην συνέχεια σε εγχείρηση επαναιμάτωσης. Η διφασική απάντηση (βελτίωση σε χαμηλή δόση και επιδείνωση σε υψηλή δόση δοβουταμίνης) είχε πολύ υψηλή προγνωστική αξία για βελτίωση λειτουργικότητας, ειδικά στα τμήματα τα οποία ήταν σοβαρά υποκινητικά στην ηρεμία. Από διάφορες μελέτες όπως αυτή του Mezuzin και συνεργατών(113) φαίνεται ότι ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν βελτίωση σε τουλάχιστον 6 τμήματα έχουν τη μεγαλύτερη βελτίωση του κλάσματος εξώθησης μετεγχειρητικά. Φαίνεται ότι η υπερηχογραφία δοβουταμίνης

μπορεί επίσης να προβλέψει τα μακροπρόθεσμα καρδιακά συμβάματα σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο. Η καρδιακή θνητότητα σε ασθενείς με περισσότερα από 5 βιώσιμα μυοκαρδιακά τμήματα μετά από εγχείρηση επαναιμάτωσης ήταν 3% και η υποομάδα αυτή, σχετίζεται με σημαντική βελτίωση του σταδίου καρδιακής ανεπάρκειας (NYHA) και του κλάσματος εξώθησης. Σε ασθενείς με μυοκαρδιακή βιωσιμότητα σε λιγότερα από 5 τμήματα., η καρδιακή θνητότητα μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη ήταν 31%.(114)

### **Δοκιμασία δοβουταμίνης και διαδερμική αγγειοπλαστική**

Η αξία της υπερηχογραφικής δοκιμασίας δοβουταμίνης στην πρόγνωση βελτίωσης λειτουργικότητας αριστερής κοιλίας μετά από αγγειοπλαστική σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και χρόνια στεφανιαία νόσο με συνοδό δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας έχει εκτιμηθεί σε σειρά μελετών. Την καλύτερη πρόγνωση εμφανίζει η διφασική απάντηση, ενώ τη χειρότερη πρόγνωση παρουσιάζουν δοκιμασίες στις οποίες δεν παρατηρούνται μεταβολές, ή παρατηρείται συνεχής και σταθερή βελτίωση με τη δοβουταμίνη.

### **Δοκιμασία δοβουταμίνης και οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου**

Η αξία της υπερηχογραφίας δοβουταμίνης στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου βρίσκεται στην ανίχνευση χειμαζόμενου μυοκαρδίου το οποίο συνήθως συσχετίζεται με σοβαρή υπολειπόμενη στένωση της αντίστοιχης στεφανιαίας αρτηρίας. Η παρουσία ισχαιμικής ή διφασικής απάντησης σε δύο ή περισσότερες εμφραγματικές περιοχές σχετίζεται με σοβαρή στένωση στις στεφανιαίες αρτηρίες και η ευαισθησία της είναι 82%, ενώ η ειδικότητά της είναι 80%. Η ευαισθησία αυξάνει σε παρουσία διφασικής απάντησης. Η δοβουταμίνη έχει επίσης προγνωστική αξία στην ανίχνευση της έκτασης της μυοκαρδιακής καταστροφής μετά από αγγειοπλαστική σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Όσον αφορά στο χρόνο της βελτίωσης, αυτή συνήθως εμφανίζεται σύντομα μετά την επαναιμάτωση, αλλά περίπου στο 1/4 των ασθενών απαιτούνται έως και 6 εβδομάδες για την αποκατάσταση της λειτουργικότητας.(115) Η δοβουταμίνη μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί

επίσης να ταυτοποιήσει υπολειπόμενη ισχαιμία και ισχαιμικό βιώσιμο μυοκάρδιο το οποίο μπορεί να δρά ως υπόστρωμα για μελλοντικά καρδιακά συμβάματα.

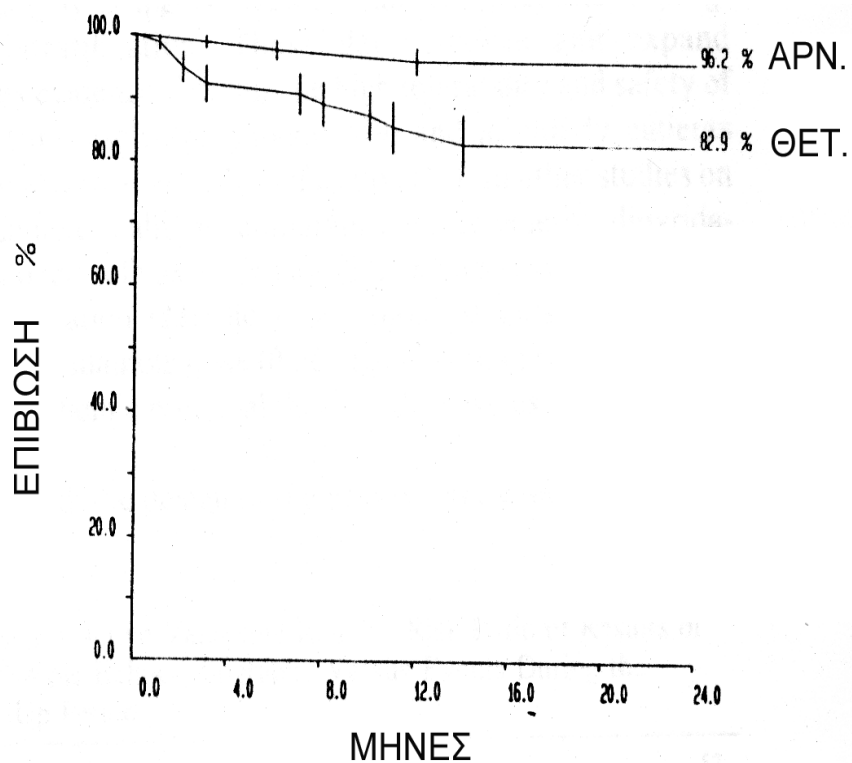
### **Προγνωστικές μελέτες δοβουταμίνης κατά την πρόιμη μετεμφραγματική περίοδο**

Σε μελέτη του Picanò και συν.(91) συμπεριλήφθησαν 314 ασθενείς με μέτρια και σοβαρή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία χαμηλής δόσης δοβουταμίνης μέχρι 10 μg/kg/min για την ανίχνευση βιωσιμότητας και ακολούθως υψηλή δόση μέχρι 40 μg/kg/min με χορήγηση ατροπίνης όταν αυτή ήταν απαραίτητη για την ανίχνευση μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Η περίοδος παρακολούθησης ήταν 9 μήνες και η παρουσία βιωσιμότητας σχετίστηκε με χαμηλή θνητότητα, 1,9% έναντι 5,5% στους ασθενείς που δεν εμφάνισαν βιωσιμότητα. Επίσης ο αριθμός των τμημάτων στα οποία εμφανίζεται βιωσιμότητα σχετίστηκε με καλύτερες καμπύλες επιβίωσης.

Μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη(116) σχεδιάστηκε για την εκτίμηση της αξίας της ηχοκαρδιογραφίας με διπυριδαμόλη στην πρόβλεψη επανεμφράγματος σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (μελέτη EPIC) . Ο αριθμός των ασθενών στην μελέτη αυτή ήταν 1080 και η περίοδος παρακολούθησης ήταν 14 μήνες. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι η δοκιμασία διπυριδαμόλης είναι λιγότερο αποτελεσματική στην πρόγνωση μελλοντικού εμφράγματος του μυοκαρδίου και περισσότερο αποτελεσματική στην πρόβλεψη μετεμφραγματικής στηθάγχης και καρδιακού θανάτου.

Σε μετα-ανάλυση υποομάδας υπερήλικων ασθενών (n=190) της ίδιας μελέτης,(117) δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές κατά την διάρκεια έγχυσης του φαρμάκου. Τα ευρήματα ήταν παρόμοια με εκείνα της προηγούμενης μελέτης. Θετική δοκιμασία διπυριδαμόλης συσχετίζεται με θετική δοκιμασία κοπώσεως. Επίσης η διπυριδαμόλη είναι αποτελεσματική στην διαστρωμάτωση κινδύνου (risk stratification) ειδικότερα όσον αφορά στην επιβίωση

(σχήμα 4). Οστόσο, στην πρόγνωση μελλοντικού εμφράγματος του μυοκαρδίου, η αξία της είναι μειωμένη.

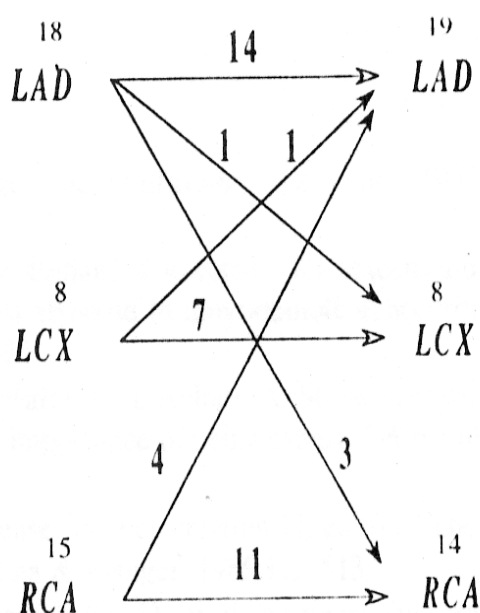


**Σχήμα 4.** Καμπύλες επιβίωσης σε ηλικιωμένους με αρνητική ή θετική υπερηχογραφική δοκιμασία διπυριδαμόλης. Υπάρχει σημαντική διαφορά τιμών μεταξύ των 2 ομάδων (Camerieri et al JACC;22:1809-1815).



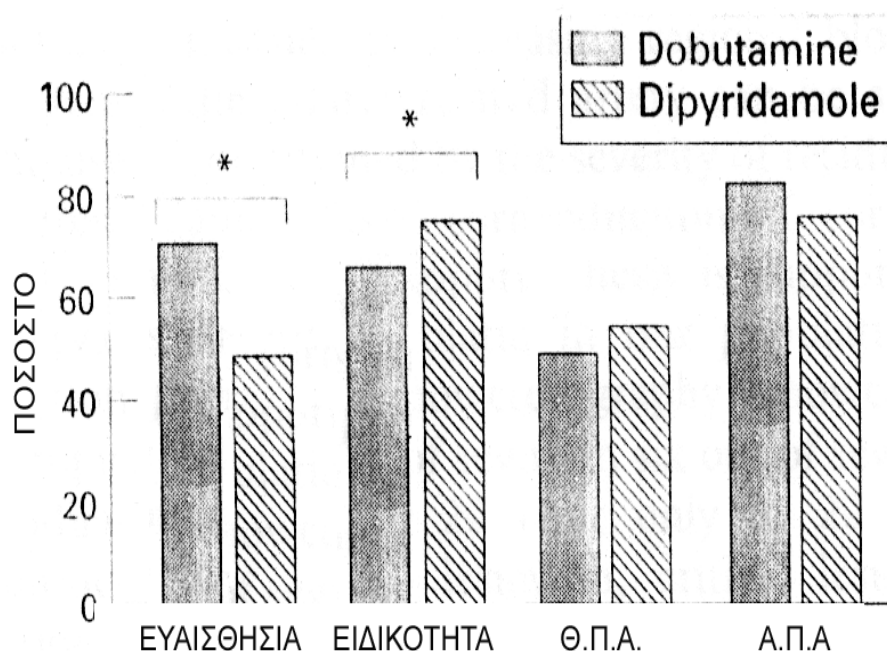
Μία άλλη ιταλική πολυκεντρική μετα-ανάλυση(118) εξετάζει την ικανότητα της δοκιμασίας διπυριδαμόλης και της δοκιμασίας δοβουταμίνης στην πρόβλεψη της ανατομικής θέσης μελλοντικού εμφράγματος. Αναλύθηκε υπο-ομάδα 70 ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν έμφραγμα μυοκαρδίου στους οποίους είχε προηγηθεί είτε δοκιμασία διπυριδαμόλης είτε δοκιμασία δοβουταμίνης. Τα ευρήματα δείχνουν ότι η πλειονότητα των εμφραγμάτων τα οποία επισυμβαίνουν στην διάρκεια 12 μηνών από θετική δοκιμασία, σχετίζονται με την περιοχή της ισχαιμίας αλλά η πλειονότητα των εμφραγμάτων δεν συσχετίζεται απαραίτητα με θετική δοκιμασία (σχήμα 5).

## ΙΣΧΑΙΜΙΑ            ΕΜΦΡΑΓΜΑ



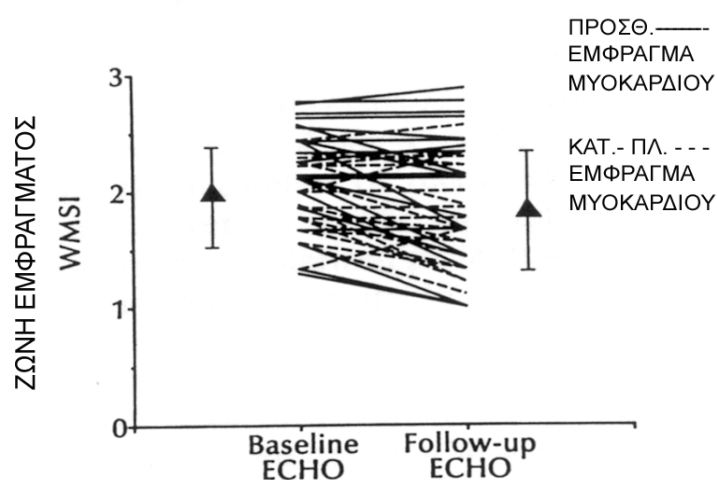
**Σχήμα 5.** Σχέση στεφανιαίας ανατομίας και κατανομή της δυσκινησίας μετά από έγχυση διπυριδαμόλης ή δοβουταμίνης. Σε 9 από τους 41 ασθενείς υπήρξε ασυμφωνία εμφάνισης ισχαιμίας και ανατομικής θέσης του εμφράγματος (Varga et al, JACC;28:45-51).

Στα πλαίσια της σύγκρισης των δοκιμασιών διπυριδαμόλης και δοβουταμίνης στην πρώιμη μετεμφραγματική περίοδο, μία μελέτη του Poli και συν.(119) εξέτασε συγκριτικά τις δύο δοκιμασίες στη ανίχνευση βιώσιμου μυοκαρδίου. Τα ευρήματα συνηγορούν ότι η δοβουταμίνη είναι πιο ευαίσθητη στην εύρεση βιώσιμου μυοκαρδίου στην εμφραγματική περιοχή αλλά υστερεί σε ειδικότητα στην πρόβλεψη επιβραδυνόμενης βελτίωσης της λειτουργικότητας στις ακινητικές περιοχές οι οποίες περιέχουν βιώσιμα μυοκύτταρα (σχήμα 6).



**Σχήμα 6.** Ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία της δοβουταμίνης και διπυριδαμόλης στην πρόγνωση της βελτίωσης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας (Poli et al, Heart,1996;75:240-246).

Τέλος, η αξία της χαμηλής δόσης δοβουταμίνης στην ανίχνευση αναστρέψιμης μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας σε θρομβολυθέν έμφραγμα μυοκαρδίου αξιολογήθηκε σε μελέτη του Smart και συν.(120) Η δοκιμασία ήταν ασφαλής στην πρώιμη μετεμφραγματική περίοδο. Η χορήγηση χαμηλής δόσης δοβουταμίνης ανιχνεύει με ακρίβεια αναστρέψιμη μυοκαρδιακή δυσλειτουργία σε όλες τις εμφραγματικές ανατομικές περιοχές (σχήμα 7). Η μείωση της ευαισθησίας στις μεγαλύτερες δόσεις συσχετίστηκε με την αύξηση της καρδιακής συχνότητας και την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η ευαισθησία της δοβουταμίνης ήταν ανεξάρτητη της επαναιμάτωσης ή μη των ασθενών. Οι συγγραφείς τονίζουν ότι η δοκιμασία χαμηλής δόσης δοβουταμίνης είναι πολύ χρήσιμη στην ανίχνευση βιώσιμου μυοκαρδίου κατά την πρώιμη μετεμφραγματική περίοδο σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θρομβόλυση.



**Σχήμα 7.** Συσχέτιση της ζώνης του εμφράγματος και του δείκτη περιοχικής κινητικότητας (WMSI) κατά την πρώιμη μετεμφραγματική περίοδο και στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης. Κατά την πρώιμη μετεμφραγματική περίοδο, η μέση τιμή του WMSI ήταν  $1.99 \pm 0.4$ . Ο WMSI μειώθηκε κατά  $>0.22$  σε 22 από τους 51 ασθενείς στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων 11 από τους 23 ασθενείς με πρόσθιο έμφραγμα και 11 από τους 28 ασθενείς με κατώτερο, οπίσθιο ή πλάγιο έμφραγμα. Η μέση τιμή του WMSI μειώθηκε σε  $1,81 \pm 0.52$  ( $P<0.01$ ) (Smart et al Circulation 1993;88:405-415).

## Πρωτόκολλα χορήγησης δοβουταμίνης

Υπάρχουν διάφορα πρωτόκολλα χορήγησης δοβουταμίνης ωστόσο το πιο διαδεδομένο είναι αυτό της Αμερικανικής Ηχοκαρδιογραφικής Εταιρείας. Η δοβουταμίνη εγχύεται δια μέσου περιφερικής φλέβας και η έγχυση ξεκινά στη δόση 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  για 3 λεπτά, ακολούθως 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  για άλλα 3 λεπτά και εν συνεχεία η δόση αυξάνεται για άλλα 3 λεπτά μέχρι τα 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ανα 10. Όταν δεν υπάρχει επίτευξη του 85% της τελικής καρδιακής συχνότητας, τότε χορηγείται ατροπίνη ενδοφλέβια μέχρι 1mg συνολική δόση. Η αρτηριακή πίεση μετράται ανά 3 λεπτά. Ο ασθενής παρακολουθείται ηλεκτροκαρδιογραφικά με τρεις απαγωγές και το ηλεκτροκαρδιογράφημα καταγράφεται ανά λεπτό. Οι υπερηχογραφικές εικόνες μελετώνται και αποθηκεύονται στις κλασικές λήψεις. Η αριστερή κοιλία χωρίζεται σε 16 τμήματα και η λειτουργικότητά της εκτιμάται σε κλίμακα από 1 έως 4 (1.Φυσιολογικό, 2.Υποκινητικό, 3.Ακίνητο και 4.Δυσκινητικό).

Το δεύτερο πρωτόκολλο που συνήθως χρησιμοποιείται είναι η εκτίμηση της λειτουργικότητας σε κλίμακα από 1 έως 5 (1.Φυσιολογικό, 2.Ήπια υποκινητικό, 3.Σοβαρά υποκινητικό, 4.Ακίνητο και 5.Δυσκινητικό). Σοβαρή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας ορίζεται ως τμηματική βαθμολογία (score) μεγαλύτερη του 3. Η διάγνωση της ισχαιμίας βασίζεται σε εμφάνιση νέας ή επιδεινούμενης τμηματικής λειτουργικότητας. Η μετατροπή ακινητικού τμήματος σε δυσκινητικό χωρίς την ενδιάμεση παρουσία βελτίωσης, δεν εκτιμάται ως σημείο ισχαιμίας. Μυοκαρδιακή βιωσιμότητα σε δυσλειτουργούντα τμήματα ορίζεται ως μείωση τουλάχιστον μίας μονάδας στο score κατά τη διάρκεια χαμηλής δόσης δοβουταμίνης (5 έως 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ).

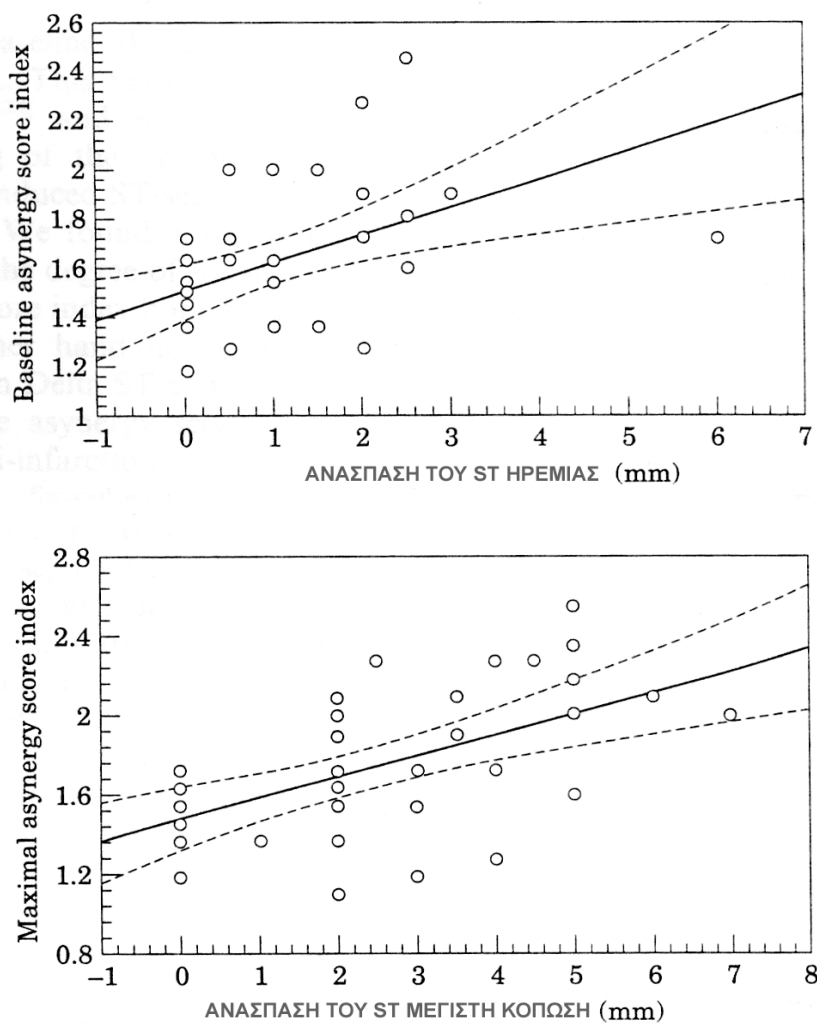
## **Δοκιμασία δοβουταμίνης και ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές.**

Υπάρχει διχογνωμία σχετικά με τη σχέση μεταξύ εμφάνισης ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια δοκιμασίας κόπωσης ή δοκιμασίας δοβουταμίνης και της μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Μερικοί συγγραφείς αναφέρουν ότι αυτό σχετίζεται με μυοκαρδιακή ισχαιμία ή μυοκαρδιακή βιωσιμότητα, ειδικότερα σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου.(121-124) Άλλοι συγγραφείς δεν ανίχνευσαν τέτοιες συσχετίσεις.(125-127) Οι περισσότεροι συμφωνούν ότι οι μεταβολές του ST κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης σχετίζονται με σοβαρές στενώσεις των στεφανιαίων αρτηριών. Η ανάσπαση του ST κατά της διάρκεια δοκιμασίας δοβουταμίνης κατά την πρόιμη μετεμφραγματική περίοδο δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Ένα τμήμα του ειδικού μέρους του παρόντος πονήματος αναφέρεται σε σχετικά ευρήματα στην δική μας ομάδα ασθενών. Ο Elhendy και συν.(128) μελέτησαν την εμφάνιση ανάσπασης του ST κατά την διάρκεια δοκιμασίας δοβουταμίνης σε ασθενείς πριν και μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Σε αυτή τη μελέτη φαίνεται ότι η εμφάνιση ανάσπασης του ST συμβαίνει στην πλειονότητα των ασθενών με διατοιχωματικό έμφραγμα μυοκαρδίου. Αν και η ανάσπαση του ST σε αυτή την ομάδα ασθενών αδυνατεί να ταυτοποιήσει ασθενείς με παραμονή ισχαιμίας μετεγχειρητικά, η απουσία της σχετίζεται με απουσία μετεγχειρητικής ισχαιμίας.

Η παθοφυσιολογική σημασία της εμφάνισης ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια δοκιμασίας δοβουταμίνης μπορεί να διαφέρει μεταξύ ασθενών με πρόσφατο και παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου. Ειδικά σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, η βελτίωση της λειτουργικότητας είναι μεγαλύτερη σε αυτούς που εμφανίζουν ανάσπαση του ST.(124) Αντίθετα σε ασθενείς με παλαιά εμφράγματα, ιδιαίτερα σε αυτούς οι οποίοι πρόκειται να υποστούν εγχείρηση επαναιμάτωσης, συνήθως εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά ισχαιμίας παρά βιωσιμότητας. Έτσι η εμφάνιση ανάσπασης του ST σε αυτή την υποομάδα ασθενών περισσότερο σχετίζεται με μυοκαρδιακή ισχαιμία και λιγότερο συχνά με μυοκαρδιακά

ανευρύσματα. Έτσι φαίνεται ότι οι μηχανισμοί της ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια δοβουταμίνης μπορεί να διαφέρουν στις διάφορες υποομάδες ασθενών. Φαίνεται ότι η εμφάνιση ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια δοβουταμίνης είναι συχνό εύρημα σε συμπτωματικούς ασθενείς με παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου και σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης περιοχικής ισχαιμίας συγκριτικά με τους ασθενείς οι οποίοι δεν εμφανίζουν ανάσπαση του ST.

Στην προ-βρομβολυτική εποχή, η ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια κόπωσης μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου συνήθως εκτιμάται ως δείκτης δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας και εκτεταμένης μυοκαρδιακής νέκρωσης η οποία δεν σχετίζεται απαραίτητα με ισχαιμία.(129,130) Ωστόσο αποτελέσματα διαφόρων μελετών έχουν δείξει ότι αυτό το ηλεκτροκαρδιαγραφικό εύρημα σχετίζεται με αναστρέψιμα ελλείμματα Θαλλίου-201 στην εμφραγματική περιοχή και αποκαθίσταται μετά από στεφανιαία επαναιμάτωση. Αυτό σημαίνει ότι η ανάσπαση του ST μπορεί να υποδηλώνει υπολειπόμενη μυοκαρδιακή ισχαιμία. Ο Margonato και συνεργάτες(121) μελέτησαν 25 ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου οι οποίοι υποβλήθηκαν σε σπινθηρογράφημα Θαλλίου-201 σε διάστημα 6 μηνών μετά το επεισόδιο. Από τους 17 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν ανάσπαση του ST, οι 16 (ποσοστό 94%) παρουσίασαν αναστρέψιμα ελλείμματα στην εμφραγματική περιοχή ενδεικτικά βιώσιμου μυοκαρδίου και υπολειπόμενης ισχαιμίας. Σε μελέτη του Lanzarini και συν.,(131) η συχνότητα ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια stress echo με δοβουταμίνη ήταν 55%. Αυτή η ανάσπαση του ST σχετίστηκε στη μελέτη με μεγαλύτερης έκτασης έμφραγμα το οποίο σχετίζεται με αυξημένο score ασυνεργίας στο stress echo και μεγαλύτερο αριθμό δυσκινητικών τμημάτων σε ηρεμία, όταν συγκρίνεται με ασθενείς οι οποίοι δεν εμφάνισαν ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια stress echo (σχήμα 8).



**Σχήμα 8.** Γραμμική συσχέτιση μεταξύ ανάσπασης του ST και δείκτη WMSI σε 42 ασθενείς κατά την φάση ηρεμίας (A) και κατά την φάση της μέγιστης κόπωσης (B). Παρατηρείται σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο παραμέτρων (Lanzarini et al Eur Heart J 1996;17:1008-1014).

Στη συγκεκριμένη μελέτη, η παρουσία βιωσιμότητας ανιχνεύθηκε σε παρόμοιο ποσοστό στους ασθενείς και των δύο υπο-ομάδων. Έτσι η μελέτη καταδεικνύει ότι η ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια stress echo με δοβουταμίνη κατά την πρώιμη μετεμφραγματική περίοδο δεν είναι ειδικός δείκτης ισχαιμίας. Όταν η ανάσπαση του ST σχετίζεται με μεγάλη ακινητική περιοχή και μη αναστρέψιμες διαταραχές κινητικότητας, η δοκιμασία δοβουταμίνης μπορεί να χαρακτηρίσει υπολειπόμενη ισχαιμία εντός της εμφραγματικής περιοχής. Ωστόσο, όταν η ανάσπαση του ST σχετίζεται με μικρότερες σε έκταση ακινητικές περιοχές, τότε υποδηλώνει σημαντική υπολειπόμενη μυοκαρδιακή ισχαιμία. Σε αυτούς τους ασθενείς η μυοκαρδιακή επαναιμάτωση φαίνεται να αποκαθιστά την ανάσπαση του ST και να βελτιώνει τη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας. Σε μία άλλη μελέτη του O'Sullivan και συν.,(132) μελετήθηκαν 27 ασθενείς με αποδεδειγμένη ύπαρξη στεφανιαίας νόσου οι οποίοι υποβλήθηκαν σε δοκιμασία stress echo με δοβουταμίνη και στους οποίους αξιολογήθηκαν ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές οι οποίες προκλήθηκαν από τη δοβουταμίνη καθώς και συσχετίστηκαν με τις διαταραχές κινητικότητας. Μεταβολές του ST παρατηρήθηκαν στην πλειονότητα των ασθενών αλλά δεν είναι οι μόνες ηλεκτρικές διαταραχές οι οποίες συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας δοβουταμίνης. Η διάρκεια του QRS και του QTC αυξάνει σε παρουσία στεφανιαίας νόσου και αυτές οι μεταβολές της διάρκειας του QRS συσχετίζονται με διαταραχές διαστολικής λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας. Οι διαταραχές του ST δεν έδειξαν σταθερή συσχέτιση με διαταραχές κινητικότητας και χαρακτηρίστηκαν στη μελέτη ως μη ειδικές.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

### ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΒΙΩΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΙΚΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ

#### ΜΕΘΟΔΟΙ

#### ΘΑΛΛΙΟ-201

Το Θάλλιο-201 συνήθως περιγράφεται ως ανιχνευτής αιμάτωσης διότι η έκπλυσή του είναι σταθερή όταν η μυοκαρδιακή ροή είναι εντός φυσιολογικών τιμών. Ωστόσο η απεικόνιση του Θαλλίου το οποίο είναι ένα ανάλογο του Καλίου, εξαρτάται από την πρόσληψή του από τα μυοκύτταρα, η οποία με τη σειρά της εξαρτάται από την ενεργή μεταφορά του διαμέσου της σαρκολλειμματικής μεμβράνης. Αυτή η εξάρτηση του Θαλλίου-201 από τη μυοκαρδιακή πρόσληψη, το κατατάσσει σε έναν από τους καλύτερους δείκτες μυοκαρδιακής βιωσιμότητας. Οι πρώτες βιβλιογραφικές αναφορές των ελλειμμάτων Θαλλίου-201 κατά τη διάρκεια άσκησης τα οποία μετατρέπονται σε φυσιολογικά μετά από 3-4 ώρες ηρεμίας, έγιναν στη δεκαετία του '70. Το κλασικό πρωτόκολλο δοκιμασίας κόπωσης με Θάλλιο περιλαμβάνει τη χορήγηση μίας δόσης Θαλλίου κατά τη διάρκεια της κόπωσης κατά την οποία εκτιμάται η παρουσία στεφανιαίας νόσου και η έκταση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Η επανακατανομή του Θαλλίου-201 αντανακλά την ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης και την παρουσία μυοκαρδιακής βιωσιμότητας. Η απουσία επανακατανομής του 3-4 ώρες μετά την άσκηση ωστόσο φαίνεται να υπερεκτιμά την έκταση της μυοκαρδιακής νέκρωσης συγκρινόμενη με εικόνες οι οποίες προέρχονται από εξετάσεις, οι οποίες έγιναν με δεύτερη έγχυση κατά τη διάρκεια του σταδίου ηρεμίας.(133,134) Υπάρχουν πολλές μελέτες οι οποίες αποδεικνύουν ότι το πρωτόκολλο μίας έγχυσης υποεκτιμά την έκταση μυοκαρδιακής βιωσιμότητας σε σχέση με το πρωτόκολλο δύο εγχύσεων (έγχυση πρώτη κατά το τέλος της άσκησης και δεύτερη έγχυση 3-4 ώρες αργότερα κατά το στάδιο ηρεμίας). Η ποσοτικοποίηση της πρόσληψης Θαλλίου-201 έχει επιτρέψει πιο ακριβή μέτρηση μυοκαρδιακής βιωσιμότητας και

καλύτερη πρόβλεψη της βελτίωσης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας μετά από επαναιμάτωση.

## **Πρωτόκολλα έγχυσης**

### **1. Απεικόνιση όψιμης αναδιανομής Θαλλίου-201 (late redistribution image)**

Αυτή περιλαμβάνει απεικόνιση 18 με 24 ώρες μετά την έγχυση του Θαλλίου-201 και με αυτό τον τρόπο επιτρέπει μεγαλύτερη περίοδο ανακατανομής του φαρμάκου. Η πρόσληψή του με αυτόν τον τρόπο μπορεί να φανεί σε σημαντικό αριθμό μυκαρδιακών τμημάτων, τα οποία φαίνονται νεκρωμένα με τον συμβατικό τρόπο απεικόνισης 3-4 ώρες μετά την άσκηση.(135-138) Σε μελέτη του Perone και συν.(139) καθυστερημένη ανακατανομή μία ημέρα μετά από την αρχική έγχυση ήταν εμφανής στο 1/5 των τμημάτων τα οποία είχαν κριθεί ως νεκρωμένα στην απεικόνιση 4 ωρών μετά την άσκηση. Η καθυστερημένη επανακατανομή έχει μεγάλη αξία στην ανίχνευση βιωσιμότητας. Αρκετές μελέτες έχουν συγκρίνει τα ευρήματα της καθυστερημένης ανακατανομής με τη βελτίωση της συσταλτικότητας μετά από επαναιμάτωση. Μία από αυτές τις μελέτες του Kiat και συν.(138) έδειξε ότι το 95% των τμημάτων τα οποία κρίνονται βιώσιμα με αυτό το πρωτόκολλο, παρουσιάζουν βελτίωση της συσπαστικότητας μετά από εγχείρηση επαναιμάτωσης. Ακόμη και με τις καθυστερημένες λήψεις μετά το 24ωρο, ένα σημαντικό ποσοστό των τμημάτων μπορεί να κριθούν λανθασμένα ως ινώδη ή νεκρωμένα και παρ' όλ' αυτά να βελτιωθούν μετά από επαναιμάτωση. Το πρόβλημα με τις πολύ καθυστερημένες λήψεις, είναι ότι όσο καθυστερεί η απεικόνιση, τόσο η ποιότητά της μειώνεται και αυτό έχει άμεση σχέση με τον ρυθμό έκπλυσης του Θαλλίου-201 από τα μυοκύτταρα. Έτσι ο χρόνος που απαιτείται για ικανοποιητικές απεικονίσεις αυξάνει όσο πιο καθυστερημένη είναι η λήψη.

### **2. Μέθοδοι επανέγχυσης Θαλλίου-201**

Το πρωτόκολλο αυτό έχει καθιερωθεί εδώ και αρκετά χρόνια και περιλαμβάνει την δεύτερη έγχυση μικρότερης ποσότητας της ουσίας 3-4 ώρες μετά την άσκηση.(140)

Έχει βρεθεί ότι η επανέγχυση μικρότερης δόσης Θαλλίου-201 βελτιώνει την ευαισθησία της μεθόδου στην ανίχνευση αναστρέψιμων ελλειμμάτων. Με το πρωτόκολλο αυτό έχει αποδειχθεί ότι ποσοστό τμημάτων μέχρι και 70%, τα οποία θεωρούνται ως ουλή, παρουσιάζουν επανακατανομή 3-4 ώρες μετά το πέρας της κόπωσης. Η επανέγχυση αυξάνει τη θετική και αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου σε 85%, ποσοστό το οποίο είναι σημαντικά αυξημένο σε σχέση με το αντίστοιχο ποσοστό με το πρωτόκολλο μίας έγχυσης.(140-141) Σε περίπτωση που υπάρχει ανάπτυξη παράπλευρου στεφανιαίου δικτύου, η χορήγηση νιτρογλυκερίνης υπογλωσσίως πριν από την επανέγχυση, αυξάνει την ευαισθησία της μεθόδου.(142) Σε σειρά μελετών επίσης έχει αποδειχθεί ότι μετά από επανέγχυση, ένα ποσοστό των τμημάτων στα οποία προκαλείται αναστρεψιμότητα παρουσιάζουν πιο σοβαρά ελλείμματα. Αυτό το φαινόμενο το οποίο χαρακτηρίζεται ως φαινόμενο διαφορικής πρόσληψης, αποδίδεται σε μειωμένη πρόσληψη της περιοχικής πρόσληψης Θαλλίου-201 στις ισχαιμικές περιοχές συγκρινόμενες με τις φυσιολογικές περιοχές, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση μεγαλύτερων ελλειμμάτων.(143) Λόγω του φαινομένου της διαφορικής πρόσληψης, για την πλήρη μελέτη του ασθενούς συνιστάται η καταγραφή εικόνων τόσο μετά την κόπωση όσο και 3-4 ώρες αργότερα αλλά και μετά από επαναχορήγηση (3 set απεικόνισης). Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου αυξάνουν στο μέγιστό τους με αυτόν τον τρόπο εκτέλεσης της εξέτασης.

### **3. Απεικόνιση ηρεμίας - επανακατανομής**

Το πρωτόκολλο αυτό είναι χρήσιμο σε ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.(144) Έχει βρεθεί ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ελλειμμάτων ηρεμίας εμφανίζουν επανακατανομή Θαλλίου-201 όταν οι λήψεις γίνονται αρκετές ώρες αργότερα.(145-146) Το εύρημα είναι σημαντικό, αν αναλογιστεί κανείς ότι πολλοί από τους ασθενείς με τέτοια ελλείμματα μπορεί να βελτιωθούν σημαντικά όσον αφορά στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας μετά από επαναιμάτωση, κι έχει μεγάλη

αξία στις μελέτες βιωσιμότητας μυοκαρδίου. Σε μελέτη του Iskadrjan και συν.(144) φαίνεται ότι η παρουσία τέτοιων αναστρέψιμων ελλειμμάτων σχετίζεται με μεγάλη πιθανότητα βελτίωσης του κλάσματος εξωθήσεως μετά από επαναιμάτωση. Η ποσοτικοποίηση της περιοχικής πρόσληψης του Θαλλίου-201 στις μελέτες ηρεμίας-επανακατανομής έχει μεγάλη αξία και συσχετίζεται πολύ καλά με τα ευρήματα του πρωτοκόλλου κόπωση – επανακατανομή – επανέγχυση όταν μελετάται η βιωσιμότητα του μυοκαρδίου.(147)

#### **4. Βελτίωση απεικόνισης με νιτρώδη.**

Έχει βρεθεί ότι η χορήγηση νιτρώδους βελτιώνει τη ροή στην περιεμφραγματική περιοχή και ενισχύει την πρόσληψη του Θαλλίου-201. Σε μελέτη του Basu και συν.(148) η οποία έγινε σε ασθενείς κατά μέσο όρο 6 εβδομάδες μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και θρομβολυτική θεραπεία, η ικανότητα του Θαλλίου-201 στη διάγνωση αναστρέψιμης ισχαιμίας βελτιώνεται μετά από χορήγηση νιτρώδους κατά 50%. Στην ίδια μελέτη φαίνεται ότι ο συνδιασμός Θαλλίου-201 και νιτρώδους βελτιώνει την πρόγνωση μειζόνων καρδιακών συμβαμάτων από 13 σε 49%, συγκρινόμενη με την απλή χορήγηση Θαλλίου-201. Συνοψίζοντας τα πρωτόκολλα χορήγησης Θαλλίου-201 θα λέγαμε ότι:

1. Το εύρημα αναστρέψιμης ισχαιμίας καταδεικνύει την παρουσία ισχαιμικού και βιώσιμου μυοκαρδίου και έχει σημαντική προγνωστική αξία για τη βελτίωση της λειτουργικότητας του συγκεκριμένου τμήματος μετά από επαναιμάτωση.
2. Μη αναστρέψιμα ελλείμματα μέτριας έκτασης μπορεί να περιέχουν ποσοστό βιώσιμου μυοκαρδίου, εύρημα το οποίο έχει αποδειχθεί σε συγκριτικές μελέτες Θαλλίου-201 και PET.(149) Σημαντικό είναι να διαγνωστεί κατά πόσο ένα τέτοιο έλλειμμα σχετίζεται με δυσλειτουργία του μυοκαρδιακού τμήματος, διότι σ' αυτή την περίπτωση η πιθανότητα βελτίωσης μετά από επαναιμάτωση μειώνεται αισθητά.(150)

3. Μόνιμα ελλείμματα τα οποία παρουσιάζονται σε μεγάλη μυοκαρδιακή έκταση σχετίζονται σε μεγάλο ποσοστό με απουσία βιωσιμότητας. Η πιθανότητα βελτίωσης τέτοιων τμημάτων μετά από επαναιμάτωση είναι περίπου 10%.(151)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

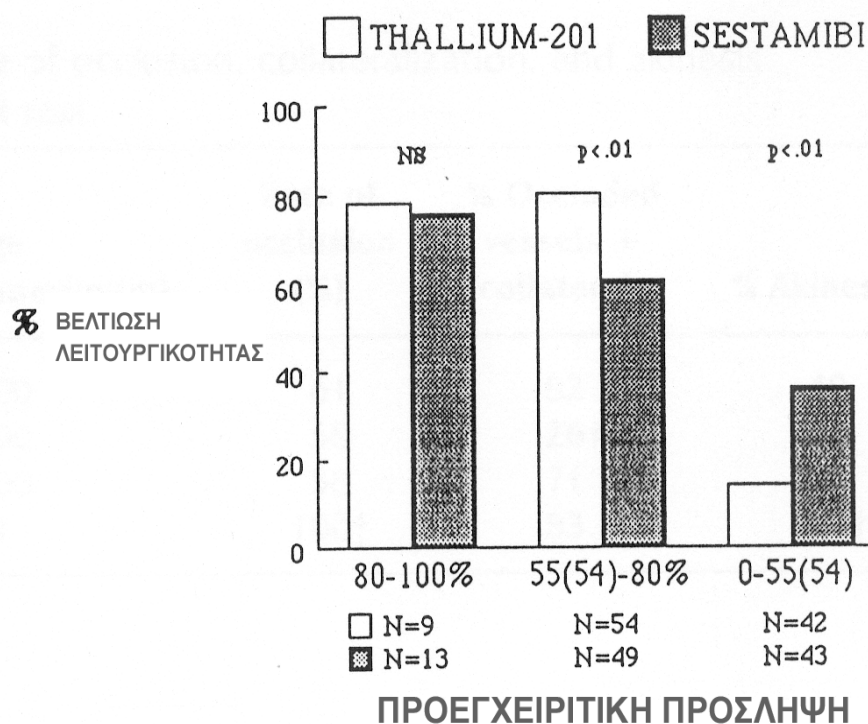
### ΤΕΧΝΗΤΙΟ (Tc-99m SESTAMIBI)

Το Τεχνητίο 99-m SESTAMIBI είναι μία λιποφιλική κατιονική ουσία. Σε αντίθεση με το Θάλλιο-201, η πρόσληψή του διαμέσου του μυοκαρδιακού κυττάρου είναι πρωτίστως παθητική και η πρόσληψη εξαρτάται από ηλεκτροχημικές διαφορές διαμέσου της σαρκολλειμματικής και μιτοχονδριακής μεμβράνης.(152) Η δυνατότητα επανακατανομής του τεχνητίου για τους λόγους που προαναφέρουμε είναι μικρή.(153-155) Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η αξία του τεχνητίου στην ανίχνευση βιωσιμότητας να είναι αμφιλεγόμενη. Οι λόγοι για τους οποίους τα αποτελέσματα σχετικών μελετών είναι αντιφατικά είναι:

1. Το γεγονός ότι για την πρόσληψη και κατακράτηση του τεχνητίου απαιτείται τόσο μυοκαρδιακή ροή όσο και ακέραια κυτταρική μεμβράνη, θεωρητικά το κατατάσσει στους καλούς δείκτες βιωσιμότητας. Ωστόσο,
2. η απουσία επανακατανομής εμποδίζει σε αρκετές περιπτώσεις την ανίχνευση βιωσιμότητας διότι δυσλειτουργούντα μυοκαρδιακά τμήματα χαρακτηρίζονται ως νεκρωμένα σε παρουσία μειωμένης μυοκαρδιακής ροής.

Τέτοια τμήματα σε αντίστοιχες μελέτες Θαλλίου-201 χαρακτηρίζονται ως χεμαζόμενα και πιθανόν να επιδέχονται βελτίωση στη λειτουργικότητά τους μετά από επαναιμάτωση. Ένας άλλος λόγος μειωμένης ευαισθησίας στην ανίχνευση βιωσιμότητας είναι ότι χρονίως υποαιματούμενες περιοχές παρουσιάζουν χαμηλή πρόσληψη τεχνητίου λόγω της απουσίας επανακατανομής. Σε μελέτη του Sinusas και συν.(155) η οποία έγινε σε ζώα και στην οποία χορηγήθηκαν Θάλλιο-201 και τεχνητίο 99m SESTAMIBI κατά την ηρεμία, εκτιμήθηκε η περιοχική κατανομή των δύο ουσιών 3 ώρες μετά τη χορήγηση. Οι δραστηριότητες των δύο ουσιών ήταν παρόμοιες σε διάφορες τιμές μυοκαρδιακής ροής, εύρημα το οποίο έρχεται σε αντίθεση με ότι λογικά κανείς θα ανέμενε. Η κλινική αξία του τεχνητίου στην εκτίμηση βιωσιμότητας σε ανθρώπους, εκτιμήθηκε από τον Dakik και συν.(156) σε ασθενείς με

σοβαρή στένωση του πρόσθιου κατιόντα κλάδου και δυσλειτουργία του πρόσθιου τμήματος της αριστερής κοιλίας, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Υπήρξε πολύ καλή συσχέτιση μεταξύ της ποσοτικοποίησης της πρόσληψης τεχνητίου και της έκτασης βιώσιμου μυοκαρδίου όπως αυτό ανευρέθη σε ιστοπαθολογική μελέτη. Η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία του τεχνητίου ήταν 79% και 100% αντίστοιχα για την πρόβλεψη της βελτίωσης του μυοκαρδίου μετά από εγχείρηση επαναιμάτωσης. Τα πράγματα είναι ίσως λίγο διαφορετικά όταν αναφερόμαστε σε ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Συγκριτικές μελέτες τεχνητίου και PET όπως αυτή του Agigi και συν.,(157) έχουν δείξει ότι όταν η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι μικρή ή μέτρια τότε υπάρχει καλή συσχέτιση μεταξύ τεχνητίου και PET στην ανίχνευση βιωσιμότητας. Όταν ωστόσο αναφερόμαστε σε ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, τότε το τεχνητίο δείχνει τάση υποεκτίμησης της παρουσίας βιωσιμότητας. Σε μια άλλη μελέτη του Marzullo και συν.(158) ερευνήθηκε ο συσχετισμός χορήγησης Θαλλίου-201 σε ηρεμία και τεχνητίου στην ανίχνευση βιωσιμότητας. Η μελέτη αναφέρεται σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου και περιοχικές διαταραχές λειτουργικότητας σε ηρεμία. Οι ασθενείς μελετήθηκαν σε διαφορετικές ημέρες με τεχνητίο και Θάλλιο-201 και ο συσχετισμός έγινε με τη βελτίωση της λειτουργικότητας μετά από επαναιμάτωση. Τα ευρήματα της μελέτης δείχνουν ότι απουσία συσχέτισης των δύο εξεταστικών μεθόδων υπήρξε σε ποσοστό 5% μυοκαρδιακών τμημάτων. Όταν σ' αυτά περιλαμβάνονται και τμήματα με σοβαρή δυσλειτουργία ηρεμίας, τότε το ποσοστό αυξάνεται στο 24%. Σ' αυτά τα τμήματα υπήρξε σαφής υπεροχή του Θαλλίου-201 στην ανίχνευση βιωσιμότητας (σχήμα 9).



**Σχήμα 9.** Γράφημα το οποίο δείχνει την συσχέτιση μεταξύ της βελτίωσης της λειτουργικότητας μετά από επαναιμάτωση και της πρόσληψης Θαλλίου-201 και τεχνητίου  $^{99m}$  sestamibi σε ομάδα 105 ασθενών οι οποίοι εμφάνιζαν διαταραχή περιοχικής λειτουργικότητας στην ηρεμία. Τμήματα με φυσιολογική ή ήπια μειωμένη πρόσληψη Θαλλίου-201 ή τεχνητίου  $^{99m}$ , έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα βελτιωσης της συσταλτικότητας μετά από επαναιμάτωση (Marzullo et al, J Nucl Med,1995;2:312).

Από την μελέτη εγείρεται το ερώτημα ποια από τις δύο ουσίες είναι καλύτερη στην ανίχνευση βιώσιμου μυοκαρδίου σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα. Φαίνεται ότι το Θάλλιο-201 υπερέχει του τεχνητίου σε αυτήν την κατηγορία ασθενών, εύρημα το οποίο είναι σε συμφωνία και με άλλη μελέτη του Dilsizian και συν.(159) Σε αυτήν τη μελέτη η απουσία συσχέτισης έφτασε μέχρι και το ποσοστό του 30%. Τα κλινικά συμπεράσματα απ' αυτές τις



μελέτες, δείχνουν ότι το τεχνητίο σταθερά υπολλείπεται του Θαλλίου-201 σε ανίχνευση βιωσιμότητας ειδικά σε μυοκαρδιακά τμήματα τα οποία παρουσιάζουν δυσλειτουργία ηρεμίας.

### **Παρατεταμένη χορήγηση τεχνητίου 99m SESTAMIBI για ανίχνευση βιωσιμότητας**

Η αρχική πρόσληψη του Θαλλίου-201 είναι ανάλογη της μυοκαρδιακής ροής.(160) Ωστόσο μετά από διαφλέβια χορήγηση Θαλλίου, η ουσία δεν παραμένει σταθερά προσκολλημένη στο μυοκάρδιο αλλά παρατηρείται συνεχής ανταλλαγή του προσληφθέντος Θαλλίου-201 με αυτό της συστηματικής κυκλοφορίας.(161) Αυτό επιτρέπει την επανακατανομή του σε περιοχές οι οποίες αρχικά δεν είχαν προσλάβει την ουσία, έτσι, όταν κανείς συλλέξει εικόνες 18 με 72 ώρες αργότερα, σε αυτές μπορεί να ανιχνευθεί βιώσιμο μυοκάρδιο με σημαντική κλινική προγνωστική αξία. Το τεχνητίο-99m όπως και το Θάλλιο-201 προσλαμβάνεται από το μυοκάρδιο σε βαθμό ανάλογο της μυοκαρδιακής ροής. Ωστόσο δεν παρουσιάζει το φαινόμενο της επανακατανομής στο ισχαιμικό μυοκάρδιο, γεγονός που το καθιστά λιγότερο χρήσιμο στην ανίχνευση βιώσιμου μυοκαρδίου. Σε μελέτη του Miron και συν.(162) μελετήθηκε το κατά πόσο η συνεχής χορήγηση τεχνητίου 99m SESTAMIBI υπερέχει της εφ' άπαξ χορήγησης σε τρόπο αντίστοιχο με αυτόν της επαναχορήγησης Θαλλίου. Η παρατεταμένη παρουσία του τεχνητίου κατά τους συγγραφείς μπορεί να δημιουργήσει in vivo συνθήκες παρόμοιες με πειραματικές μελέτες όπως αυτή του Beanlands και συν.(163). Σε αυτήν τη μικρή μελέτη η οποία περιελάμβανε 25 ασθενείς, φαίνεται ότι οι εικόνες που ελήφθησαν μετά από συνεχή έγχυση τεχνητίου σχετίζονται πολύ καλά με τις εικόνες που ελήφθησαν 24 ώρες μετά από χορήγηση Θαλλίου και ότι η συνεχής έγχυση τεχνητίου μπορεί να δώσει πληροφορίες βιωσιμότητας αντίστοιχες με εκείνες του Θαλλίου.

Πολλές μελέτες συγκρίνουν τη διαγνωστική αξία Θαλλίου και τεχνητίου στην ανίχνευση βιωσιμότητας. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι με χρήση ποσοτικών μετρήσεων της

περιοχικής πρόσληψης, το τεχνητίο είναι ικανό να παρέχει συγκρίσιμα αποτελέσματα με εκείνα του Θαλλίου καθώς και σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες για βελτίωση λειτουργικότητας μετά από επαναιμάτωση. Ακόμη και σε τμήματα τα οποία έχουν σοβαρή μείωση μυοκαρδιακής ροής σε ηρεμία, μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι το τεχνητίο δίνει παρόμοια αποτελέσματα με το Θάλλιο-201.(155)

### **SESTAMIBI ηλεκτροκαρδιογράφημα GATED SPECT**

Η χρήση ECG gated SPECT στην απεικόνιση επιτρέπει την εκτίμηση της τοιχωματικής κινητικότητας και του κλάσματος εξώθησης καθώς και της μυοκαρδιακής αιμάτωσης και βελτιώνει την ικανότητα του τεχνητίου στην πρόγνωση βιωσιμότητας. Σε μελέτη του Levine και συν.,(164) η απεικόνιση ηρεμίας με ECG gated SPECT χρησιμοποιήθηκε προεγχειρητικά καθώς και 1 και 6 εβδομάδες μετά από επανεγχείριση. Ο συνδιασμός αιμάτωσης και λειτουργικότητας είχε ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και προγνωστική αξία 95, 55, 96, 50% αντίστοιχα και η συνολική ακρίβεια της μεθόδου στην ανίχνευση βιωσιμότητας ήταν 91%.

### **Σύγκριση Τεχνητίου 99m SESTAMIBI με άλλες διαγνωστικές μεθόδους στην ανίχνευση βιωσιμότητας**

#### **1. Σύγκριση ECG gated SPECT και Θαλλίου-201**

Η ικανότητα διάγνωσης βιώσιμου μυοκαρδίου με τεχνητίου-99m gated SPECT συγκρίθηκε με αυτή του θαλλίου-201 σε μελέτη του Dunkan και συν.(165) στην οποία συμπεριλήφθησαν 30 ασθενείς. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι αν και οι δύο τεχνικές είναι συγκρίσιμες ως προς την αξία τους, η απεικόνιση με τεχνητίο-99m υπερέχει, διότι επιτρέπει την ταυτόχρονη εκτίμηση της μυοκαρδιακής ροής και μυοκαρδιακής συσταλτικότητας.

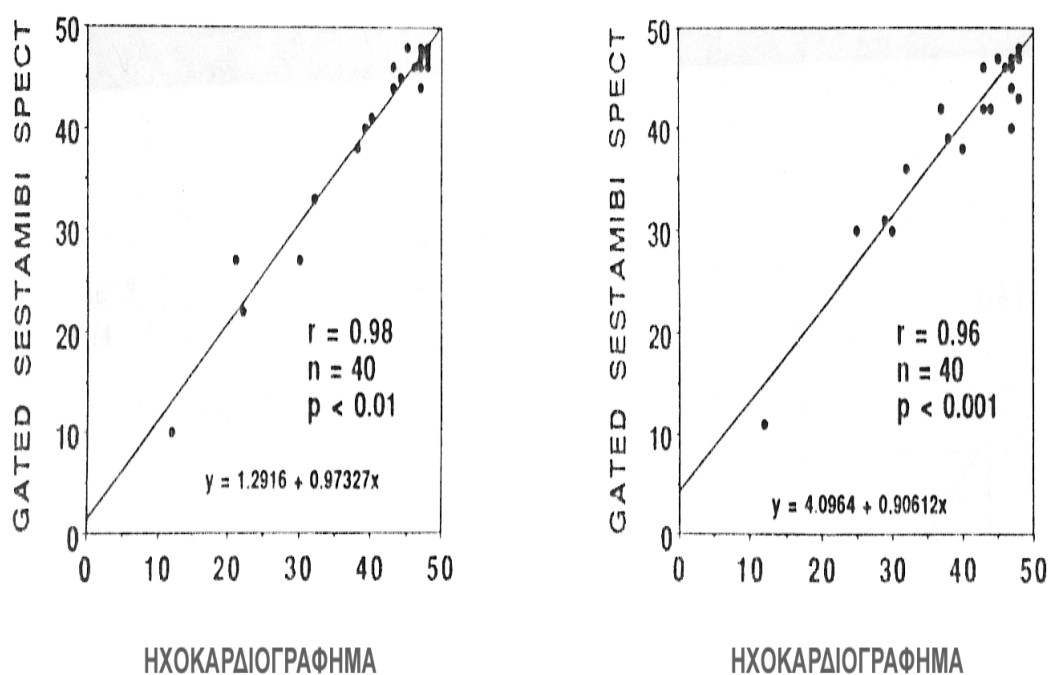
## 2. Συνδυασμός χαμηλής δόσης δοβουταμίνης και Τεχνητίου 99m

Η έγχυση τεχνητίου-99m κατά τη διάρκεια δοκιμασίας χαμηλής δόσης δοβουταμίνης είναι δυνατόν να βελτιώσει την ικανότητα του ισοτόπου στην ανίχνευση βιώσιμου μυοκαρδίου. Υπάρχει μία σημαντική μελέτη η οποία σχεδιάστηκε για να απαντήσει στην υπόθεση αυτή από Leoncini και συν.(166) Στη συγκεκριμένη μελέτη, η θετική και αρνητική προγνωστική αξία του συνδυασμού τεχνητίου-99m SPECT και χαμηλής δόσης δοβουταμίνης στην πρόγνωση βελτίωσης μετά από επαναιμάτωση ήταν 90% και 83% αντίστοιχα. Η προγνωστική αξία ωστόσο της χαμηλής δόσης δοβουταμίνης σε συνδυασμό με τεχνητίο υπερέχει σαφώς όταν συγκρίνεται με την απλή χορήγηση τεχνητίου-99m κατά τη διάρκεια ηρεμίας, η ευαισθησία του οποίου είναι 65%.

Η ικανότητα του τεχνητίου-99m SESTAMIBI για ταυτόχρονη εκτίμηση μυοκαρδιακής αιμάτωσης, συσταλτικότητας και βιωσιμότητας σε σύγκριση με αυτή της ηχοκαρδιογραφίας και του θαλλίου-201, μελετήθηκε στην μελέτη του Chua και συν.(167) Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 58 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν αρχικά σε χορήγηση θαλλίου-201 ηρεμίας το οποίο ακολουθήθηκε από stress Τεχνητίο-99m SPECT. Η υπερηχογραφική εκτίμηση έγινε πριν και αμέσως μετά την χορήγηση του τεχνητίου. Η ανάλυση έγινε με ημιποσοτική οπτική εκτίμηση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει μεγάλη συμφωνία μεταξύ τεχνητίου-99m SPECT και ηχοκαρδιογραφίας στην εκτίμηση κινητικότητας και συστολικής πάχυνσης μυοκαρδίου η οποία αγγίζει το 90%. Στην υπο-ομάδα ασθενών χωρίς προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου, υπήρξε μεγάλος βαθμός συμφωνίας σε αναστρέψιμα ελλείμματα μεταξύ stress SESTAMIBI και θαλλίου-201 ηρεμίας (98%). Ωστόσο στην υπο-ομάδα ασθενών με προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου υπήρξε ασυμφωνία των δύο μεθόδων σε ποσοστό 26% των ελλειμμάτων τα οποία εμφανίζονται ως μη αναστρέψιμα με το stress SESTAMIBI και αναστρέψιμα με το θάλλιο-201 ηρεμίας. Τα συμπεράσματα της μελέτης είναι ότι:

α) η απεικόνιση με τεχνήτιο 99m SPECT, συσχετίζεται πολύ καλά με υπερηχογράφημα όσον αφορά την εκτίμηση της περιοχικής λειτουργικότητας του μυοκαρδίου. Και ότι

β) σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου το gated spect δεν μπορεί να υποκαταστήσει το σπινθηρογράφημα θαλλίου-201(σχήμα 10).

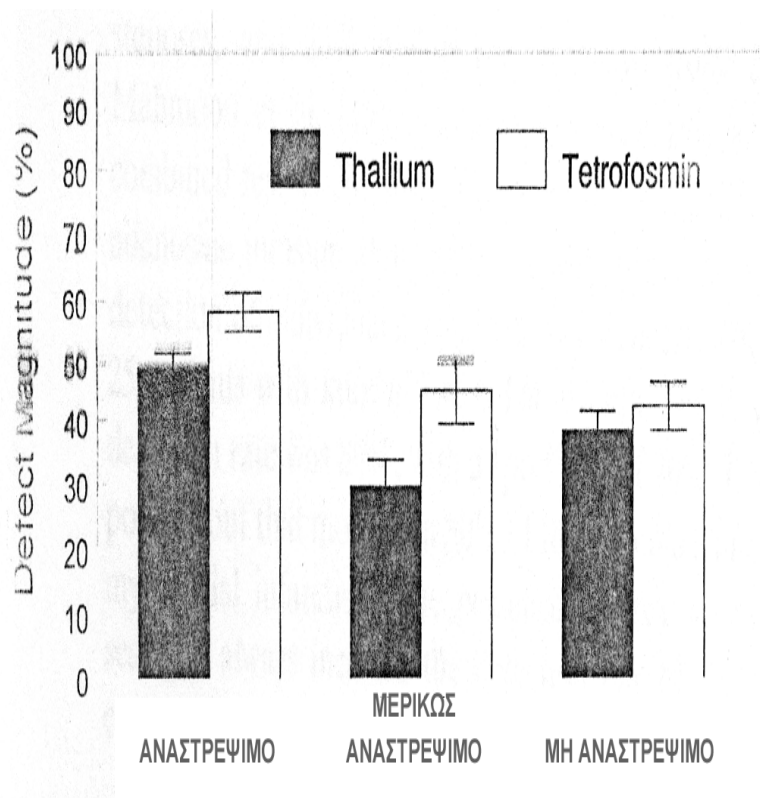


**Σχήμα 10.** Συσχέτιση μεταξύ του gated SPECT και της υπερηχογραφικής σφαιρικής κινητικότητας της αριστεράς κοιλίας (Α) καθώς και του gated SPECT και της σφαιρικής πάχυνσης της αριστεράς κοιλίας (Β) (Chua et al, JACC,1994;23:1110).

### 3. Τεχνήτιο – 99m tetrofosmin

Σε μελέτη του Shanoudi και συν.(168) έγινε σύγκριση διπυριδαμόλης τεχνητίου-99m tetrofosmin και θαλλίου-201 SPECT για ανίχνευση ελλειμμάτων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 26 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θάλλιο-201 και τεχνήτιο 99m tetrofosmin. Σε συνολικά 340 μυοκαρδιακά τμήματα τα οποία αναλύθηκαν, το

θάλλιο ανίχνευσε περισσότερα αναστρέψιμα και μερικώς αναστρέψιμα ελλείμματα από ότι το τεχνητίο – 99m tetrofosmin. Η έκταση των αναστρέψιμων ελλειμμάτων με το τεχνητίο-99m tetrofosmin ήταν μικρότερη σε σύγκριση με του θαλλίου-201 (σχήμα 11).



**Σχήμα 11.** Γράφημα το οποίο δείχνει τους μέσους όρους του μεγέθους των ελλειμμάτων τα οποία κρίθηκαν συγκρίσιμα από το Θάλλιο-201 και το Τεχνητίο-99 tetrofosmin (Shanoudi et al, JACC,1998;31:335).

Η συγκριτική αξία του τεχνητίου-99m-tetrofosmin και του θαλλίου-201 με επανέγχυση στην εκτίμηση βιωσιμότητας μελετήθηκε στην εργασία Matsunari και συν.(169) Οι ασθενείς της μελέτης υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης τεχνητίου-99m-tetrofosmin σε πρωτόκολλο δύο ημερών και τα ευρήματα συγκρίθηκαν με σπινθηρογράφημα θαλλίου με

πρωτόκολλο κόπωσης – επανακατανομής – επανέγχυσης. Η οπτική ανάλυση έδειξε συμφωνία των δύο δοκιμασιών για αναστρεψιμότητα ελλείμματος σε ποσοστό 60% (126 από 209 τμήματα). Στο υπόλοιπο 40% των μυοκαρδιακών τμημάτων, το 87% τα οποία εμφανίζονται ως μη αναστρέψιμα στο τεχνητίο-99m-tetrofosmin εμφανίζονται ως αναστρέψιμα στο σπινθηρογράφημα θαλλίου. Το συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι το τεχνητίο-99m-tetrofosmin, υποεκτιμά την παρουσία μυοκαρδιακής βιωσιμότητας συγκρινόμενο με το σπινθηρογράφημα θαλλίου με επανέγχυση (σχήμα 12).

		Exercise-Rest (1 hour) Tc-99m-Tetrofosmin		Exercise-Rest (3 hour) Tc-99m-Tetrofosmin	
		ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΟ	ΜΗ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΟ	ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΟ	ΜΗ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΟ
Exercise-Redistribution-Reinjection Thallium-201	ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΟ	42 (20%)	73 (35%)	37 (18%)	78 (37%)
	ΜΗ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΟ	10 (5%)	84 (40%)	12 (6%)	82 (39%)

**Σχήμα 12.** Διαγράμματα τα οποία δείχνουν συμφωνία και ασυμφωνία της αναστρεψιμότητας μεταξύ Θαλλίου-201 και Τεχνητίου 99-m tetrofosmin (Matsurani t al, J Nucl Med,1995;36:1964).

## **Διαστρωμάτωση κινδύνου μετά από όξυ έμφραγμα μυοκαρδίου με τεχνητίο**

### **99m SESTAMIBI**

Μελέτες που έγιναν σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έδειξαν ότι το τεχνητίο 99m έχει περιορισμένη προγνωστική αξία σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε πρώιμη υπομέγιστη δοκιμασία κόπωσης. Σε μελέτη του Travin και συν.(170) στην οποία συμπεριλήφθηκαν 87 άτομα, ασθενείς χωρίς αναστρέψιμο έλλειμμα είχαν συχνότητα εμφάνισης μείζονος καρδιακού συμβάματος 7%, σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν αναστρέψιμα ελλείμματα τα οποία είχαν αντίστοιχο ποσοστό 19%. Αν σε κάποιους ασθενείς υπήρχαν 3 ή παραπάνω αναστρέψιμα ελλείμματα, τότε το ποσοστό εμφάνισης καρδιακών συμβαμάτων αγγίζει το 40%. Σε μελέτη του Stratmann και συν.(171) τα ευρήματα ήταν κάπως διαφορετικά, στο ότι τα αναστρέψιμα ελλείμματα τα οποία ανιχνεύονται σε δοκιμασία κόπωσης με τεχνητίο 99m SESTAMIBI, δεν σχετίζονται σημαντικά με καρδιακά μελλοντικά συμβάματα. Οι διαφορές μεταξύ αναστρέψιμων και μη αναστρέψιμων ελλειμμάτων ήταν μη στατιστικά σημαντικές. Πολλοί παράγοντες μπορούν να εξηγήσουν την αποτυχία της δοκιμασίας τεχνητίου 99m στην διαστρωμάτωση κινδύνου μετά από έμφραγμα όταν αυτή εκτιμάται μεμονωμένα χωρίς συνδυασμό με άλλες διαγνωστικές μεθόδους. Ένας λόγος είναι ότι τα ελλείμματα τα οποία εμφανίζονται στην άσκηση ταυτοποιούν μυοκάρδιο το οποίο βρίσκεται σε κίνδυνο και το οποίο μπορεί να δράσει ως υπόστρωμα για ελάσσονα συμπτώματα όπως επανεμφάνιση ισχαιμίας παρά μείζονα καρδιακά συμβάματα όπως είναι ο καρδιακός θάνατος και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ένας δεύτερος λόγος είναι ότι οι ασθενείς στις μελέτες υποβάλλονται σε υπομέγιστη δοκιμασία παρά σε μέγιστη δοκιμασία κόπωσης η οποία έχει σαν τελικό στόχο την εμφάνιση συμπτωμάτων. Αν και τα μη αναστρέψιμα ελλείμματα στο σπινθηρογράφημα τεχνητίου σχετίζονται με ουλή, πιθανότατα στην ουσία να αντιπροσωπεύουν σοβαρή ισχαιμία λόγω του ότι το τεχνητίο τείνει να υποεκτιμά την παρουσία βιωσιμότητας.

Συνοψίζοντας όσον αφορά στην αξία του τεχνητίου <sup>99m</sup> SESTAMIBI στην προγνωστική διαστρωμάτωση ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, από τις περισσότερες μελέτες συνάγεται ότι η μεμονωμένη δοκιμασία κοπώσεως με τεχνητίο κατά την πρώιμη μετεμφραγματική περίοδο, έχει μειωμένη ικανότητα στην πρόγνωση μειζόνων καρδιακών συμβαμάτων. Μεμονωμένα ελλείμματα σχετίζονται με αυξημένο μετεμφραγματικό κίνδυνο, όχι όμως τόσο στενά όσο άλλες παράμετροι, όπως για παράδειγμα η εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο ο αριθμός των μελετών είναι σχετικά μικρός και τα συνολικά δεδομένα υπολλείπονται των αντίστοιχων με δοκιμασία κοπώσεως με Θάλλιο-201.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

### POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET)

Το PET είναι μια εναλλακτική, μη επεμβατική μέθοδος εκτίμησης μυοκαρδιακής αιμάτωσης και βιωσιμότητας.(151) Η δυνητικά μεγάλη υπεροχή του PET έναντι του SPECT, βρίσκεται στην ικανότητά του να ανιχνεύει και να ποσοτικοποιεί ειδικά μεταβολικά κυτταρικά γεγονότα. Το PET απαιτεί τη χρήση ισοτόπων τα οποία διαχέουν ποζιτρόνια, όπως το Οξυγόνο-15, Διοξείδιο-11, nitrogen-13 και fluorine-18. Η εξέταση γίνεται με δύο κάμερες οι οποίες τοποθετούνται με διαφορά 180 μοιρών και μπορούν να ταυτοποιήσουν ζεύγη φωτονίων και μ' αυτόν τον τρόπο επιτρέπουν την ανίχνευση της θέσης πρόσληψης του ισοτόπου. Τα ισότοπα τα οποία διαχέουν ποζιτρόνια έχουν μικρή ημιπερίοδο ζωής, ως εκ τούτου, τα κέντρα τα οποία χρησιμοποιούν PET έχουν πρόσβαση σε CYCLOTRON, πράγμα που καθιστά την ευρεία χρήση του δυσχερή. Τα ισχαιμικά μυοκαρδιακά κύτταρα χρησιμοποιούν αναλογικά μεγαλύτερη γλυκόζη από τα μη ισχαιμικά μυοκύτταρα. Έτσι η χορήγηση ενός αναλόγου γλυκόζης όπως το fluorine-18 δεοξυγλυκόζη (FDG) σε συνδιασμό με έναν παράγοντα μέτρησης μυοκαρδιακής ροής όπως nitrogen-13, αμμωνία ή rubidium-82, μπορεί να διαφοροδιαγνώσει μεταξύ φυσιολογικού, χειμαζόμενου και νεκρωτικού μυοκαρδίου με σχετικά μεγάλη ακρίβεια. Η παρουσία βιώσιμων μυοκυττάρων, η οποία χαρακτηρίζεται από μεγάλη πρόσληψη FDG σε περιοχές που εμφανίζουν χαμηλή μυοκαρδιακή ροή, σηματοδοτεί την ύπαρξη βιώσιμου μυοκαρδίου. Η αξία του PET στη διάγνωση βιωσιμότητας έχει μελετηθεί εκτενώς.(151) Μυοκαρδιακές περιοχές οι οποίες χαρακτηρίζονται ως βιώσιμες με το PET, έχουν περίπου 80 με 85% πιθανότητα λειτουργικής βελτίωσης μετά από επαναιμάτωση (P 92 έως 59 από 24). Σε μελέτη του Tamaki και συν.(172) μελετήθηκαν 43 ασθενείς με περιοχικές διαταραχές λειτουργικότητας και μέσο κλάσμα εξώθησης 40% οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PET. Η θετική και αρνητική προγνωστική αξία στην βελτίωση της δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου μετά από επαναιμάτωση ήταν 76 και

96% αντίστοιχα. Επιπροσθέτως, η έκταση του μυοκαρδίου το οποίο εμφανίζει αυξημένη πρόσληψη FDG σε συνθήκες μειωμένης αιμάτωσης σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, μπορεί να προβλέψει το μέγεθος της βελτίωσης της ικανότητας προς άσκηση και της μείωσης των συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας μετά από χειρουργική επαναιμάτωση.(173) Μυοκαρδιακά τμήματα με σημαντική μείωση τόσο της αιμάτωσης όσο και της πρόσληψης FDG, έχουν μόνο 20% πιθανότητες βελτίωσης μετά από επαναιμάτωση.

### **Σύγκριση PET και Τεχνητίου 99m SESTAMIBI**

Αξιόπιστη πρόγνωση της έκτασης του βιώσιμου μυοκαρδίου μπορεί να επιτευχθεί με απεικόνιση τεχνητίου 99m SESTAMIBI πριν και μετά την θρομβολυτική θεραπεία για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.(174) Η ικανότητα του τεχνητίου 99m αυξάνει όταν χρησιμοποιείται ποσοτική ανάλυση και έχει συγκριθεί με την διαγνωστική αξία του PET σε μελέτη του Saavada και συν.(175) Στη μελέτη αυτή 20 ασθενείς με διαπιστωμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου υποβλήθηκαν σε δοκιμασία τεχνητίου 99m SESTAMIBI και PET με χρήση fluorine (F-18 δεοξυγλυκόζης και nitrogen-13 αμμωνίας). Σε κάθε ασθενή, περιμετρική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για να εντοπίσει τη δραστικότητα του τεχνητίου 99m SESTAMIBI και της F-18 δεοξυγλυκόζης και N-13 αμμωνίας σε 9 μυοκαρδιακά τμήματα. Τα ελλείμματα στο τεχνητίο 99m SESTAMIBI βαθμολογήθηκαν σαν μέτρια (50 έως 59% της μέγιστης δραστικότητας) και σοβαρά (λιγότερο από 50% της μέγιστης δραστικότητας). Το αποτέλεσμα της σύγκρισης δείχνει ότι τα μέτρια και σοβαρά ελλείμματα τα οποία εμφανίζονται στο τεχνητίο 99m SESTAMIBI πολλές φορές έχουν στοιχεία βιωσιμότητας. Έτσι φαίνεται ότι το τεχνητίο-99m SESTAMIBI υποεκτιμά την ύπαρξη βιωσιμότητας. Σε ένα ποσοστό 50%, τα τμήματα τα οποία καταδεικνύουν μέτρια και σοβαρή μείωση στην πρόσληψη τεχνητίου, έχουν στοιχεία βιωσιμότητας με το PET. Το μέγεθος των ελλειμμάτων ήταν μεγαλύτερο σε απεικόνιση τεχνητίου σε σχέση με την απεικόνιση με το PET. Αυτά τα

αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι ο βαθμός ασυμφωνίας μεταξύ των δύο μεθόδων είναι σημαντικός και το τεχνητό 99m SESTAMIBI έχει περιορισμένη ακρίβεια όταν χρησιμοποιείται ως μεμονωμένη διαγνωστική μέθοδος για ανίχνευση βιωσιμότητας. Είναι επόμενο, ότι αποφάσεις για την περαιτέρω αντιμετώπιση των ασθενών με βάση και μόνο την απεικόνιση του τεχνητού-99m για ανίχνευση βιωσιμότητας, δεν μπορεί να είναι ακριβείς.

### **Πειραματικά δεδομένα**

Κατά τη διάρκεια οξείας ισχαιμίας, το τεχνητό-99m-SESTAMIBI κατανέμεται λόγω μυοκαρδιακής ροής τόσο στο φυσιολογικό όσο και στο ισχαιμικό μυοκάρδιο, ωστόσο, η κατανομή αυτή δεν είναι ανάλογη της μυοκαρδιακής ροής όσο ανάλογη είναι του Θαλλίου-201 ή του τεχνητού 99m teboroxime.(176) Σε συνθήκες επαναιμάτωσης, μετά από βραχείες περιόδους οξείας ισχαιμίας σε σκύλους, έχει βρεθεί ότι το τεχνητό 99m SESTAMIBI συγκεντρώνεται λιγότερο στις νεκρωτικές περιοχές σε σχέση με τις υπόλοιπες.(177) Αυτές οι παρατηρήσεις είναι σε συμφωνία με ευρήματα σε κυτταρικό και υπο-κυτταρικό επίπεδο. Η λιποφιλικότητα είναι ένας από τους κύριους παράγοντες που επηρεάζουν την πρόσληψη τεχνητού 99m SESTAMIBI από το κύτταρο, όπως αυτή καταδεικνύεται σε έμβρυα πτηνών.(152) Έχει αποδειχθεί ότι περισσότερο από το 90% του μυοκαρδιακού τεχνητού 99m ευρίσκεται μέσα στα μιτοχόνδρια. Η είσοδος μέσα στο κύτταρο και τα μιτοχόνδρια κυρίως γίνεται παθητικά, υποβοηθούμενη από μία δυναμική κλίση πίεσης (gradient), η οποία έχει σχέση με τον ενεργό μεταβολισμό του κυττάρου. Αύξηση στο κυττοπλασματικού ασβεστίου, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση συγκέντρωσης στα μιτοχόνδρια, μια κατάσταση η οποία είναι παρόμοια με αυτή η οποία συμβαίνει μετά από αναστρέψιμο ισχαιμικό τραύμα του μυοκαρδίου. Αυτά τα ευρήματα αποδεικνύουν ισχυρά, ότι η βιωσιμότητα παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη συγκέντρωση τεχνητού 99m SESTAMIBI στο κύτταρο.

Η κατάσταση περιπλέκεται στο χειμαζόμενο μυοκάρδιο επειδή η μυοκαρδιακή ροή είναι χρονίως μειωμένη, ενώ ορισμένοι μεταβολικοί μηχανισμοί, όπως η αναερόβια γλυκόλυση

διατηρούνται. Εάν το τεχνητό  $^{99m}\text{Tc}$  SESTAMIBI αποβαλλόταν ολοκληρωτικά μετά από την πρώτη πρόσληψή του, η κατανομή του θα αντιπροσώπευε απόλυτα τη μυοκαρδιακή ροή. Ωστόσο το κλάσμα αποβολής (extraction fraction) είναι περίπου 50% με 60%,(179) γεγονός το οποίο δίνει χρόνο στους ιστούς να επαναπροσλάβουν την ουσία. Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η σταθερά αποβολής του τεχνητού  $^{99m}\text{Tc}$  αυξάνει σε συνθήκες αποκατάστασης μυοκαρδιακής ροής μετά από οξεία ισχαιμία, ενώ η ίδια σταθερά μειώνεται για το  $^{201}\text{Tl}$ . Έχει επίσης βρεθεί ότι η σχέση μεταξύ μυοκαρδιακής ροής και τεχνητού  $^{99m}\text{Tc}$  SESTAMIBI σε σκύλους επηρεάζεται κυρίως στους βιώσιμους ιστούς, ενώ είναι γραμμική στις νεκρωτικές περιοχές. Έτσι υπάρχει σοβαρή πιθανότητα, η πρόσληψη του τεχνητού  $^{99m}\text{Tc}$  SESTAMIBI να είναι υψηλότερη από την αναμενόμενη, η οποία είναι ανάλογη της μυοκαρδιακής ροής σε χειμαζόμενο μυοκάρδιο. Ωστόσο αυτή η πιθανότητα είναι δύσκολο να αποδειχθεί, διότι τα μοντέλα χειμαζόμενου μυοκαρδίου σε πειραματόζωα είναι δύσκολο να παραχθούν.

### **Κλινικά δεδομένα**

Η ύπαρξη χειμαζόμενου μυοκαρδίου βασίζεται σε κλινικές μελέτες ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επαναιμάτωση. Η βελτίωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας η οποία παρατηρείται μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή διαδερμική αγγειοπλαστική σε περιπτώσεις ασθενών με χρόνια στεφανιαία νόσο, με ή χωρίς στηθάγχη και μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, είναι δεδομένες.(180-183) Νεκροτομικά ευρήματα έχουν καταδείξει ότι φυσιολογικοί ιστοί περιλαμβάνονται σε ποσοστό 7% σε ακινητικά ή δυσκινητικά τμήματα και σε ποσοστό περίπου 50% σε τμήματα τα οποία είναι υποκινητικά.(184,185) Η διαγνωστική μέθοδος αναφοράς για ανίχνευση μυοκαρδιακής βιωσιμότητας παραμένει το PET, το οποίο στην ουσία είναι δείκτης αναερόβιας γλυκολυτικής ικανότητας με ευαισθησία και ειδικότητα οι οποίες ευρίσκονται περίπου στο 85%. Με την απεικόνιση SPECT (single positron emission computerized tomography), η

διάγνωση βιωσιμότητας βασίστηκε αρχικά σε απεικόνιση κόπωσης και καθυστερημένης ανακατανομής με Θαλλίο-201. Κλινικά το τεχνητό 99m SESTAMIBI φαίνεται να είναι ισάξιο του Θαλλίου-201 για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου, αλλά ο ρόλος του στην ανίχνευση βιωσιμότητας του μυοκαρδίου δεν έχει απόλυτα ξεκαθαριστεί. Αρκετές μελέτες έχουν ασχοληθεί με το θέμα, ωστόσο τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Απ' ευθείας σύγκριση του τεχνητίου με το PET έχει γίνει σε μελέτη του Althoefer και συν.(186) στην οποία φαίνεται ότι το τεχνητό-99m υποεκτιμά την παρουσία βιωσιμότητας, εύρημα το οποίο είναι σε συμφωνία και με άλλες παρόμοιες μελέτες. Γενικά η ευαισθησία του τεχνητίου-99m-SESTAMIBI ηρεμίας για διάγνωση βιωσιμότητας είναι περίπου στο 80-85% και θετική προγνωστική αξία στο 80%. Οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι το τεχνητό υπερεκτιμά τα ελλείμματα σε ποσοστό 25% σε περιοχές οι οποίες συσπώνται φυσιολογικά και αιματούνται από μία στενωμένη στεφανιαία αρτηρία.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρότι τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη λειτουργική σημασία της ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια κόπωσης ή φαρμακολογικής άσκησης είναι ασαφή, οι ενδείξεις ότι μπορεί να υποδηλώνει παρουσία βιώσιμου μυοκαρδίου εντός της εμφραγματικής περιοχής πληθαίνουν. Η παρουσία ανάσπασης του ST στις ηλεκτροκαρδιογραφικές απαγωγές που σχετίζονται με την εμφραγματική περιοχή η οποία εμφανίζεται κατά τη διάρκεια άσκησης, σχετίζεται με την παρουσία ενεργού μεταβολικά ιστού.(184-185) Επιπλέον, ο συσχετισμός μεταξύ ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια άσκησης και βελτίωσης της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου μετά από επαναιμάτωση σε ασθενείς με παλαιό έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει επιβεβαιωθεί πρόσφατα.(186,187) Ωστόσο η σημασία της ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια φαρμακολογικής δοκιμασίας δοβουταμίνης – ατροπίνης (stress echo) σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Πρόσφατες μελέτες οι οποίες περιλαμβάνουν ασθενείς με ή χωρίς επαναιμάτωση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ της ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια δοκιμασίας δοβουταμίνης και καθυστερημένης βελτίωσης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας.(188,189) Ο συσχετισμός όμως μεταξύ της ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια δοκιμασίας κοπώσεως και της βελτίωσης της λειτουργικότητας μετά από πλήρη επαναιμάτωση κατά την πρώιμη μετεμφραγματική περίοδο παραμένει ασαφής. Ασαφής παραμένει επίσης η επίδραση της ισχαιμίας η οποία εκλύεται κατά τη διάρκεια της άσκησης, στην τομογραφία με τεχνήτιο-99 sestamibi-gated SPECT, καθώς και ο συσχετισμός της τομογραφίας ηρεμίας και μετά από άσκηση με το υπερηχογράφημα ηρεμίας στην ίδια ομάδα ασθενών.

Οι σκοποί της μελέτης μας ήταν:

1. Να ερευνηθεί κατά πόσον η εμφάνιση ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια δοκιμασίας κοπώσεως και δοκιμασίας δοβουταμίνης (dobutamine stress echo) κατά την πρώιμη μετεμφραγματική περίοδο μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια τη βελτίωση της λειτουργικότητας μετά από επαναιμάτωση.
2. Να συσχετιστεί η εμφάνιση ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια δοκιμασίας δοβουταμίνης και δοκιμασίας κοπώσεως με την ινότροπη μυοκαρδιακή εφεδρεία καθώς και με τις διαφόρου τύπου μεταβολές κινητικότητας κατά τη διάρκεια δοκιμασίας δοβουταμίνης και
3. Να μελετηθεί η ικανότητα και η ακρίβεια του σπινθηρογραφήματος τεχνητίου-99m sestamibi gated SPECT μετά από κόπωση στην εκτίμηση της έκτασης της ισχαιμίας, καθώς και να συσχετιστούν τα ραδιοϊσοτοπικά ευρήματα με τα ευρήματα της υπερηχογραφίας ηρεμίας κατά την πρώιμη μετεμφραγματική περίοδο.

## ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟ

Μελετήθηκαν 68 ασθενείς οι οποίοι περιλήφθηκαν σε ερευνητικό πρωτόκολλο το οποίο είχε ως σκοπό την εκτίμηση της αξίας της υπερηχογραφικής δοκιμασίας δοβουταμίνης πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο και της δοκιμασίας κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα για την εκτίμηση της λειτουργικότητας και τη διαστρωμάτωση κινδύνου μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Αυτοί οι ασθενείς πληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια εισόδου:

1. Πρωτοεμφανιζόμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου διαγνωσθέν με ύπαρξη τυπικού προκάρδιου άλγους διάρκειας μεγαλύτερης των 30min, ανάσπαση του ST  $\geq 0.1\text{mV}$  σε τουλάχιστον δύο απαγωγές και αύξηση της κρεατινικής κινάσης και του ισοενζύμου MB στο πλάσμα τουλάχιστον διπλάσια των φυσιολογικών επιπέδων.



2. Απουσία κλινικού ιστορικού προηγούμενου εμφράγματος και απουσία επαρμάτων Q ή αποκλεισμού του αριστερού σκέλους (LBBB) στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.
3. Ενδοφλέβια θρομβόλυση πριν από την συμπλήρωση δώρου από την εμφάνιση του πόνου.
4. Απουσία σοβαρών αρρυθμιών και σημαντικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (η κλινική εκτίμηση περιλαμβάνει απουσία υγρών ρόγχων στις βάσεις των πνευμόνων, απουσία αυξημένης πίεσης στις σφαγίτιδες φλέβες, απουσία καρδιομεγαλίας και 3ου τόνου) κατά τη διάρκεια της ενδονοσοκομειακής νοσηλείας.

Από την συνολική ομάδα των ασθενών, 43 ασθενείς υποβλήθηκαν σε επαναιμάτωση είτε με διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων (PTCA) είτε με αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Τέσσερεις ασθενείς αποκλείστηκαν κατά την ενδονοσοκομειακή φάση εξαιτίας αντένδειξης στη χορήγηση δοβουταμίνης και μη επαρκούς υπερηχογραφικής μελέτης (πτωχό ακουστικό παράθυρο). Η τελική ομάδα ασθενών αποτελέστηκε από 39 ασθενείς (33 άνδρες, 6 γυναίκες με μέση ηλικία 60 ετών) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επαναιμάτωση και σε επανεξέταση με υπερηχογραφική μελέτη.

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου προσδιορίστηκε ηλεκτροκαρδιογραφικά σαν πρόσθιο (απαγωγές  $V_1 - V_4$ ) και κατώτερο-πλάγιο (απαγωγές II, III, aVF, I, aVL,  $V_5$  και  $V_6$ ). Συνήθης αντιστηθαγγική φαρμακευτική αγωγή συμπεριλαμβανομένων σκευασμάτων βραχείας και μακράς δράσεως δεν διακόπηκε πριν από τις δοκιμασίες, εκτός από τους β-αναστολείς οι οποίοι διακόπησαν 48 ώρες πριν από τη δοκιμασία δοβουταμίνης. Το πρωτόκολλο έγινε αποδεκτό από την επιτροπή δεοντολογίας και την επιστημονική επιτροπή του νοσοκομείου.

## Πρωτόκολλο χορήγησης δοβουταμίνης – ατροπίνης και υπερηχογραφικής εξέτασης

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία δοβουταμίνης-ατροπίνης (dobutamine stress echo) πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο ( $8 \pm 2$  ημέρες μετά την ημέρα εισαγωγής). Η δοβουταμίνη χορηγήθηκε ενδοφλέβια μέσω αντλίας έγχυσης σε αρχική δόση 5μg/kg/min η οποία αυξανόταν κάθε 3 λεπτά σε 10, 15, 20, 30 και 40μg/kg/min με συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική και ηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε κατά τη φάση ηρεμίας και κατά το τέλος εκάστου σταδίου. Σε περιπτώσεις που ο τελικός στόχος δεν επετεύχθη, συγχορηγήθηκε ατροπίνη ενδοφλέβια μέχρι 1mg.(190)

Υπερηχογραφικά τελικά κριτήρια θετικότητας της δοκιμασίας ορίστηκαν τα κάτωθι:

1. Εμφάνιση νέας διαταραχής της κινητικότητας ή της πάχυνσης του μυοκαρδίου σε περιοχή με φυσιολογική συσταλτικότητα ηρεμίας (π.χ. φυσιολογική κινητικότητα η οποία μεταπίπτει σε υποκινησία, ακινησία ή δυσκινησία).
2. Επιδείνωση ήδη υπάρχουσας υποκινησίας (π.χ. υποκινησία η οποία μεταπίπτει σε ακινησία ή δυσκινησία).

Ωστόσο ακινητικό τμήμα κατά την ηρεμία το οποίο μεταπίπτει σε δυσκινητικό δεν εθεωρήθη ως κριτήριο θετικότητας της δοκιμασίας, επειδή αυτό μπορεί να οφείλεται σε μηχανικά φαινόμενα όπως παθητική διάταση του μυοκαρδίου.(191)

Άλλα κριτήρια τα οποία είχαν σαν αποτέλεσμα τη διακοπή της δοκιμασίας ήταν τα ακόλουθα:

1. Ολοκλήρωση της δοκιμασίας με χορήγηση μέγιστης δόσης δοβουταμίνης ή ατροπίνης, επίτευξη του 85% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας για την ηλικία του ασθενούς, εμφάνιση στηθάγχης ή διαγνωστικών διαταραχών του ST, υπέρταση (συστολική πίεση > 220mmHg, διαστολική πίεση > 120mmHg), υπόταση (σχετική ή απόλυτη μείωση <

30mmHg της πίεσης), κοιλιακές αρρυθμίες (κοιλιακή ταχυκαρδία, συχνές πολύμορφες πρώιμες κοιλιακές συστολές) (192).

2. Η ανάσπαση του ST στις απαγωγές σχετιζόμενες με το έμφραγμα δεν θεωρήθηκε ως λόγος διακοπής της δοκιμασίας δοβουταμίνης.(188,189)

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών χρησιμοποιήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και καταγράφηκε σε χαρτί με ταχύτητα 25mm/sec κάθε 2 λεπτά. Για την ακριβή σύγκριση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας δοβουταμίνης και της δοκιμασίας κοπώσεως στον ίδιο άρρωστο, αποφύγαμε προσεχτικά την μετατόπιση των προκάρδιων απαγωγών σε υψηλότερο ή χαμηλότερο μεσοπλεύριο διάστημα. Γι' αυτό το σκοπό, η ακριβής θέση στο θώρακα σημειώθηκε εξωτερικά, και τα ηλεκτρόδια τα οποία παρεμβάλλονταν μεταξύ της κεφαλής του υπερήχου και του θώρακα κατά την στιγμή της λήψης εικόνων ( $V_2$ ,  $V_5$  και  $V_6$  στις περισσότερες περιπτώσεις), μετακινούνταν και επανατοποθετούνταν όταν αυτό ήταν απαραίτητο. Τα υπερηχογραφήματα ελήφθησαν σε όλους τους ασθενείς κατά μέσο όρο  $7 \pm 4$  εβδομάδες μετά την στεφανιαία αγγειοπλαστική ή την αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Τμηματική βελτίωση λειτουργικότητας ορίστηκε ως η βελτίωση  $\geq 1$  βαθμό στην βαθμολογία κινητικότητας μεταξύ της εξέτασης ηρεμίας και της επανεξέτασης. Μεταβολές της συστολικής λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας σε σχέση με την εξέταση ηρεμίας πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο, εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας το δείκτη περιοχικής κινητικότητας (wall motion score index - WMSI). Η βελτίωση της λειτουργικότητας ορίστηκε ως βελτίωση  $\geq 1$  βαθμού σε  $\geq 2$  τμήματα. Τα υπερηχογραφήματα ηρεμίας αναλύθηκαν και συγκρίθηκαν από ερευνητή ο οποίος δεν ήταν ενήμερος για τα υπόλοιπα δεδομένα της μελέτης.

### **Δοκιμασία Κόπωσης**

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε υπομέγιστη δοκιμασία κόπωσης ή δοκιμασία κόπωσης με βάση τα συμπτώματα (symptom limited exercise test) χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο κατά

Bruce σε μηχανήμα με δυνατότητα υπολογιστή (max-1, Marquette Electronics). Η δοκιμασία κόπωσης έγινε 24 ώρες μετά τη δοκιμασία δοβουταμίνης. Β-αποκλειστές διακόπηκαν 72 ώρες πριν τη δοκιμασία. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών και η αρτηριακή πίεση καταγράφονταν τόσο στην ηρεμία όσο και κατά το τέλος του κάθε σταδίου καθώς και στη μέγιστη άσκηση και ανά 2 λεπτά στην περίοδο ανάνηψης.

Η δοκιμασία κόπωσης θεωρήθηκε ολοκληρωμένη με την παρουσία ενός ή περισσότερων από τα παρακάτω κριτήρια:

1. Επίτευξη του 85% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας στόχου (υπολογισμένη ως 220 μείον την ηλικία του ασθενούς).
2. Κατάσπαση του ST  $\geq$  1mm.
3. Ανάσπαση του ST στις απαγωγές μη σχετιζόμενες με το έμφραγμα  $\geq$  1mm.
4. Παρουσία σημαντικών αρρυθμιών, υπότασης, στηθάγχης, δύσπνοιας ή εξάντλησης.

Η ανάσπαση του ST στις απαγωγές σχετιζόμενες με το έμφραγμα δεν θεωρήθηκε από μόνο της ως λόγος διακοπής της δοκιμασίας.

### **Υπερηχοκαρδιογραφική Ανάλυση**

Υπερηχογράφημα 2-D καταγράφηκε τόσο κατά τη φάση ηρεμίας όσο και κατά το τέλος του σταδίου χαμηλής δόσης και υψηλής δόσης αλλά και στην ανάνηψη (πρωτόκολλο 4 σταδίων), χρησιμοποιώντας υπερηχογράφο HP sonos 2500 το οποίο είχε δυνατότητα χρήσης φαρμακολογικού πρωτοκόλλου με ταυτόχρονη απεικόνιση και των 4 σταδίων (Quad Screen Display Format).

Οι μελέτες συγκρίθηκαν εκ των υστέρων (off-line) από δύο ανεξάρτητους ερευνητές οι οποίοι δεν είχαν πρόσβαση στα υπόλοιπα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα. Διαφορές στην βαθμολόγηση λύθηκαν με συναίνεση των ερευνητών.

Η τμηματική κινητικότητα του μυοκαρδίου εκτιμήθηκε με τη χρήση μοντέλου 16 τμημάτων.

(193) Το κάθε τμήμα βαθμολογήθηκε ημι-ποσοτικά ως ακολούθως:

1. Φυσιολογικό,
2. Υποκινητικό (σημαντική μείωση κινητικότητας και ενδοκαρδιακής πάχυνσης του μυοκαρδίου),
3. Ακίνητικό (απουσία συστολικής κινητικότητας και πάχυνσης),
4. Δυσκινητικό (παράδοξη κινητικότητα σε αντίθετη κατεύθυνση από το εσωτερικό της αριστερής κοιλίας κατά την συστολή).

Ο δείκτης τμηματικής κινητικότητας (WMSI) κατά την ηρεμία υπολογίστηκε διαιρώντας το άθροισμα των επιμέρους τμηματικών βαθμολογιών διά του συνολικού αριθμού των εξεταζόμενων τμημάτων.

Η απάντηση των μυοκαρδιακών τμημάτων όσον αφορά την κινητικότητα ταξινομήθηκε σε 5 τύπους:

1. Διφασική απάντηση (βελτίωση σε χαμηλή δόση μέχρι 10μg/kg/min.
2. Σταθερή και συνεχής βελτίωση (βελτίωση της κινητικότητας σε χαμηλή δόση η οποία παραμένει και στις υψηλές δόσεις).
3. Επιδείνωση (επιδείνωση της λειτουργικότητας ηρεμίας κατά την έγχυση δοβουταμίνης χωρίς προηγούμενη βελτίωση).
4. Απουσία μεταβολής στην τμηματική κινητικότητα σε οποιοδήποτε στάδιο και
5. Δυσκινησία (υποκινησία ή ακινησία τμήματος, η οποία μετατρέπεται σε δυσκινησία).

Ο τελευταίος τύπος προστέθηκε στους κλασικούς 4 τύπους απάντησης στη δοβουταμίνη με σκοπό να εξεταστεί η συσχέτιση μεταξύ της ανάσπασης τμήματος ST και της εμφάνισης δυσκινησίας λόγω της χορήγησης δοβουταμίνης. Ύπαρξη μυοκαρδιακής βιωσιμότητας στην εμφραγματική περιοχή ορίστηκε ως βελτίωση της περιοχικής λειτουργικότητας μεγαλύτερης του 1 βαθμού σε χαμηλή δόση (μέχρι τα 10μg/kg/min) π.χ. υποκινητικό τμήμα το οποίο βελτιώνεται σε φυσιολογικό ή ακίνητικό τμήμα το οποίο βελτιώνεται σε υποκινητικό. Ισχαμία σε περιοχή μακράν της εμφραγματικής (remote ischaemia) ορίστηκε ως η εμφάνιση

νέας δυσκινησίας σε τμήμα το οποίο δεν βρίσκεται σε άμεση επαφή με την περιοχή του εμφράγματος.

### **Ηλεκτροκαρδιογραφική Ανάλυση**

Η ανάσπαση του διαστήματος ST κατά τη διάρκεια stress echo με δοβουταμίνη ή δοκιμασίας κοπώσεως μετρήθηκε οπτικά στο ηλεκτροκαρδιογραφικό χαρτί και ορίστηκε ως μεταβολή  $\geq 1\text{mm}$  80msec μετά το σημείο J,  $\geq 2$  συνεχών απαγωγών της περιοχής του εμφράγματος συγκριτικά με το σημείο ηρεμίας. Παθολογικά κύματα Q ορίστηκαν ως  $\geq 0.04\text{sec}$  σε διάρκεια και  $\geq 25\%$  του κύματος R.

Για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ της ανάσπασης του ST και του αριθμού των μυοκαρδιακών τμημάτων τα οποία επέδειξαν βελτίωση της λειτουργικότητας, υπολογίσαμε επίσης τον συνολικό αριθμό των απαγωγών στην περιοχή του εμφράγματος με ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια τόσο του stress echo με δοβουταμίνη όσο και της δοκιμασίας κοπώσεως. Όλα τα ηλεκτροκαρδιογραφήματα αναλύθηκαν από δύο ερευνητές οι οποίοι δεν ήταν ενήμεροι για τα κλινικά, ηχοκαρδιογραφικά ή αγγειογραφικά δεδομένα.

### **Σύγκριση τεχνητίου-99 sestamibi και stress echo δοβουταμίνης**

Μία υποομάδα 13 ασθενών οι οποίοι εισήχθησαν με πρώτο ανεπίπλεκτο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης με χορήγηση τεχνητίου-99m sestamibi με πρωτόκολλο μίας ημέρας και stress echo δοβουταμίνης κατά μέσο όρο  $8 \pm 1$  ημέρες μετά την εισαγωγή. Για την ανάλυση της σπινθηρογραφικής μελέτης χρησιμοποιήθηκε ένα σύστημα βαθμολόγησης από 1 έως 5 για 16 μυοκαρδιακά τμήματα της αριστερής κοιλίας.

Οι εικόνες gated αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας σύστημα βαθμολόγησης από 1 έως 4 (1 = φυσιολογικό, 2 = υποκινητικό, 3 = ακινητικό και 4 = δυσκινητικό). Η περιοχική κινητικότητα της αριστερής κοιλίας αναλύθηκε χρησιμοποιώντας κλίμακα από 1 έως 4 για τα ίδια 16 μυοκαρδιακά τμήματα έτσι ώστε να υπάρχει δυνατότητα σύγκρισης

σπινθηρογραφήματος και ηχοκαρδιογραφήματος, και η θέση της διαταραχής κινητικότητας συσχετίστηκε με την θέση και την έκταση της στεφανιαίας νόσου μετά από στεφανιογραφικό έλεγχο. Οκτώ ασθενείς υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία κατά μέσο όρο ένα μήνα μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

### **Αγγειογραφία και επεμβάσεις επαναιμάτωσης**

Η απόφαση για επαναιμάτωση πάρθηκε σε όλες τις περιπτώσεις από τον θεράποντα καρδιολόγο του ασθενούς. Η ανάσπαση του τμήματος ST τόσο κατά τη διάρκεια stress echo με δοβουταμίνη όσο και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κοπώσεως δεν χρησιμοποιήθηκε σαν κριτήριο για στεφανιογραφία και μετέπειτα επαναιμάτωση. Εκλεκτική στεφανιογραφία και αριστερή κοιλιογραφία διενεργήθησαν κατά μέσο όρο  $15 \pm 5$  ημέρες μετά την εισαγωγή χρησιμοποιώντας την τεχνική Judkins. Οι στενώσεις των στεφανιαίων αρτηριών ορίστηκαν ως σημαντικές εάν η διάμετρος του αυλού στο σημείο της στένωσης ήταν μικρότερη από το 50% της φυσιολογικής διαμέτρου. Η στεφανιαία ροή κατα TIMI της αρτηρίας υπεύθυνης για το έμφραγμα επίσης εκτιμήθηκε.(196)

Οι επεμβάσεις επαναιμάτωσης διενεργήθηκαν κατά μέσο όρο  $4 \pm 2$  εβδομάδες μετά το αρχικό επεισόδιο του εμφράγματος. Κανείς από τους επαναιματωθέντες ασθενείς δεν παρουσίασε στηθάγχη κατά τη διάρκεια της μελέτης.

### **Στατιστική Ανάλυση**

Τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερά απόκλιση (mean  $\pm$  SD). Ο συσχετισμός και η συμφωνία μεταξύ stress echo με δοβουταμίνη και δοκιμασίας κοπώσεως εκτιμήθηκε υπολογίζοντας την σταθερά k. Η δοκιμασία chi-square χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών ομάδων. Ο συσχετισμός μεταξύ ποσοτικών δεδομένων υπολογίστηκε με Person's Correlation Coefficient. Για την εκτίμηση της διαγνωστικής ακρίβειας της ανάσπασης του ST και της απάντησης στη δοκιμασία δοβουταμίνης όσον αφορά τη πρόγνωση της συστολικής λειτουργικότητας, υπολογίσαμε την ευαισθησία,

ειδικότητα, ακρίβεια και προγνωστική αξία σύμφωνα με τους κοινά αποδεκτούς ορισμούς των παραπάνω παραμέτρων. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως  $p < 0.05$ .



## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### **Λεδομένα δοκιμασίας δοβουταμίνης, stress echo και δοκιμασίας κόπωσης**

Το γινόμενο της μέγιστης συχνότητας/πίεσης κατά τη διάρκεια του stress echo με δοβουταμίνη αυξήθηκε από  $8790 \pm 1030$  σε  $18900 \pm 3702$  ( $p < 0.001$ ). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές παρενέργειες κατά τη διάρκεια της έγχυσης με δοβουταμίνη και ατροπίνη. Σε έναν ασθενή η δοκιμασία διακόπηκε πρόωρα λόγω εμφάνισης κομβικού ρυθμού. Αυτός ο ασθενής συμπεριλήφθηκε στην τελική ανάλυση. Η πιο συχνή αιτία τερματισμού της δοκιμασίας ήταν η εμφάνιση νέας διαταραχής κινητικότητας (διφασική απάντηση σε 12 ασθενείς – 31%, επιδείνωση λειτουργικότητας σε 3 ασθενείς – 8% και δυσκινησία σε έναν ασθενή – 3%). Βιωσιμότητα εντός της εμφραγματικής περιοχής εμφανίστηκε σε 28 ασθενείς (72%) ενώ ισχαιμία σε απομακρυσμένη περιοχή (remote ischemia) εμφανίστηκε σε 10 ασθενείς (26%). Το μέγιστο γινόμενο συχνότητας/πίεσης ήταν αυξημένο κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης σε σχέση με τη δοκιμασία δοβουταμίνης ( $19140 \pm 4027$  έναντι  $18900 \pm 3701$ ), αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p =$  μη σημαντικό). Τριάντα δύο ασθενείς (82%) είχαν θετική δοκιμασία κόπωσης. Κατάσπαση του ST εμφανίστηκε σε 23 ασθενείς (59%), εμφάνιση τυπικού προκάρδιου άλγους σε 17 ασθενείς (44%), δύσπνοια σε 5 (13%) και υπόταση σε 2 (5%). 19 ασθενείς (49%) εμφάνισαν ανάσπαση του διαστήματος ST στις ηλεκτροκαρδιογραφικές επαγωγές σχετιζόμενες με το έμφραγμα κατά τη διάρκεια έγχυσης δοβουταμίνης σε συνολικό αριθμό 58 απαγωγών σχετιζόμενων με την εμφραγματική περιοχή.

Σε 7 από αυτούς του ασθενείς υπήρξε επιδείνωση  $\geq 1\text{mm}$  σε σχέση με το ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας. Ανάσπαση του διαστήματος ST επίσης εμφανίστηκε σε 19 ασθενείς (49%) κατά τη διάρκεια δοκιμασίας κόπωσης σε συνολικό αριθμό 68 απαγωγών. Υπήρξε σημαντική συμφωνία μεταξύ των δύο δοκιμασιών όσον αφορά στην εμφάνιση

ανάσπασης του ST η οποία φαίνεται στο σχήμα 13. Παρόμοια ευρήματα σχετικά με την παρουσία ή απουσία ανάσπασης του ST παρατηρήθηκαν σε 31 ασθενείς.

Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στη μέγιστη καρδιακή συχνότητα η οποία επετεύχθη τόσο με τη δοκιμασία δοβουταμίνης όσο και με την δοκιμασία κοπώσεως στους ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν είτε συμφωνία είτε ασυμφωνία ευρημάτων ( $129 \pm 10$  έναντι  $132 \pm 12$  στη δοκιμασία δοβουταμίνης και  $134 \pm 11$  έναντι  $130 \pm 8$  στη δοκιμασία κοπώσεως,  $p = \text{NS}$ ). Στον πίνακα 2 φαίνονται τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: αυτούς με (N=19) και χωρίς (N=20) ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια του stress echo με δοβουταμίνη και αυτούς με (N=19) και χωρίς (N=20) ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης.

	-	16	4
<b>dobutamine stress echo</b>			
	+	4	15
		-	+

$k = 0.589$

**Σχήμα 13.** Συμφωνία μεταξύ ανάσπασης του ST κατά της διάρκεια δοκιμασίας δοβουταμίνης και δοκιμασίας κόπωσης. + = ανάσπαση του ST, - = απουσία ανάσπασης του ST.

**Πίνακας 2. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με και χωρίς ανάσπαση του ST κατά την διάρκεια δοκιμασίας δοβουταμίνης και δοκιμασίας κόπωσης.**

	Dobutamine stress echo		Δοκιμασία κόπωσης	
	Ανάσπαση ST	Όχι ανάσπαση ST	Ανάσπαση ST	Όχι ανάσπαση ST
	(n = 19)	(n = 20)	(n = 19)	(n = 20)
Ηλικία	60 ± 8	60 ± 9	61 ± 9	59 ± 8
Άνδρες	15 (78%)	18 (90%)	16 (84%)	17 (85%)
Πρόσθιο MI	10 (52%)	10 (50%)	10 (52%)	10 (50%)
Κατώτερο/Πλάγιο MI	9 (48%)	10 (50%)	9 (48%)	10 (50%)
Μέγιστο γινόμενο dobutamine stress echo	18650 ± 2441	18900 ± 4367	18700 ± 2470	18200 ± 4580
Δοκιμασία κόπωσης	19100 ± 2603	19300 ± 4642	19780 ± 3870	19200 ± 4390
Απάντηση στην δοβουταμίνη				
Διφασική	11 (58%)*	1 (5%)*	10 (52%)**	2 (10%)**
Επιδείνωση	0	3 (15%)	0	3 (15%)
Συνεχής βελτίωση	4 (21%)	10 (50%)	7 (37%)	7 (35%)
Απουσία αλλαγής	4 (21%)	5 (25%)	2 (11%)	7 (35%)
Δυσκινησία	0	1 (5%)	0	1 (5%)
Απομακρυσμένη ισχαιμία	6 (32%)	4 (20%)	7 (37%)	3 (15%)

## Δείκτης ασυνέργειας

(WMSI)

αρχικός	1.56 ± 0.2	1.34 ± 0.3	1.68 ± 0.2§	1.31 ± 0.3§
Τελικός	1.25 ± 0.2	1.25 ± 0.3	1.25 ± 0.2	1.2 ± 0.3
Αγγειογραφικά δεδομένα				
Ολικές αποφράξεις	3 (15%)	5 (25%)	3 (15%)	5 (25%)
Ροή TIMI	1 ± 1.2	2 ± 1.3	1 ± 1.1	2.5 ± 1.3
Αρ. αγγείων	1 ± 0.7	1.5 ± 0.6	1 ± 0.7	2 ± 0.6

\*p &lt; 0.001, \*\*p &lt; 0.006, §p &lt; 0.007

Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην ηλικία, φύλο, επίπεδα κρεατινικής κινάσης, στην εμφραγματική περιοχή και στη συχνότητα ανάσπασης του ST κατά την ηρεμία, καθώς και στο μέγιστο γινόμενο συχνότητας/πίεσης. Ο περιοχικός δείκτης κινητικότητας (wall motion score index) κατά την ηρεμία ήταν χαμηλότερος σε ασθενείς με ανάσπαση του ST, ωστόσο η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

**Αγγειογραφικά ευρήματα**

Στεφανιαία νόσος ενός αγγείου βρέθηκε σε 20 ασθενείς (51%), νόσος δύο αγγείων σε 14 (36%) και νόσος τριών αγγείων σε 5 (13%). Η στεφανιαία ροή κατα TIMI στην αρτηρία σχετιζόμενη με το έμφραγμα ήταν 0 σε 9 ασθενείς (23%), 1 σε 10 ασθενείς (26%), 2 σε 3 ασθενείς (8%) και 3 σε 19 ασθενείς (43%).

Αγγειοπλαστική διενεργήθηκε σε 32 ασθενείς και αορτοστεφανιαία παράκαμψη σε 7. Κανείς από τους ασθενείς δεν υποβλήθηκε σε δεύτερη επέμβαση επαναιμάτωσης κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών

με και χωρίς ανάσπαση του ST όσο αφορά την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου πολλών αγγείων, ολικών αποφράξεων και ροής κατά TIMI, της αρτηρίας υπεύθυνης για το έμφραγμα (πίνακας 2).

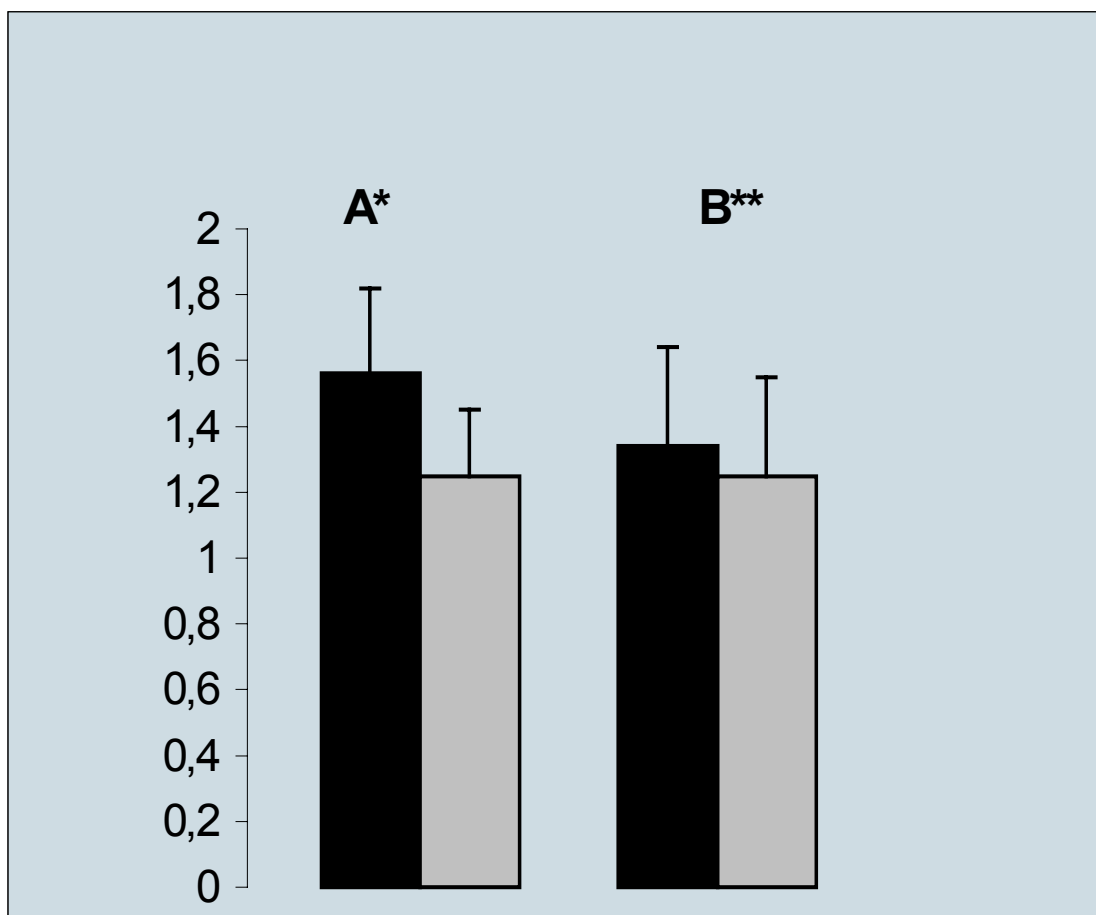
### **Συσχετισμός της ανάσπασης του ST με τις διαφόρου τύπου απαντήσεις στη δοβουταμίνη**

Διφασική απάντηση πιο συχνά παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ανάσπαση του ST (11/19 έναντι 1/20,  $p < 0.001$ ) κατά τη διάρκεια δοκιμασίας δοβουταμίνης και 10/19 έναντι 2/20,  $p < 0.006$  κατά τη διάρκεια δοκιμασίας κόπωσης. Διαφορετικού τύπου απαντήσεις στην δοβουταμίνη παρατηρήθηκαν με παρόμοια συχνότητα τόσο σε σχέση με, όσο και χωρίς ανάσπαση του ST. Η συχνότητα εμφάνισης ισχαιμίας σε απομακρυσμένη περιοχή από το έμφραγμα, ήταν επίσης παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων (πίνακας 2).

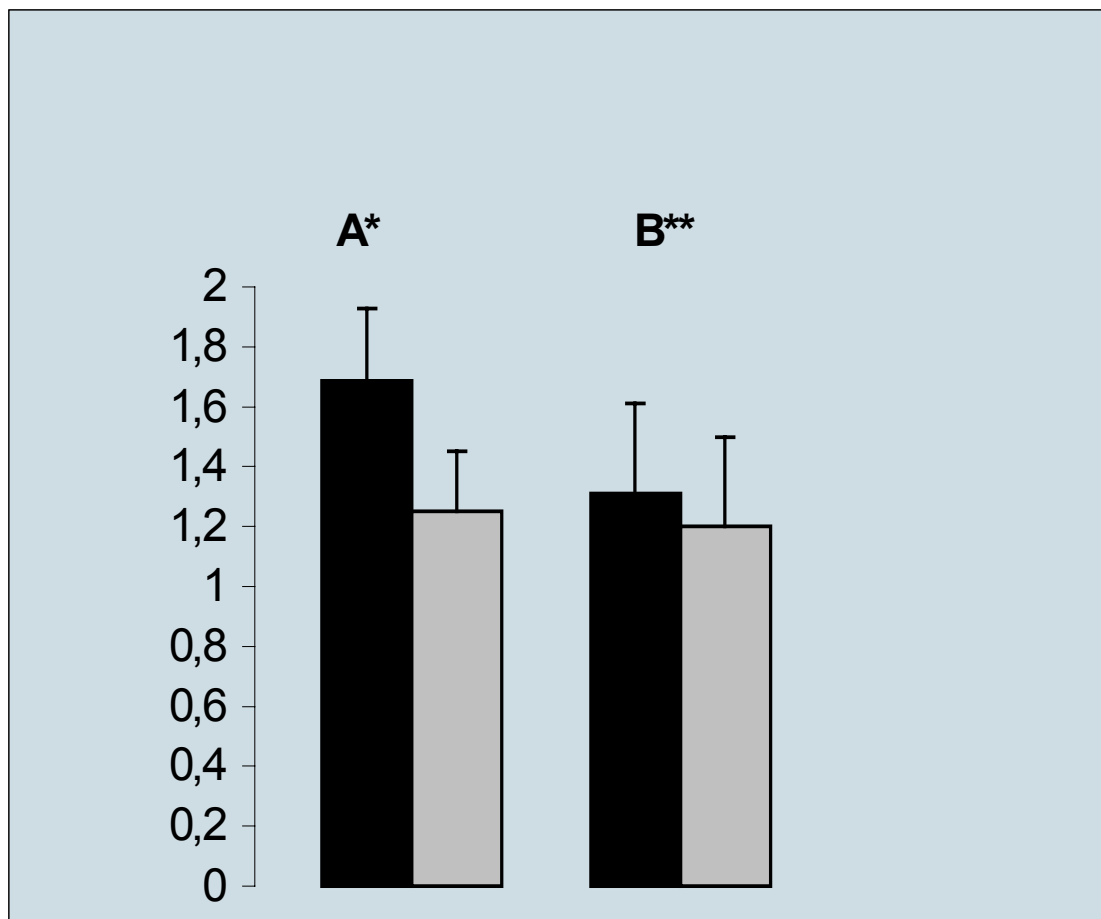
### **Βελτίωση λειτουργικότητας μετά από επαναιμάτωση**

Ο δείκτης περιοχικής κινητικότητας κατά την ηρεμία ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με ανάσπαση του ST σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφάνιζαν ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια δοκιμασίας κόπωσης ( $1,68 \pm 0,2$  έναντι  $1,31 \pm 0,3$ ,  $p < 0.007$ ). Βελτίωση της λειτουργικότητας κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης ανιχνεύθηκε σε 22 ασθενείς (56%). Οι ασθενείς με ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια δοκιμασίας δοβουταμίνης εμφάνισαν σημαντικότερη βελτίωση του περιοχικού δείκτη λειτουργικότητας σε σχέση με την ηρεμία ( $1,25 \pm 0,2$  από  $1,56 \pm 0,2$ ,  $p < 0,001$ ). Παρόμοια βελτίωση επίσης παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια δοκιμασίας κόπωσης ( $1,25 \pm 0,2$  από  $1,68 \pm 0,2$ ,  $p < 0,004$ ). Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση του δείκτη περιοχικής λειτουργικότητας στους ασθενείς χωρίς ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια δοβουταμίνης ή δοκιμασίας κόπωσης ( $1,25 \pm 0,3$  από  $1,34 \pm 0,3$ ,  $p = \text{μη σημαντικό}$ ) και ( $1,2 \pm 0,3$  από  $1,31 \pm 0,3$ ,  $p = \text{μη σημαντικό}$ ). Στα σχήματα 14 και 15 φαίνονται οι

διαφορές του δείκτη περιοχικής λειτουργικότητας μεταξύ ασθενών με και χωρίς ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια δοκιμασίας δοβουταμίνης και δοκιμασίας κοπώσεως αντίστοιχα.



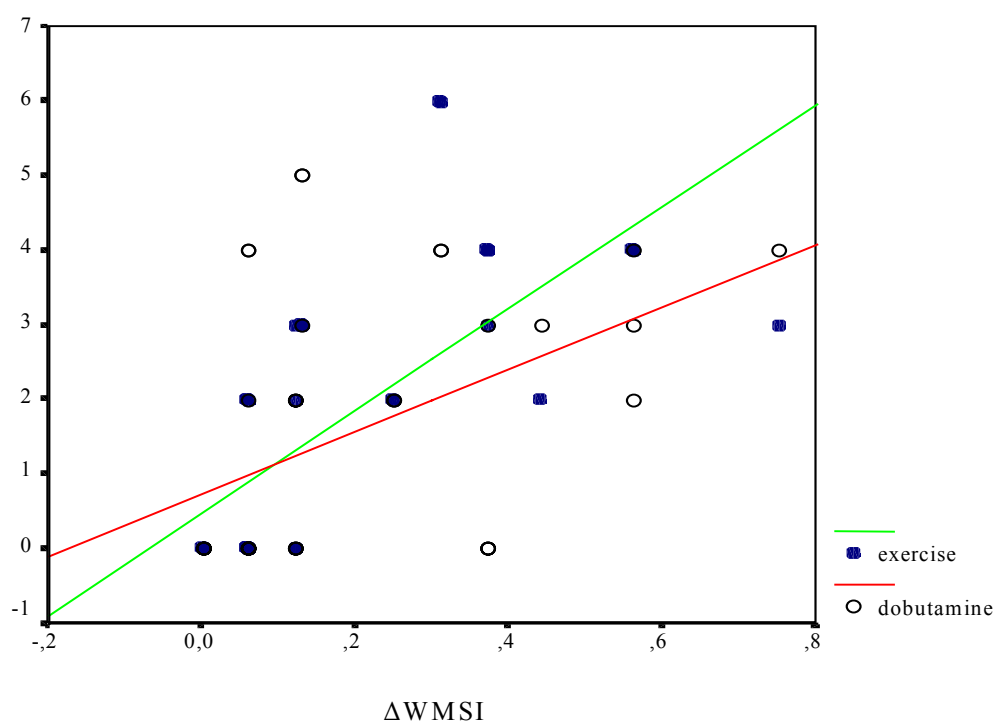
**Σχήμα 14.** Διαφορές στον δείκτη περιοχικής κινητικότητας (WMSI) μεταξύ αρχικού και τελικού υπερηχογραφήματος σε ασθενείς με (A) και χωρίς (B) ανάσπαση του ST κατά την διάρκεια χορήγησης δοβουταμίνης (\*P < 0.001, \*\*P = ns)



**Σχήμα 15.** Διαφορές στον δείκτη περιοχικής κινητικότητας (WMSI) μεταξύ αρχικού και τελικού υπερηχογραφήματος σε ασθενείς με (A) και χωρίς (B) ανάσπαση του ST κατά την διάρκεια δοκιμασίας κόπωσης (\*P < 0.004, \*\*P = ns)



Διερευνήσαμε επίσης τη συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των απαγωγών οι οποίες εμφάνιζαν ανάσπαση του ST, και της ποσότητας του μυοκαρδίου η οποία εμφάνισε βελτίωση λειτουργικότητας όπως αυτή αντιπροσωπεύτηκε από τη διαφορά μεταξύ του δείκτη κινητικότητας μεταξύ ηρεμίας και της περιόδου παρακολούθησης (follow up). Υπήρξε πολύ καλή συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των απαγωγών με ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια δοβουταμίνης και της διαφοράς του δείκτη κινητικότητας ( $r = 0.45$ ,  $p < 0,005$ ). Πιο σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του αριθμού απαγωγών με ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια δοκιμασίας κόπωσης και της διαφοράς του δείκτη περιοχικής κινητικότητας ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,001$ ) (σχήμα 16).



**Σχήμα 16.** Συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των απαγωγών οι οποίες εμφανίζουν ανάσπαση του ST κατά την δοκιμασία δοβουταμίνης (□) και κατά την δοκιμασία κόπωσης (■) ( $r = 0.45$ ,  $p < 0.005$  και  $r = 0.7$ ,  $p < 0.001$ , αντίστοιχα).

Η ευαισθησία, η ειδικότητα, η ακρίβεια και η προγνωστική αξία των διαφόρων παραμέτρων στην πρόγνωση της βελτίωσης της λειτουργικότητας φαίνονται στο πίνακα 3. Βρήκαμε ότι μία διφασική απάντηση κατά τη διάρκεια δοκιμασίας δοβουταμίνης έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία από ότι η ανάσπαση του ST σε μία δοκιμασία (100% έναντι 89%). Όταν η ανάσπαση του ST εμφανίστηκε και στις δύο δοκιμασίες, ή σε περισσότερο από τρεις απαγωγές κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης και μόνον, η προγνωστική της αξία ήταν παρόμοια με αυτή της διφασικής απάντησης.

**Πίνακας 3. Ευαισθησία, ειδικότητα, ακρίβεια και προγνωστική αξία (%) της ανάσπασης του ST και της διφασικής απάντησης στην πρόγνωση της βελτίωσης της λειτουργικότητας.**

	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Ακρίβεια	Προγνωστική αξία
dobutamine-ανάσπαση ST	77	88	82	89
Exercise-ανάσπαση ST	77	88	82	89
Ανάσπαση ST-κοινή	83	100	72	100
dobutamine-ανάσπαση ST > 3 απαγωγές	27	88	54	75
exercise-ανάσπαση ST > 3 απαγωγές	36	100	64	100
Διφασική απάντηση	54	100	73	100

Ερευνήσαμε επίσης την διαγνωστική ακρίβεια της ανάσπασης του ST στην πρόγνωση βελτίωσης της λειτουργικότητας στα εμφράγματα του πρόσθιου τοιχώματος σε σχέση με τα εμφράγματα του κατωτέρου – πλαγίου τοιχώματος (πίνακας 4). Η ευαισθησία της ανάσπασης του ST στις πρόσθιες απαγωγές ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (90% έναντι 77%). Παρομοίως, η ανάσπαση του ST στις πρόσθιες απαγωγές έχει μεγαλύτερη ακρίβεια στην πρόγνωση της βελτίωσης της λειτουργικότητας σε σχέση με την ανάσπαση του ST στις απαγωγές του κατωτέρου – πλαγίου τοιχώματος (92% έναντι 68%), ενώ η θετική προγνωστική αξία και των δύο είναι συγκρίσιμη.

**Πίνακας 4. Ευαισθησία, ειδικότητα, ακρίβεια και προγνωστική αξία (%) της ανάσπασης του ST σε πρόσθια σε σχέση με τα κατώτερα εμφράγματα.**

	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Ακρίβεια	Προγνωστική αξία
Δοβουταμίνη-πρόσθια	90	88	92	90
Κόπωση/πρόσθια	90	90	92	88
δοβουταμίνη-κατώτερα	61	80	68	88
Κόπωση/κατώτερα	61	83	68	88

Η σύγκριση της δυναμικής ηχοκαρδιογραφίας με δοβουταμίνη και του τεχνητίου 99-m gated SPECT έδειξε ότι η τμηματική συμφωνία μεταξύ του τεχνητίου-99m ηρεμίας και υπερηχογραφήματος ηρεμίας και μεταξύ του τεχνητίου-99m μετά από κόπωση και δοκιμασίας δοβουταμίνης, ήταν 87% και 77% αντίστοιχα. Τα διπλά γινόμενα ήταν συγκρίσιμα. Στον πίνακα 5 παρουσιάζεται η ευαισθησία και η ειδικότητα των δύο μεθόδων για ανίχνευση της έκτασης και της ανατομίας της στεφανιαίας νόσου (σε σχέση με τα στεφανιογραφικά ευρήματα).

**Πίνακας 5. Ευαισθησία και ειδικότητα dobutamine stress echo (A) και Tc-99m sestamibi gated SPECT (B) στην εκτίμηση της έκτασης της στεφανιαίας νόσου.**

	Διπλό γινόμενο	Ευαισθησία			Ειδικότητα		
		LAD	Cx	RCA	LAD	Cx	RCA
A	17456±5843	83%	90%	93%	86%	86%	93%
B	17844±2875	50%	66%	50%	77%	86%	83%
A+B		100%	93%	100%	96%	90%	96%

Μελετήθηκε, τέλος, η επίδραση της ισχαιμίας μετά από κόπωση στα τομογραφικά ευρήματα του post stress gated Tc-99 sestamibi και έγινε συσχέτιση μεταξύ των τομογραφικών εικόνων rest και post stress gated με τις υπερηχογραφικές εικόνες ηρεμίας. Η συμφωνία του υπερηχογραφήματος ηρεμίας και του rest gated Tc-99m ήταν 84%, ενώ του υπερηχογραφήματος ηρεμίας και του post stress gated Tc-99 ήταν 78%.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν:

1. Η προγνωστική αξία της εμφάνισης ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας δοβουταμίνης (dobutamine stress echo) και της δοκιμασίας κόπωσης κατά την πρόωμη μετεμφραγματική περίοδο στην πρόβλεψη βελτίωσης της λειτουργικότητας στους ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου μετά από επαναιμάτωση και
2. Η ακρίβεια της δοκιμασίας δοβουταμίνης και του τεχνητίου-99 (Tc-99) sestamibi στην διάγνωση της έκτασης του εμφράγματος και της στεφανιαίας νόσου στους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Τα κύρια ευρήματα ήταν ότι η ανάσπαση του ST κατά την διάρκεια της δοκιμασίας δοβουταμίνης και της δοκιμασίας κοπώσεως, σχετίζεται στενά με τη βελτίωση λειτουργικότητας μετά από επαναιμάτωση, καθώς και ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκτασης των ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων και της βελτίωσης της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου. Επιπλέον η διφασική απάντηση κατά τη διάρκεια δοκιμασίας δοβουταμίνης, η εμφάνιση ανάσπασης του ST και στις δύο δοκιμασίες και η εμφάνιση ανάσπασης του ST σε περισσότερες από τρεις απαγωγές κατά τη διάρκεια δοκιμασίας κόπωσης, είναι τα πιο ακριβή κριτήρια για την πρόβλεψη βελτίωσης λειτουργικότητας μετά από επαναιμάτωση (διαγνωστική ακρίβεια 100%).

### **Ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια του stress και μυοκαρδιακή βιωσιμότητα**

Η κλασική σχέση μεταξύ ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια άσκησης στις απαγωγές με παθολογικό κύμα Q και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή ανευρύσματος της αριστερής κοιλίας, υποστηρίχθηκε από σημαντικό αριθμό ερευνητών κατά την προ-θρομβολυτική περίοδο.(197-199) Ο Dan και συν.(200) βρήκαν ύπαρξη περιεμφραγματικής ισχαιμίας ή

διαταραχής κινητικότητας στους ασθενείς με ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια δοκιμασίας κόπωσης.

Αυτά τα ευρήματα έχουν αναθεωρηθεί πρόσφατα από αριθμό μελετών, στις οποίες επεκτείνεται ο ρόλος του ηλεκτροκαρδιογραφήματος στην εκτίμηση της μυοκαρδιακής βιωσιμότητας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο Margonato και συν.(195) ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ ανάσπασης του ST και υπολειπόμενης βιωσιμότητας εντός της εμφραγματικής περιοχής. Αυτό το εύρημα βρίσκεται σε συμφωνία με πρόσφατη πειραματική μελέτη,(201) από την οποία προκύπτει ότι η ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια άσκησης στις απαγωγές του εμφράγματος σχετίζεται με οξεία ισχαιμία της περι-εμφραγματικής και περι-νεκρωμένης περιοχής.

Επιπρόσθετα, η ανάσπαση του ST στην εμφραγματική περιοχή μπορεί να οφείλεται σε σοβαρή ισχαιμία της υποενδοκαρδιακής κυτταρικής στοιβάδας, μηχανισμός ο οποίος μπορεί να εξηγήσει την συσχέτιση μεταξύ ανάσπασης του ST και διφασικής ανάσπασης. Μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν κατά την πρώιμη μετεμφραγματική περίοδο, προτείνουν ότι η ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια δοκιμασίας δοβουταμίνης μπορεί να ταυτοποιήσει ασθενείς με μεγαλύτερη συχνότητα όψιμης βελτίωσης της λειτουργικότητας.(198,199) Ο μηχανισμός της όψιμης βελτίωσης της λειτουργικότητας ωστόσο, μπορεί να είναι διαφορετικός στους ασθενείς με και χωρίς επαναιμάτωση, ενώ η βελτίωση της αιματικής ροής στα τοιχώματα τα οποία είναι έντονα υποκινητικά μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη βελτίωση της λειτουργικότητας.

Γι' αυτούς τους λόγους, η σημασία της ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια της άσκησης στους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε πλήρη επαναιμάτωση μπορεί να είναι τελείως διαφορετική.

## **Συχνότητα της ανάσπασης του ST και συσχετισμός με προηγούμενες μελέτες**

Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι υπάρχει σημαντική συμφωνία μεταξύ των δύο διαγνωστικών δοκιμασιών όσον αφορά την εμφάνιση της ανάσπασης του ST ( $k = 0.589$ ,  $p < 0,001$ ). Η συχνότητα εμφάνισης της ανάσπασης του ST ήταν παρόμοια και στις δύο δοκιμασίες (48%). Το ποσοστό αυτό είναι σχετικά χαμηλότερο συγκρινόμενο με προηγούμενες μελέτες στις οποίες αναφέρονται ποσοστά μεταξύ 53% και 68%(184,188,189). Αυτή η διαφορά έχει ήδη αναφερθεί,(202) και μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς στη μελέτη μας έλαβαν ενδοφλέβια θρομβόλυση, η οποία μπορεί να μειώσει την έκταση των διαταραχών κινητικότητας και πιθανώς την συχνότητα εμφάνισης της ανάσπασης του ST.(203,204)

Στην μελέτη μας, η συχνότητα εμφάνισης ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια της άσκησης ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς οι οποίοι είχαν μεγαλύτερη έκταση δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας κατά την ηρεμία. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς με ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια έγχυσης δοβουταμίνης, δεν είχαν υψηλότερο δείκτη περιοχικής δυσλειτουργίας από ότι οι ασθενείς χωρίς ανάσπαση του ST. Αυτό το εύρημα βρίσκεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μελέτης του Elhendí και συν.(205) οι οποίοι ανέφεραν συγκρίσιμη λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με και χωρίς ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια έγχυσης δοβουταμίνης κατά την πρόωμη μετεμφραγματική περίοδο και πριν από εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Είναι πιθανό ότι σε ασθενείς με υψηλότερο δείκτη περιοχικής κινητικότητας, της ανάσπασης του ST μπορεί να προηγηθούν άλλα ηχοκαρδιογραφικά κριτήρια τερματισμού όπως επιδείνωση διαταραχών κινητικότητας, μηχανισμός ο οποίος μπορεί να εξηγήσει τον καλύτερο συσχετισμό μεταξύ της ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια άσκησης και βελτίωση της λειτουργικότητας συγκρινόμενος με την ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια δοβουταμίνης

στη μελέτη μας. Όσον αφορά στα αγγειογραφικά ευρήματα, δεν βρήκαμε συσχέτιση μεταξύ ανάσπασης του ST και στεφανιαίας ροής κατά TIMI, ούτε μεταξύ ανάσπασης του ST και συχνότητας ολικών αποφράξεων ή αριθμού στενωμένων στεφανιαίων αρτηριών.

### **Συσχέτιση μεταξύ ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια δοκιμασίας κόπωσης και βελτίωση της λειτουργικότητας**

Βρήκαμε σημαντική συσχέτιση μεταξύ ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια έγχυσης δοβουταμίνης και δοκιμασίας κόπωσης και της βελτίωσης λειτουργικότητας μετά από επαναιμάτωση. Παρόμοια παρατήρηση έχει αναφερθεί από άλλους ερευνητές, (186,188,189) σε αριθμό μελετών στις οποίες συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με / ή χωρίς επαναιμάτωση. Η ομοιότητα στα ευρήματα μπορεί να προκαλεί έκπληξη, επειδή η έκταση βελτίωσης της λειτουργικότητας μετά από επαναιμάτωση αναμένεται να είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι η τυχαία βελτίωση της λειτουργικότητας χωρίς επαναιμάτωση και όπως θα ανέμενε κανείς αυτό θα είχε ως αποτέλεσμα διαφορές στους συσχετισμούς της βελτίωσης με την εμφάνιση της ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια άσκησης. Ωστόσο, πιθανές εξηγήσεις για αυτή την συμφωνία των ευρημάτων μπορεί να οφείλονται στην ύπαρξη μυοκαρδιακής καταπληξίας (stunning) η οποία οφείλεται σε σιωπηλή ισχαιμία, η οποία δεν μπορεί να αποκλειστεί. Σε μια προσπάθεια να ποσοτικοποιηθεί η έκταση της ανάσπασης του ST, εκτιμήσαμε επίσης τον συσχετισμό μεταξύ του αριθμού των απαγωγών στις οποίες παρατηρείται ανάσπαση του ST τόσο κατά τη διάρκεια έγχυσης δοβουταμίνης όσο και κατά τη διάρκεια άσκησης, με τον βαθμό βελτίωσης της λειτουργικότητας όπως αυτός αντιπροσωπεύεται από τη διαφορά στο δείκτη περιοχικής κινητικότητας (wall motion score index). Υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του τελευταίου και της έκτασης της ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια έγχυσης δοβουταμίνης και ακόμα μεγαλύτερη συσχέτιση μεταξύ της βελτίωσης της λειτουργικότητας και της έκτασης της ανάσπασης του ST κατά τη διάρκεια της άσκησης ( $r=0.7$ ,  $p<0.001$ ). Η συσχέτιση μεταξύ της έκτασης της ανάσπασης του ST η οποία προκαλείται κατά τη διάρκεια



δοκιμασίας κόπωσης και μυοκαρδιακής λειτουργικότητας έχει αναφερθεί κατά το παρελθόν,(199) αλλά ορίστηκε ως η διαφορά του Voltage από το σημείο J παρά ως ποσοτικός προσδιορισμός των απαγωγών στις οποίες αυτή εμφανίζεται. Αποφασίσαμε στη μελέτη μας να ερευνήσουμε τη συσχέτιση μεταξύ της οριζόντιας έκτασης της ανάσπασης του ST και του αριθμού των απαγωγών στις οποίες αυτή εμφανίζεται, και της βελτίωσης της λειτουργικότητας μετά από επαναιμάτωση. Χωρίσαμε αυθαίρετα τους ασθενείς σε δύο ομάδες:

1. Αυτούς που η ανάσπαση του ST παρατηρήθηκε σε λιγότερο από τρεις απαγωγές και
2. Εκείνους που είχαν ανάσπαση του ST σε περισσότερες από τρεις απαγωγές. Ο λόγος είναι ότι οι τρεις απαγωγές είναι ο ελάχιστος αριθμός απαγωγών ο οποίος επηρεάζεται μετά από ένα έμφραγμα και ιδιαίτερα του κατωτέρου τοιχώματος.

Βρήκαμε ότι η συχνότητα εμφάνισης της ανάσπασης του ST και στις δύο δοκιμασίες ή σε περισσότερο από τρεις απαγωγές κατά τη διάρκεια δοκιμασίας κόπωσης, με ακρίβεια προβλέπει τη βελτίωση της λειτουργικότητας (θετική προγνωστική αξία 100%), ενώ η ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια έγχυσης δοβουταμίνης σε περισσότερο από τρεις απαγωγές έχει θετική προγνωστική αξία 75%. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η διφασική απάντηση στην μελέτη μας έχει υψηλότερη προγνωστική αξία από ότι η ανάσπαση του ST, το προηγούμενο αποτέλεσμα δεν εκπλήσσει. Σε μεγάλο αριθμό ασθενών στη μελέτη μας η δοκιμασία δοβουταμίνης διακόπηκε διότι τα υπερηχογραφικά κριτήρια τερματισμού εμφανίστηκαν πριν την εμφάνιση ανάσπασης του ST. Παρόλα αυτά η παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας δοβουταμίνης έχει σημαντική αξία και δεν θα έπρεπε για τους παραπάνω λόγους να καταργηθεί.

Η ευαισθησία της ανάσπασης του ST στην πρόγνωση βελτίωσης λειτουργικότητας στη μελέτη μας ήταν ελαφρά υψηλότερη από αυτήν που αναφέρθηκε από άλλους ερευνητές.(188,189) Μικρότερες διαφορές επίσης παρατηρήθηκαν όσο αφορά στην ακρίβεια

και την προγνωστική αξία. Αυτά τα ευρήματα μπορούν να εξηγηθούν από το γεγονός ότι στις προηγούμενες μελέτες συμπεριλήφθησαν τόσο ασθενείς οι οποίοι υποβλήθησαν σε επαναιμάτωση όσο και ασθενείς οι οποίοι ακολούθησαν συντηρητική θεραπεία. Οι διαφορές στους πληθυσμούς της μελέτης επίσης εξηγούν και τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία της διαφασικής απάντησης στην εργασία μας.

Η διαγνωστική ακρίβεια της ανάσπασης του ST ήταν υψηλότερη στα πρόσθια σε σχέση με τα κατώτερα εμφράγματα, εύρημα το οποίο βρίσκεται σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες.(189) Η ανάσπαση του ST στις απαγωγές κατώτερου και πλαγίου τοιχώματος είχε την ίδια ειδικότητα με τις απαγωγές του προσθίου τοιχώματος, ωστόσο, η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων σε κατώτερα και πλάγια εμφράγματα εξηγεί και την χαμηλότερη ευαισθησία της παραμέτρου αυτής.

### **Συσχέτιση δοκιμασίας δοβουταμίνης και Tc-99m sestamibi gated SPECT**

Όσον αφορά στην δυνατότητα της δοκιμασίας δοβουταμίνης και του Tc-99 sestamibi gated SPECT να εκτιμούν με ακρίβεια την έκταση της στεφανιαίας νόσου, σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας φαίνεται ότι ο συνδυασμός των δύο διαγνωστικών δοκιμασιών πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο, μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια την έκταση της στεφανιαίας νόσου και συσχετίζεται πολύ καλά με τα αγγειογραφικά ευρήματα των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η ευαισθησία του συνδυασμού των δύο μεθόδων αγγίζει το 100%, στα πρόσθια και κατώτερα εμφράγματα ενώ είναι ελαφρώς μικρότερη (93%) στα εμφράγματα του πλαγίου-οπισθίου τοιχώματος. Η ειδικότητα είναι περίπου 90% και κάπως αυξημένη επίσης στα πρόσθια εμφράγματα (96%).

Τέλος, η τμηματική συμφωνία όσον αφορά στην κινητικότητα του υπερηχογραφήματος ηρεμίας και του rest gated Tc-99m ήταν 84%, ενώ του υπερηχογραφήματος ηρεμίας και του post stress gated Tc-99 ήταν 78%. Αυτό υποδηλώνει ότι σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η τμηματική λειτουργικότητα αρκετές ώρες

μετά από κόπωση δεν αντανακλά την λειτουργικότητα ηρεμίας όπως αυτή ανιχνεύεται στο υπερηχοκαρδιογράφημα ηρεμίας. Αυτή η ασυμφωνία, πιθανώς να οφείλεται σε περιεμφραγματική ισχαιμία ή σε ισχαιμία σε απομακρυσμένη περιοχή και κατά πάσα πιθανότητα αντιπροσωπεύει μυοκαρδιακή καταπληξία (stunning).

### ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη μας είχε μερικούς περιορισμούς. Αποκλείσαμε ασθενείς με σημαντική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Σε τέτοιους ασθενείς, μελέτες μυοκαρδιακής βιωσιμότητας είναι πολύ σημαντικές, ωστόσο, η κλινική αντιμετώπιση τους συχνά είναι πολύ πιο επιθετική και η είσοδός τους στη μελέτη μας δε θα μπορούσε να δικαιολογηθεί σε ηθική βάση.

Η απόφαση για επαναιμάτωση πάρθηκε από το θεράποντα καρδιολόγο και δεν ήταν τυχαιοποιημένη. Ωστόσο, υπάρχουν πολλοί ηθικοί προβληματισμοί για την εκτέλεση τυχαιοποιημένων μελετών σε τέτοιες ομάδες ασθενών, επειδή ο αριθμός των κλινικών παραμέτρων οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν τις αποφάσεις όσον αφορά στη θεραπεία των ασθενών είναι μεγάλος.

Ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών μπορεί να μην είναι αρκετός για να ανιχνεύσει πλήρη βελτίωση λειτουργικότητας, λόγω παραμονής μυοκαρδιακής καταπληξίας (stunning) στην επαναιματούμενη περιοχή μέχρι και 6 μήνες μετά το αρχικό επεισόδιο.(206)

Τέλος, η εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας έγινε με ημιποσοτικές μεθόδους με χρήση του δείκτη περιοχικής κινητικότητας (wall motion score index) και όχι με ποσοτική εκτίμηση με ραδιοϊσότοπα ή με ποσοτική αγγειογραφική μέτρηση του κλάσματος εξώθησης. Ωστόσο η χρησιμότητα της μέτρησης του κλάσματος εξώθησης (ejection fraction) ως τελικός στόχος της θρομβολυτικής θεραπείας έχει τεθεί υπό αμφισβήτηση,(207) και δεν θεωρείται ως ευαίσθητη μέθοδος εκτίμησης περιοχικών διαταραχών λειτουργικότητας οι οποίες εμφανίζονται με την έγχυση δοβουταμίνης.



## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

1. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975;56:978-985.
2. Boli R. Mechanism of myocardial stunning. *Circulation* 1990;82:723-738.
3. Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: Evidence for the “hibernating myocardium”. *JACC* 1986;8:1467-1470.
4. Nienaber CA, Brunken RC, Sherman CT, Yeatman LA, Gambhir SS, et al. Metabolic and functional recovery of ischemic human myocardium after coronary angioplasty. *JACC* 1991;18:966-978.
5. Serruys PW, Wijns W, van der Brand M, Meij S, Slager C, Schuurbijs JCH, Hugenholtz PG, Brower RW. Left bventricular performance, regional blood flow, wall motion and lactate metabolism during transluminal angioplasty. *Circulation* 1984;70:24-36.
6. Sambuceti G, Parodi O, Marzullo P, et al. Regional myocardial blood flow in stable angina pectoris associated with isolated significant narrowing of either the left anterior descending or left circumflex coronary artery. *Am J Cardiol* 1993;72:990-994.
7. Mills I, Fallon JT, Wrenn D, et al. Adaptive responses of coronary circulation and myocardium to chronic reduction in perfusion pressure and flow. *Am J Physiol* 1994;266:H447-57.
8. Berman M, Fischman AJ, Southern J, et al. Myocardial adaptation during and after sustained demand-induced ischemia: observations in closed-chest, domestic swine. *Circulation* 1996;94:755-62.
9. Heyndrickx GR, Baig H, Nellens P, Leusen I, Fishbein MC, Vatner SF. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusios, *Am J Physiol* 1978;234:H653-9.
10. Smith HJ. Depressed contractile function in reperfused canine myocardium: metabolism and response to metabolic agents. *Cardiovasc Res* 1980;14:458-68.

11. Sherman AJ, Harris KR, Hedjbeli S, Yaroshenko Y, Schafer D, Shroff S, Sung J, Klocke FJ. Proportionate reversible decreases in systolic function and myocardial oxygen consumption after modest reductions in coronary flow: hibernation versus stunning. *JACC* 1997;29:1623-31.
12. Wijns W, Serruys PW, Slager CJ, Grimm J, Krayenbuehl HP, Hugenholtz PG, Hess OM. Effect of coronary occlusion during percutaneous transluminal angioplasty in humans on left ventricular chamber stiffness and regional diastolic pressure-radius relations. *JACC* 1986;7:455-461.
13. Zoghbi WA, Bolli R. The increasing complexity of assessing diastolic function from ventricular filling dynamics. *JACC* 1991;17:237-238.
14. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326:242-250.
15. Doorey AJ, Mehmehl HC, Schwartz FX, Kubler W. Amelioration by nitroglycerin of left ventricular ischemia induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty: Assessment by hemodynamic variables and left ventriculography. *JACC* 1985;6:267-274.
16. Hauser AM, Gangadharan V, Ramos RG, Gordon S, Timmis GC, Dudlets P. Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: Echocardiographic observations during coronary angioplasty. *JACC* 1985;5:193-197.
17. Wohlgelemler D, Cleman M, Highman HA, Fetterman RC, Duncan JS, Zaret BL, Jaffe CC. Regional myocardial dysfunction during coronary angioplasty: Evaluation by two-dimensional echocardiography and 12 lead electrocardiography. *JACC* 1986;7:1245-1254.
18. Visser CA, David GK, Kan G, Romijn KH, Meltzer RS, Koolen JJ, Dunning AJ. Two-dimensional echocardiography during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1986;111:1035-1046.
19. Alam M, Khaja F, Bryner J, Marzelli M, Goldstein S. Echocardiographic evaluation of left ventricular function during coronary artery angioplasty. *Am J Cardiol* 1986;57:20-25.

20. Labovitz AJ, Lewen MK, Kern M, Vandormael M, Deligonal U, Kennedy HL. Evaluation of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during transient myocardial ischemia produced by angioplasty. *JACC* 1987;10:748-755.
21. Renkin J, Wijns W, Ladha Z, Col J. Reversal of segmental hypokinesis by coronary angioplasty in patients with unstable angina, persistent T wave inversion, and left anterior descending artery stenosis: Additional evidence for myocardial stunning in humans. *Circulation* 1990;82:913-921.
22. de Zwaan C, Cheriex EC, Braat SHJG, Stappers JLM, Wellens HJJ. Improvement of systolic and diastolic left ventricular wall motion by serial echocardiograms in selected patients treated for unstable angina. *Am Heart J* 1991;121:789-797.
23. Gardner TJ. Oxygen radicals in cardiac surgery. *Free Radic Biol Med* 1988;4:45-50.
24. Gray R, Maddhai J, Berman D, Raymond M, Waxman A, Ganz W, Matloff L, Swan HJC. Scintigraphic and hemodynamic demonstration of transient left ventricular dysfunction immediately after uncomplicated coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77:504-510.
25. Cunningham JN Jr, Adams PX, Knopp EA, Baumann FG, Snively SL, Gross RI, Nathan IM, Spencer FC. Preservation of ATP, ultrastructure, and ventricular function after aortic cross-clamping and reperfusion: clinical use of blood potassium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:708-720.
26. Roberts AJ, Spies M, Sanders JH, Moran JM, Wilkinson CJ, Lichtenthal PR, White RL, Michaelis LL. Serial assessment of left ventricular performance following coronary artery bypass grafting.
27. Reduto LA, Lawrie GM, Reid JW, Whissenand HH, Noon GP, Kanon D, Math B, Debakey ME, Miller RR. Sequential postoperative assessment of left ventricular performance with gated cardiac blood pool imaging following aortopulmonary bypass surgery. *Am Heart J* 1981;101:59-66.

28. Fremes SE, Christakis GT, Weisel RD, Mickle DAG, Madonik MM, Ivanov J, Harding R, Seawright SJ, Houle S, McLaughlin PR, Baird RJ. A clinical trial of blood and crystalloid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:725-741.
29. Fremes SE, Weisel RD, Mickle DAG, Ivanov J, Madonic MM, Seawright SJ, Houle S, McLaughlin PR, Baird RJ. Myocardial metabolism and ventricular function following cold potassium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:531-546.
30. Mangano DT. Biventricular function after myocardial revascularisation in humans: Deterioration and recovery patterns during the first 24 hours. *Anesthesiology* 1985;62:571-577.
31. Ferreira R, Llesuy S, Milei J, Scordo D, Hourquebie H, Molteni L, de Palma C, Boveris A: Assessment of myocardial oxidative stress in patients after myocardial revascularisation. *Am Heart J* 1988;115:307-312.
32. Weisel RD, Mickle DAG, Finkle CD, Tumiaty LC, Madonik MM, Ivanov J, Burton GW, Ingold KU. Myocardial free radical injury after cardioplegia. *Circulation* 1989;80 (suppl III):III-14-III-18.
33. Ferrari R, Alfieri O, Curello S, Ceconi S, Cargoni A, Marzollo P, Pardini A, Caradonna E, Visioli O. Occurrence of oxidative stress during reperfusion of the human heart. *Circulation* 1990;81:201-211.
34. Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, Lai EK, McCay PB. Demonstration of free radical generation in "stunned" myocardium of intact dogs with the use of the spin trap alpha-phenyl-N-tert-butyl nitron. *J Clin Invest* 1988;82:476-485.
35. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Steward RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981;304:497-503.
36. Semb AG, Vaag J, Sorlie D. Coronary sequestration of granulocytes after release of the aortic cross clamp in open heart surgery. (abstract) *J Cardiovasc Surg* 1998;29:61.
37. Lavalley M, Cox D, Patrick TA, Vatner SF. Salvage of myocardial function by coronary artery reperfusion 1,2 and 3 hours after occlusion in conscious dogs. *Circ Res* 1983;53:235-247.



38. Bush LR, Buja LM, Samowitz W, Rude RE, Wathen M, Tilton GD, Willerson JT. Recovery of left ventricular segmental function after long term reperfusion following temporary coronary occlusion in conscious dogs. Comparison of 2- and 4-hour occlusions. *Circ Res* 1983;53:248-263.
39. Anderson JL, Marshall HW, Bray BE, Lutz JR, Frederick PR, Yanowitz FG, Datz FL, Klausner SC, Hagan AD. A randomized trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction. Effects of reperfusion on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1983;308:1313-1318.
40. Stack RS, Phillips HR III, Grierson DS, Behar VS, Kong Y, Peter RH, Swain JL, Greenfield JC. Functional improvement of jeopardized myocardium following intracoronary streptokinase infusion in acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1983;72:84-95.
41. Bateman TM, Czer LSC, Gray RJ, Maddahi J, Raymond MJ, Geft LJ, Ganz W, Shah PK, Berman DS. Transient pathologic Q waves during acute ischemic events: an electrocardiographic correlate of stunned but viable myocardium. *Am Heart J* 1983;6:1421-1426.
42. Schroeder R, Biamino G, von Leitner E-R, Linderer T, Bruggeman T, Heitz J. Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983;67:536-548.
43. Anderson JL, Marshall HW, Askins JC, Yanowitz FG, Lutz JR, Sorensen SG, Menlove RL, Hagan AD. A randomized trial of intravenous and intracoronary streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1984;70:606-618.
44. Charuzi Y, Beeder C, Marshall LA, Sasaki H, Pack NB, Geft I, Ganz W. Improvement in regional and global left ventricular function after intracoronary thrombolysis: assessment with two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1984;53:662-665.
45. Topol EJ, Weiss JL, Brinker JA, Brin KP, Gottlieb SO, Becker LC, Bulkley BH, Chandra N et al. Regional wall motion improvement after coronary thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator: Importance of coronary angioplasty. *JACC* 1985;6:426-433.

46. Serruys PW, Simoons ML, Suryapranata H, Vermeer F, Wijns W, van den Brand M, Zwaan C, et al. Preservation of global and regional left ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *JACC* 1986;7:729-742.
47. Erber R, Pop T, Henrichs K, Olshausen K, Schuster CJ, Rupprecht H, Steuernagel C, Meyer J. Percutaneous transluminal coronary angioplasty after thrombolytic therapy: A prospective controlled randomized trial. *JACC* 1986;8:485-495.
48. Schmidt WG, Sheehan FH, von Essen R, Vebis R, Effert S. Evolution of left ventricular function after intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction.
49. Zaret BL, Wackers FJT, Terrin ML, Ross R, Weiss M, Slater J, Morrison J, et al. Assessment of global and regional left ventricular performance at rest and during exercise after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) II study. *Am J Cardiol* 1992;69:1-9.
50. Pfisterer M, Zuber M, Wenzel R, Burkart F. Prolonged myocardial stunning after thrombolysis: Can left ventricular function be assessed definitely at hospital discharge? *Eur Heart J* 1991;12:214-217.
51. Sheehan FH, Mathey DG, Schofer J, Dodge HT, Bolson EL. Factors that determine recovery of left ventricular function after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Circulation* 1985;71:1121-1128.
52. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Higashino Y, Fujii K, Katoh O, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. Time course of functional improvement in stunned myocardium in risk area in patients with reperfused anterior infarction. *Circulation* 1993;87:355-362.
53. Sabia PJ, Powers ER, Jaraweera AR, Ragosta M, Kaul S. Functional significance of collateral blood flow in patient with recent acute myocardial infarction: A study using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1992;85:2080-2089.
54. Tennant R, Wiggers CJ. The effects of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935;112:351-61.

55. Gallagher KP, Kumada T, Koziol LA, et al. Significance of regional wall thickening abnormalities relative to transmural myocardial perfusion in anesthetized dogs. *Circulation* 1980;62:1266-1274.
56. Gallagher KP, Matsuzaki M, Koziol JA, et al. Regional myocardial perfusion and wall thickening during ischemia in conscious dogs. *CircRes* 1983;52:716-729.
57. Vatner SF. Correlation between acute reductions in myocardial blood flow and function in conscious dogs. *Circ Res* 1980;47:201-207.
58. Pantely G, Malone S, Rhen W, et al. Regeneration of myocardial phosphocreatine in pigs despite continued moderate ischemia. *Circ Res* 1990 67;1481-93.
59. Arai A, Pantely G, Anselone C, et al. Active down regulation of myocardial energy requirements during moderate ischemia in swine. *Circ Res* 1991;69:1458-69.
60. Chen C, Chen L, Fallon JT, et al. Functional and structural alterations with 24-hour myocardial hibernation and recovery after reperfusion. A pig model of myocardial hibernation. *Circulation* 1996;94:507-516.
61. Canty JM, Jr, Klocke F. Reductions in regional myocardial function at rest in conscious dogs with chronically reduced regional coronary artery pressure. *Circ Res* 1987;61:III107-16.
62. Bolukoglu H, Liedtke J, Nellis S, et al. An animal model of chronic coronary stenosis resulting in hibernating myocardium. *Am J Physiol* 1992;263:H20-9.
63. Shen YT, Vatner SF. Mechanism of impaired myocardial function during progressive coronary stenosis in conscious pigs: hibernation versus stunning? *Circ Res* 1995;76:479-88.
64. Fallavollita JA, Perry BJ, Canty JM. Transmural variations in 18F-2-deoxyglucose (FDG) deposition in pigs with collateral-dependent myocardium and chronic hibernation [abstr]. *Circulation* 1995;92(suppl I):I-386.
65. Liedtke AJ, Renstrom B, Nellis SH, et al. Mechanical and metabolic functions in pig hearts after 4 days of chronic coronary stenosis. *JACC* 1995;26:815-825.
66. Bin J, Wei K, Pelberg RA, et al. Disparate effects of dobutamine and dipyridamole on myocardial blood volume: implications for stenosis detection by myocardial contrast echocardiography [abstract]. *Circulation* 1998;98:I-291.

67. Flameng W, Suy R, Schwartz F, et al. Ultrastructural correlates of left ventricular contraction abnormalities in patients with chronic ischemic heart disease: determinants of reversible segmental asynergy post revascularisation surgery. *Am Heart J* 1981;102:846-57.
68. Flameng W, Wouters L, Sergeant P, et al. Multivariate analysis of angiographic histologic and electrocardiographic data in patients with coronary disease. *Circulation* 1984;70:7-17.
69. Borgers M, Thone F, Wouters L, et al. Structural correlates of regional myocardial dysfunction in patients with critical coronary artery stenosis: chronic hibernation? *Cardiovasc Pathol* 1993;2:237-45.
70. Ausma J, Schaart G, Thone F, et al. Chronic ischemic viable myocardium in man: aspects of dedifferentiation. *Cardiovasc Pathol* 1995;4:29-37.
71. Depre C, Vanoverschelde J-LJ, Melin JA, et al. Structural and metabolic correlates of the reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction in humans. *Am J Physiol* 1995;268:H1265-75.
72. Gerber B, Laycock SK, Melin JA, et al. Perfusion-contraction matching, inotropic reserve and vasodilatory capacity in a canine model of dysfunctional collateral-dependent myocardium [abstract]. *Circulation* 1995;92 (suppl I):I-314.
73. Camici PG, Wijns W, Borgers M, et al. Pathophysiological mechanisms of chronic reversible left ventricular dysfunction due to coronary artery disease (hibernating myocardium). *Circulation* 1997;96(9):3205-3214.
74. Eleftheriades JA, Tolis G Jr, Levi E, Mills LK, Zaret BL. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *JACC* 1993;22:1411-1417.
75. Rozanski A, Bernard D, Gray R, Diamond G, Raymond M, Prause J, Maddahi J, Swan HJG, Matloff J. Preoperative prediction of reversible myocardial asynergy by postexercise radionuclide ventriculography. *N Engl J Med* 1982;307:212-213.
76. Bonow RO. Identification of viable myocardium. *Circulation* 1996;94:2674-2680.

77. Perrone-Filardi P, Pace L, Prastaro M, Squame F, Betocchi S, Soricelli A, et al. Assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease: rest-4-hour-24-hour TI-201 tomography versus dobutamine echocardiography. *Circulation* 1996;94:2712-2719.
78. Marwick TH, Nemeo JJ, Pashkow FJ, Steward WJ, Salceto EE. Accuracy and limitations of exercise echocardiography for evaluation of patients with coronary artery disease. *JACC* 1994;24:1260-1267.
79. Hoffmann R, Lether H, Marwick TH, Arnese M, Piggitore A, Picano E, Buck T, et al. Analysis of inter-institutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiography. *JACC* 1996;27:330-336.
80. Schelbert HR, Buxton D. Insights into coronary artery disease gained from metabolic imaging. *Circulation* 1988;78:496-505.
81. Iskandrian AS, van der Wall EE. When is myocardial viability a clinical relevant issue? In: Iskandrian AS. *Myocardial viability: detection and clinical relevance*. Amsterdam Kluwer;1994:179-193.
82. Galli M, Marcassa C, Bolli R, et al. Spontaneous delayed recovery of perfusion and contraction after the first five weeks after anterior infarction: evidence for the presence of hibernating myocardium in the infarcted area. *Circulation* 1994;90:1386-1392.
83. Iskandrian AS, Powers J, Cave V, Wasserleben V, et al. Assessment of myocardial viability by dynamic tomographic <sup>123</sup>I-iodophenylpentadecanoic acid imaging. Comparison to rest-redistribution thallium-201 imaging. *J Nucl Cardiol* 1995;2:101-109.
84. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, et al. Reversibility of cardiac wall motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1990;314:884-888.
85. Tamaki N, Kawamoto M, Tadamura E, et al. Prediction of reversible ischemia after revascularisation: perfusion and metabolic studies with positron emission tomography. *Circulation* 1995;91:1697-1705.
86. Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial

- infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *JACC* 1990;15:1021-1031.
87. Smart SC, Sawada S, Ryan T, Segar D, Atherton L, Berkowitz K, Bourdillon PDV, Feigenbaum H. Low-dose dobutamine echocardiography detects reversible dysfunction after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:405-415.
88. Watada H, Ito H, Oh H, Masuyama T, Aburaya M, Hori M, Iwakura M, et al. Dobutamine stress echocardiography predicts reversible dysfunction and quantitates the extent of irreversibly damaged myocardium after reperfusion of anterior myocardial infarction. *JACC* 1994;24:624-630.
89. Carlos ME, Smart SC, Wynse JC, Sagar KB. Dobutamine stress echocardiography for risk stratification following acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:1402-1410.
90. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, Negri E, Santoro E. Working group of the Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza Nell'infarto Miocardico (GISSI)-2 database. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: results of the GISSI-2 database. *Circulation* 1994;88:416-429.
91. Picano E, Sicari R, Landi P, Cortigiani L, Bigi R, Coletta C, Galati A, et al. Prognostic value of myocardial viability in medically treated patients with global left ventricular dysfunction early after acute uncomplicated myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:1078-1084.
92. Picano E. "Prognosis". In: *Stress echocardiography*. 3<sup>rd</sup> ed. Heidelberg, Germany: Springer Verlag; 1997:193-205.
93. Sicari R, Picano E, Landi P, Pingitore A, Bigi R, Coletta C, Heyman J, et al. Prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography after acute myocardial infarction. *JACC* 1997;29:254-260.
94. Quintana M, Lindvall K, Ryden I, Brolund F. Prognostic value of predischage exercise stress echocardiography after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;76:1115-1121.

95. Touboul P, Andre-Fouet X, Leizorovicz A, Itti R, Lopez M, Sayegh Y, Milon H, Kirkorian G. Risk stratification after myocardial infarction. A reappraisal in the era of thrombolysis. *Eur Heart J* 1997;18:99-107.
96. Kuchar DL, Thorburn C, Sammel N. Late potentials detected after myocardial infarction:natural history and prognostic significance. *Circulation* 1998;74:1280-1288.
97. Cripps TR, Bennett ED, Camm AJ, Ward DE. Prospective evaluation of clinical assessment exercise testing and and signal averaged electrocardiogram in predicting outcome after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;62:995-999.
98. Gomes JA, Winters SL, Martison M. The prognostic significance of quantitative signal averaged variables site of myocardial infarction ejection fraction and ventricular premature beats: a prospective study. *JACC* 1989;13:377-84.
99. Hamer A, Vohra J, Hunt D, Sloman G. Prediction of sudden death by electrophysiologic studies in high risk patients surviving after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982;50:223-229.
100. Marchlinski FE, Buxton AE, Waxman HL, Josephson ME. Identifying patients at risk of sudden death after myocardial infarction: value of the response to programmed stimulation, degree of ventricular ectopic activity and severity of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1983;52:1190-1196.
101. Rees G, Bristow JD, Kremkau EL, et al. Influence of aortocoronary bypass surgery on left ventricular performance. *N. Engl J Med*1971;284:1116.
102. Brundage BH, Massie BM, Botvinick EH. Improved regional ventricular function after successful surgical revascularisation. *JACC* 1984;3:902.
103. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983;68:785.
104. Pigott JD, Kouchoukos NT, Oberman A, Cutter GR. Late results of surgical and medical therapy for patients with coronary artery disease and depressed left ventricular function. *JACC* 1985; 5:1036.

105. Beckmann S, Scharl M, Bocksch W, Fleck E> Diagnosis of coronary artery disease and viable myocardium by stress echocardiography: diagnostic accuracy of the different stress modalities. *Eur Heart J* 1995;16:10.
106. Barilla F, De Vincentis G, Mangieri E, et al. Recovery of contractility of viable myocardium during inotropic stimulation is not dependent on an increase of myocardial blood flow in the absence of collateral filling. *JACC* 1999;33:697.
107. Nagueh SF, Mikati I, Weilbaecher D, et al. Relation of the contractile reserve of hibernating myocardium to myocardial structure in humans. *Circulation* 1999;100:490.
108. Baumgartner H, Porenta G, Lau YK, et al. Assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography, positron emission tomography and thallium-201 SPECT: Correlation with histopathology in explanted hearts. *JACC* 1998;31:1002.
109. Cornel JH, Bax JJ, Elhendy A, et al. Biphasic response to dobutamine predicts improvement of global left ventricular function after surgical revascularisation in patients with stable coronary artery disease: Implication of time course of recovery on diagnostic accuracy.
110. Afridi I, Keiman N, Raizner A, Zoghbi W. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: optimal dose and accuracy in predicting recovery of function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:663.
111. Baer FM, Voth E, Deutsch HJ, et al. Predictive value of low dose dobutamine transoesophageal echocardiography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recovery of regional left ventricular function after successful revascularisation. *JACC* 1996;28:60.
112. Perrone-Filardi P, Pace L, Prastaro M, et al. Dobutamine echocardiography predicts improvement of hypoperfused dysfunctional myocardium after revascularisation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995;91:2556.
113. Meluzin J, Cerny J, Frelich M, et al, on behalf of the investigators of this multicenter study. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *JACC* 1998;32:912.



114. Senior R, Kaul S, Lahiri A. Myocardial viability on echocardiography predicts long term survival after revascularisation in patients with aschemic congestive heart failure. *JACC* 1999;33:1848.
115. Afridi I, Quereshi U, Kopelen HA, et al. Serial changes in response of hibernating myocardium to inotropic stimulation after revascularisation: A dobutamine echocardiographic study. *JACC* 1997;30:1233.
116. Picano E, Pignitore A, Sicari R, Minardi G, Gandolfo N, Seveso G, et al. Stress echocardiographic results predict risk of reinfarction early after uncomplicated acute myocardial infarction. Large-scale multicenter study. *JACC* 1995;26:908-913.
117. Camerieri A, Picano E, Landi P, Michelassi C, Pignitore A, Minardi G, et al. Prognostic value of dipyridamole echocardiography early after myocardial infarction in elderly patients. *JACC* 1993;22:1809-1815.
118. Varga A, Picano E, Cortigiani L, Petix N, Margaria F, Magaia O, Heyman J, et al. Does stress echocardiography predict the site of future myocardial infarction? *JACC* 1996;28:45-51.
119. Poli A, Previtali M, Lanzarini L, Fetiveau R, Diotallevi P, Ferraro M, Mussini A, Specchia G, Montemartini C. Comparison of dobutamine stress echocardiography with dipyridamole stress echocardiography for detection of viable myocardium after myocardial infarction treated with thrombolysis. *Heart* 1996;75:240-246.
120. Smart SC, Sawada S, Ryan T, Segar D, Atherton L, Berkowitz K, Bourdillon PDV, Feigenbaum H. Low-dose dobutamine echocardiography detects reversible dysfunction after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction.
121. Margonato A, Ballarotto C, Bonetti F, et al. Assessment of residual tissue viability by exercise testing in recent myocardial infarction: comparison of the electrocardiogram and myocardial perfusion scintigraphy. *JACC* 1992;19:948-952.
122. Lombardo A, Loperfido F, Pennestri F, et al. Significance of transient ST-T changes during dobutamine testing in Q wave myocardial infarction. *JACC* 1996;27:599-605.

123. Margonato A, Chierchia SL, Xuereb RG, et al. Specificity and sensitivity of exercise-induced ST segment elevation for detection of residual viability: comparison with fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *JACC* 1995;25:1032-1038.
124. Elhendy A, Cornel JH, Roelandt JRTC, et al. Relationship between ST-segment elevation during dobutamine stress test and myocardial viability after a recent myocardial infarction. *Heart* 1997;77:115-121.
125. Ricci R, Bigi R, Galati A, et al. Dobutamine-induced ST segment elevation in patients with acute myocardial infarction and the role of myocardial ischemia, viability and ventricular dyssynergy. *Am J Cardiol* 1997;79:733-737.
126. Elhendy A, Fioretti PM. Stress-induced ST-segment elevation after a recent myocardial infarction: myocardial necrosis, viability or both? *Eur Heart J* 1996;17:975-977.
127. Dunn RF, Bailey IK, Roger U, et al. Exercise induced ST-segment elevation correlation of thallium-201 perfusion scanning and coronary angiography. *Circulation* 1980;61:989-995.
128. Elhendy A, Cornel JH, Bax JJ, Domburg RT, Nierop PR, Kasprzak JD, Roelandt JRTC. Echocardiographic studies of dobutamine-induced ST-segment elevation before and after coronary artery bypass grafting in patient with old Q-wave myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:48-54.
129. Gerwitz H, Sullivan M, O'Reilly G, Winter S, Mosto AS. Role of myocardial ischemia in the genesis of stress-induced ST segment elevation in previous anterior myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983;51:1289-93.
130. Haines DE, Beller G, Watson DD, Kaiser DL, Sayre SL, Gibson RS. Exercise-induced ST segment elevation 2 weeks after uncomplicated myocardial infarction: contributing factors and prognostic significance. *JACC* 1987;9:996-1003.
131. Lanzarini L, Fetiveau A, Poli A, Cavalotti C, Griffini M, Previtali M. Significance of ST-segment elevation during dobutamine-stress echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Eur Heart J* 1996;17:1008-1014.

132. O'Sullivan CA, Henein MY, Sutton R, Coats AJS, Sutton GC, Gibson DG. Abnormal ventricular activation and repolarization during dobutamine stress echocardiography in coronary artery disease. *Heart* 1998;79:468-473.
133. Blood DK, McCarthy DM, Sciacca DM, Cannon PJ. Comparison of single-dose and double-dose thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy for the detection of coronary artery disease and prior myocardial infarction. *Circulation* 1978;58:777.
134. Ritchie JL, Albro PC, Caldwell JH, et al. Thallium-201 myocardial imaging: A comparison of the redistribution and rest images. *J Nucl Med* 1979;20:477.
135. Cloninger KG, DePuey EG, Garcia EV, et al. Incomplete redistribution in delayed thallium-201 single photon emission computed tomographic images: An overestimation of myocardial scarring. *JACC* 1988;12:955.
136. Gutman J, Berman DS, Freeman M, et al. Time to completed redistribution of thallium-201 in exercise myocardial scintigraphy: relationship to the degree of coronary artery stenosis. *Am Heart J* 1983;106:989.
137. Yang LD, Berman DS, Kiat H, et al. The frequency of late reversibility in SPECT thallium-201 stress-redistribution studies. *JACC* 1990;15:334.
138. Kiat H, Berman DS, Maddahi J, et al. Late reversibility of tomographic myocardial thallium-201 defects: An accurate marker of myocardial viability. *JACC* 1988;12:1456.
139. Perrone-Filardi P, Pace L, Prastaro et al. Assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. Rest-4 hour-24-hour 201Tl tomography versus dobutamine echocardiography. *Circulation* 1996;94:2712.
140. Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NM, et al. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* 1990;323:141.
141. Ohtani H, Tamaki M, Yonekura Y, et al. Value of thallium-201 reinjection after delayed SPECT imaging for predicting reversible ischemia after coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol* 1990;66:394.

142. He ZX, Medrano R, Hays JT, et al. Nitroglycerin-augmented <sup>201</sup>Tl reinjection enhances detection of reversible myocardial hypoperfusion. A randomized double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Circulation* 1997;95:1799.
143. Dilsizian V, Bonow RO. Differential uptake and apparent thallium-201 washout after thallium reinjection: options regarding early redistribution imaging before reinjection or late redistribution imaging after reinjection. *Circulation* 1992;85:1032.
144. Iskandrian AS, Hakki A, Kane SA, et al. Rest and redistribution thallium-201 myocardial scintigraphy to predict improvement in left ventricular function after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1983;51:1312.
145. Gewirtz H, Beller GA, Strauss HW, et al. Transient defects of resting thallium scans in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1979;59:707.
146. Berger BC, Watson DD, Burwell LR, et al. Redistribution of thallium at rest in patients with stable and unstable angina and the effect of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1979;60:1114.
147. Dilsizian V, Perrone-Filardi P, Arrighi JA, et al. Concordance and discordance between stress-redistribution-reinjection and rest-redistribution thallium imaging for assessing viable myocardium: comparison with metabolic activity by PET. *Circulation* 1993;88:941.
148. Basu S, Senior R, Raval U, et al. Superiority of nitrate-enhanced <sup>201</sup>Tl over conventional redistribution <sup>201</sup>Tl imaging for prognostic evaluation after myocardial infarction and thrombolysis. *Circulation* 1997;96:2932.
149. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction: comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1991;83:26.
150. Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, et al. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction: comparison of resting scintigraphy with thallium 201 and technetium <sup>99m</sup>-sestamibi. *Circulation* 1994;89:2552.

151. Schelbert HR. Metabolic imaging to assess myocardial viability. *J Nucl Med* 1994;35:8S.
152. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium (I) in cultured chick myocardial cells: mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation* 1990;82:1826.
153. Li QS, Solot G, Frank TL, et al. Myocardial redistribution of technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile (SESTAMIBI). *J Nucl Med* 1990;31:1069.
154. Taillefer R, Primeau M, Costi P, et al. Technetium 99m-sestamibi myocardial perfusion imaging in detection of coronary artery disease: comparison between initial (1-hour) and delayed (3-hour) postexercise images. *J Nucl Med* 1991;32:1961.
155. Sinusas AJ, Bergin JD, Edwards NC, et al. Redistribution of 99m-Tc-sestamibi and 201Tl in the presence of a severe coronary artery stenosis. *Circulation* 1994;89:2332.
156. Dakik HA, Howell JF, Lawrie GM, et al. Assessment of myocardial viability with mTc-sestamibi tomography before coronary artery bypass surgery. Correlation with histopathology and postoperative improvement in cardiac function. *Circulation* 1997;96:2892.
157. Arrighi JA, Ng CK, Dey HM, et al. Effects of left ventricular function on the assessment of myocardial viability by technetium 99m sestamibi and correlation with positron emission tomography in patients with healed myocardial infarcts or stable angina pectoris, or both. *Am J Cardiol* 1997;80:1007.
158. Marzullo P, Sambuceti G, Parodi O, Gimelli A, Picano E, Giorgetti A, L'Abbate A. Regional concordance and discordance between rest thallium 201 and sestamibi imaging for assessing tissue viability: comparison with postrevascularization functional recovery. *J Nucl Cardiol* 1995;2:309-316.
159. Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, et al. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease: comparison of Tc99m-sestamibi with thallium reinjection and 18F-fluoro-deoxyglucose. *Circulation* 1994;89:578-587.
160. Strauss WH, Harrison K, Langen JK, et al. Thallium-201 for myocardial imaging. Relation of thallium-201 to regional myocardial perfusion. *Circulation* 1975; 51:641.

161. L'Abbate A, Biagini A, Michelassi C, Maseri A. Myocardial kinetics of thallium and potassium in man. *Circulation* 1979;60:776.
162. Miron SD, Finkelhor R, Bahler R, Sodee B, Bellon EM. Use of Tc-99m sestamibi infusion for detection of hibernating myocardium. A preliminary report. *Cl Nucl Med* 1995;20:440.
163. Beanlands RSB, Dawood F, Wen WH, et al. Are the kinetics of technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile affected by cell metabolism and viability? *Circulation* 1990;82:1802.
164. Levine MG, McGill CC, Ahlberg AW, et al. Functional assessment with electrocardiographic gated single-photon emission computed tomography improves the ability of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging to predict myocardial viability in patients undergoing revascularisation. *Am J Cardiol* 1999;83:1.
165. Duncan BH, Ahlberg AW, Levine MG, et al. Comparison of electrocardiographic-gated technetium-99m sestamibi single photon emission computed tomographic imaging and rest-redistribution thallium-201 in the prediction of myocardial viability. *Am J Cardiol* 2000;85:680.
166. Leoncini M, Marcucci G, Sciagra R, et al. Comparison of baseline and low-dose dobutamine technetium-99m sestamibi scintigraphy with low-dose dobutamine echocardiography for predicting functional recovery after revascularisation. *Am J Cardiol* 2000;86:153.
167. Chua T, Kiat H, Germano G, Maurer G, van Train K, Friedman J, Berman D. Gated technetium-99m-sestamibi for simultaneous assessment of stress myocardial perfusion, postexercise regional ventricular function and myocardial viability. Correlation with echocardiographic and rest thallium-201 scintigraphy. *JACC* 1994;23:1107-1014.
168. Sanoudi H, Raggy P, Beller GA, Soliman A, Ammermann EG, Kastner RJ, Watson DD. Comparison of technetium-99m-Tetrofosmin and thallium-201 single photon emission computed tomographic imaging for detection of myocardial perfusion defects in patients with coronary artery disease. *JACC* 1998;31:331-337.

169. Matsunari I, Fujino S, Taki J, Senma J, Aoyama T, Wakasugi T, Hirai J, Saga T, Ichiyanagi K, Hisada K. Myocardial viability assessment with technetium-99m-tetrofosmin and thallium-201 reinjection in coronary artery disease. *J Nucl Med* 1995;36:1961-1967.
170. Travin MI, Dessouki A, Cameron T, Heller GV. Use of exercise technetium-99m-sestamibi SPECT imaging to detect residual ischemia and for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;75:665-669.
171. Stratmann HG, Mark AL, Amato M, Wittry MD, Younis LT. Risk stratification with pre-hospital discharge exercise technetium-99m-sestamibi myocardial tomography in men after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998;136:87-93.
172. Tamaki N, Kawamoto M, Tadamura E, et al. Prediction of reversible ischemia after revascularisation: Perfusion and metabolic studies with positron emission tomography. *Circulation* 1995;91:1697.
173. Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, et al. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:3436.
174. Gibbons R, Verani M, Behrenbeck T, et al. Feasibility of tomographic Tc-99m-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitril imaging for the assessment of myocardial area at risk and the effect of treatment in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:1277-86.
175. Sawada S, Allman KC, Muzik O, Beanlands RB, Wolfe ER, Gross M, Fig, L, Schwaiger M. Positron emission tomography detects evidence of viability in rest technetium-99m-sestamibi defects. *JACC* 1994;23:92-98.
176. Di Rocco RJ, Rumsey WL, Kuczynski BL. Measurement of myocardial blood flow using a co-injection technique for technetium-99m-teboroxime, technetium-96-sestamibi and thallium-201. *J Nucl Med* 1992;33:1152-1159.
177. Sinusas AJ, Trautman KA, Bergin JD, Watson DD, Smith WH, Beller G. Quantification of area at risk during coronary occlusion and degree of myocardial salvage after reperfusion with technetium-99m 2-methoxyisobutylisonitrile. *Circulation* 1990;82:1424-1437.

178. Leppo JA, Meerdink DJ. Comparison of the myocardial uptake of a technetium-labeled isonitrite analogue and thallium. *Circ Res* 1989;65:632-9.
179. Chatterjee K, Swan HJC, Parmley WW. Influence of direct myocardial revascularisation on left ventricular asynergy and function in patients with coronary artery disease with and without previous myocardial infarction. *Circulation* 1973;47:276-286.
180. Brundage BH, Massie BM, Botvinick EH, et al. Improved regional ventricular function after successful surgical revascularisation. *JACC* 1984;3:902-908.
181. Cohen M, Charney R, Hershman R. Reversal of chronic ischemic myocardial dysfunction after transluminal coronary angioplasty. *JACC* 1988;12:1193-1198.
182. Akins CW, Pohost GM, DeSanctis RW, Block PC. Selection of angina-free patients with severe left ventricular dysfunction for myocardial revascularisation. *Am J Cardiol* 1980;46:695-700.
183. Cabin HS, Clubb KS, Vita N, Zaret BL. Regional dysfunction by equilibrium radionuclide angiography: a clinicopathologic study evaluating the relation of degree of dysfunction to the presence and extent of myocardial infarction. *JACC* 1987;10:743-747.
184. Margonato A, Ballarotto C, Bonetti F et al. Assessment of residual tissue viability by exercise testing in recent myocardial infarction: comparison of the electrocardiogram and myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 948-52.
185. Margonato A, Chierchia SL, Xuereb RG et al. Specificity and sensitivity of exercise-induced ST segment elevation for detection of residual viability: comparison with fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1032-8.
186. Pizzetti G, Montorfano M, Belotti G, Margonato A, Ballarotto C, Chierchia SL. Exercise-induced T-wave normalisation predicts recovery of regional contractile function after anterior myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998; 19: 420-8.
187. Schneider CA, Helmig AK, Baer FM, Horst M, Erdmann E, Sehtem U. Significance of exercise-induced ST-segment elevation and T-wave pseudonormalisation for improvement of function in healed Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 82: 148-53.



188. Piérard LA, Lancellotti P, Kulbertus HE. ST-segment elevation during dobutamine stress testing predicts functional recovery after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137: 500-11.
189. Elhendy A, Cornel JH, Roeland JRTC et al. Relation between ST segment elevation during dobutamine stress test and myocardial viability after a recent myocardial infarction. *Heart* 1997; 77:115-21.
190. Picano E, Pingitore MW, Bigi R et al. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicenter study. *Lancet* 1994; 344: 1190-2.
191. Arnese M, Fioretti PM, Cornel JH, Postma -Tjoa J, Reijs AEM, Roelandt JRTC. Akinesis becoming dyskinesis during high-dose dobutamine stress echocardiography: a marker of myocardial ischemia or a mechanical phenomenon? *Am J Cardiol* 1994; 73: 896-8.
192. Sicari R, Picano E, Landi P et al. Prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography early after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 254-60.
193. Schiller NB, Shah PM, Crawford M et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. (American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-dimensional Echocardiograms). *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
194. Smart SC, Sawada S, Ryan T et al. Low-dose dobutamine echocardiography detects reversible dysfunction after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 405-15.
195. Sawada S, Segar DS, Ryan T et al. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991; 83: 1605-14.
196. The TIMI Research Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312:932-6.
197. Fox KM, Jonathan A, Selwyn A. Significance of exercise induced ST segment elevation in patients with previous myocardial infarction. *Br Heart J* 1983; 49: 15-9.

198. Chahine RA, Raizner AE, Ishimori T. The clinical significance of exercise-induced ST-segment elevation. *Circulation* 1976; 54: 209-13.
199. Gewirtz H, Sullivan M, O'Reilly G, Winter S, Most AS. Role of myocardial ischemia in the genesis of stress-induced S-T segment elevation in previous anterior myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1289-93.
200. Dunn RF, Bailey IK, Uren R, Kelly DT. Exercise-induced ST-segment elevation. Correlation of Thallium-201 myocardial perfusion scanning and coronary arteriography. *Circulation* 1980; 61: 989-95.
201. Cinca J, Bardaji A, Carreno A et al. ST-segment elevation at the surface of a healed transmural myocardial infarction in pigs. *Circulation* 1995; 91: 1552-9.
202. Lanzarini L, Fetiveau R, Poli A, Cavalotti C, Griffini M, Previtalli M. Significance of ST-segment elevation during dobutamine-stress echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Eur Heart J* 1996; 17: 1008-14.
203. Serruys PW, Simoons ML, Suryapranata H et al. Preservation of global and regional left ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 729-42.
204. Koren G, Weiss A, Hasin Y et al. Prevention of myocardial damage in acute myocardial ischemia by early treatment with intravenous streptokinase. *N Engl J Med* 1985; 313: 1384-9.
205. Elhendy A, Cornel JH, Bax JJ et al. Echocardiographic studies of dobutamine-induced ST-segment elevation before and after coronary artery bypass grafting in patients with old Q-wave myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 48-54.
206. Schmidt WG, Sheehan FH, von Essen R, Vebis R, Effert S. Evolution of left ventricular function after intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 63: 497-502.
207. Califf RM, Harrelson-Woodlief L, Topol EJ. Left ventricular ejection fraction may not be useful as an end point of thrombolytic therapy comparative trials. *Circulation* 1990; 82: 1847-53.

