**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**
**ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Π.Ε.ΒΑΡΔΑΣ**

## ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Ι. ΣΚΑΛΙΔΗΣ
## ΙΑΤΡΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

# ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΩΝ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.

## ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2001**

## Πρόλογος.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή σχεδιάστηκε και ολοκληρώθηκε στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου.

Είναι το αποτέλεσμα συνεργασίας και συμπαράστασης πολλών μελών της κλινικής, τα οποία και ευχαριστώ θερμά.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω το Διευθυντή της Καρδιολογικής Κλινικής, Καθηγητή κ. Π.Ε. Βάρδα, όχι μόνο για την εμπιστοσύνη και τη συμπαράστασή του αλλά κυρίως για την εμφύσηση του ανήσυχου ερευνητικού του πνεύματος και την καθοριστική του συμβολή στον ακαδημαϊκό μου προσανατολισμό.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους νοσηλευτές/ιες και τους τεχνολόγους του αιμοδυναμικού εργαστηρίου καθώς και το ιατρικό προσωπικό του τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής, γιατί υπήρξαν πάντα πρόθυμοι και ευχάριστοι στη συνεργασία μας.

Τελειώνοντας θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου που με κατανόηση στηρίζει και δίνει νόημα στις προσπάθειές μου.

*Αφιερώνεται*

*στη ΡΕΝΑ*

*το ΓΙΑΝΝΗ και την ΑΣΠΑ.*

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.

***ΠΡΩΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ.***

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.

***ΔΕΥΤΕΡΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ.***

2. ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ.

**2.1 Ρύθμιση της στεφανιαίας κυκλοφορίας.**

*2.1.1 Μεταβολική.*

*2.1.2 Ενδοθηλιακή.*

*2.1.3 Αυτορύθμιση.*

*2.1.4 Εξωαγγειακές δυνάμεις συμπίεσης.*

*2.1.5 Νευρογενής και μέσω νευροδιαβιβαστών.*

**2.2 Στεφανιαία εφεδρεία.**

*2.2.1 Μέτρηση της στεφανιαίας εφεδρείας.*

*2.2.2 Επίδραση παθο-φυσιολογικών παραγόντων.*

***ΤΡΙΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ.***

3. ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ.

**3.1 Πρόκληση ισχαιμίας.**

*3.1.1 Φυσική άσκηση.*

*3.1.2 Φαρμακευτική καταπόνηση.*

*3.1.3 Φαρμακευτική αγγειοδιαστολή.*

**3.2 Ανίχνευση ισχαιμίας.**

*3.2.1 Ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών.*

*3.2.2 Ισοτοπική απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου.*

*3.3.3 Υπερηχωκαρδιογραφική μελέτη.*

***ΤΕΤΑΡΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ.***

4. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.

**4.1 Φυσιολογική διαδοχή της κοιλιακής διέγερσης.**

**4.2 Αποκλεισμός του αριστερού σκέλους του δεματίου του His.**

**4.3 Βηματοδοτούμενη κοιλιακή διέγερση.**

**4.4 Άλλες διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής.**

***ΠΕΜΠΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ.***

5. Η ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΣΚΕΛΟΥΣ ΤΟΥ ΔΕΜΑΤΙΟΥ ΤΟΥ HIS.

**5.1 Εισαγωγή.**

**5.2 Μέθοδος.**

**5.3 Αποτελέσματα.**

**5.4 Συζήτηση.**

***ΕΚΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ.***

6. Η ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΟΝΙΜΑ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΟΥΜΕΝΗ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ.

**6.1 Εισαγωγή.**

**6.2 Μέθοδος.**

**6.3 Αποτελέσματα.**

**6.4 Συζήτηση**

***ΕΒΔΟΜΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ.***

7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.

***ΟΓΔΟΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ.***

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.

# ΠΡΩΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η ανίχνευση της ισχαιμικής καρδιακής νόσου, στην πλειονότητα των ασθενών της καθημερινής κλινικής πράξης, γίνεται με την πρόκληση μυοκαρδιακής ισχαιμίας, μετά από καταπόνηση του μυοκαρδίου με συγκεκριμένο και ελεγχόμενο τρόπο που συνήθως είναι η κόπωση του ασθενή σε κυλιόμενο τάπητα και την καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος 12 απαγωγών. Ο συνδυασμός της μεθόδου με την ταυτόχρονη απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με τη βοήθεια ραδιοϊσοτόπων έχει βελτιώσει την ευαισθησία και την ειδικότητα της χρησιμοποιούμενης μεθόδου.

Σε ασθενείς όμως με διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής του ερεθίσματος, το ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών καθίσταται μη διαγνωστικό για την ανίχνευση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας[1]. Η ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου μετά από άσκηση, στερείται επίσης διαγνωστικής ακρίβειας επειδή συχνά συνοδεύεται από διαταραχές της διάχυσης των χρησιμοποιούμενων ραδιοϊσοτόπων παρά την απουσία ανιχνεύσιμης αγγειογραφικά νόσου των μεγάλων επικαρδιακών αρτηριών [2,3,4,5,6].

Παρ' όλο που έχουν διατυπωθεί πολλές και αντικρουόμενες υποθέσεις ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός πρόκλησης αυτών των διαταραχών της αιμάτωσης του μυοκαρδίου παραμένει αδιευκρίνιστος[7,8,9].

Ο συνήθης όμως τρόπος εκτίμησης της στεφανιαίας κυκλοφορίας που μέχρι σήμερα είναι η αγγειογραφική απεικόνιση στεφανιαίων αρτηριών, προσφέρει πληροφορίες για την ανατομική ακεραιότητα των επικαρδιακών αγγείων και των μεγάλων ενδοτοιχωματικών κλάδων των στεφανιαίων αρτηριών. Πληροφορίες για τα αγγεία πέραν της διακριτικής ικανότητας της

αγγειογραφίας και για την λειτουργική κατάσταση της μικροκυκλοφορίας έως πρόσφατα δεν ήταν εύκολα αποκτήσιμες.

Με την χρήση του ενδοστεφανιαίου Doppler, μιας σχετικά πρόσφατης τεχνικής, έχουμε σήμερα τη δυνατότητα αξιολόγησης της στεφανιαίας κυκλοφορίας τόσο στην ηρεμία όσο και μετά από παρεμβάσεις και να αποκτήσουμε πληροφορίες για την λειτουργική κατάσταση του στεφανιαίου δικτύου[10,11,12].

Στην παρούσα μελέτη έγινε επεμβατική αξιολόγηση της ακεραιότητας και της λειτουργικής κατάστασης της στεφανιαίας κυκλοφορίας σε ασθενείς με διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής του ερεθίσματος καθώς επίσης συσχέτιση των ευρημάτων μας με αυτά της ραδιοϊσοτοπικής μελέτης της μυοκαρδιακής αιμάτωσης, σε μια προσπάθεια ερμηνείας του υποκείμενου παθοφυσιολογικού μηχανισμού.

Μελετήσαμε δύο ομάδες ασθενών με διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής. Η πρώτη ομάδα συμπεριέλαβε ασθενείς με μόνιμο και πλήρη αποκλεισμό του αριστερού σκέλους του δεματίου του His και η δεύτερη ασθενείς με μόνιμα βηματοδοτούμενη κοιλιακή διέγερση από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας. Και οι δύο ομάδες ασθενών έπρεπε να μην εμφανίζουν ανιχνεύσιμη αγγειογραφικά στεφανιαία νόσο.

Η αξιολόγηση της στεφανιαίας κυκλοφορίας έγινε επεμβατικά, με καταγραφή της ταχύτητας ροής του αίματος στις στεφανιαίες αρτηρίες με τη μέθοδο Doppler. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν τόσο στη βασική κατάσταση όσο και μετά από πρόκληση μέγιστης αγγειοδιαστολής της μικροκυκλοφορίας με ενδοστεφανιαία χορήγηση αδενοσίνης, με σκοπό να εκτιμηθεί η αγγειοδιασταλτική εφεδρεία ροής.

Δύο ομάδες ελέγχου με ασθενείς χωρίς ανιχνεύσιμη αγγειογραφικά στεφανιαία νόσο και χωρίς διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής του ερεθίσματος χρησιμοποιήθηκαν για την σύγκριση των αποτελεσμάτων.

Η ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου στους ασθενείς με διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής του ερεθίσματος, έγινε με θάλλιο-201 SPECT ενώ για την καταπόνηση του μυοκαρδίου χρησιμοποιήθηκαν δύο τεχνικές. Η πρώτη ήταν με την καθιερωμένη μέθοδο της φυσικής άσκησης σε κυλιόμενο τάπητα και η δεύτερη με φαρμακευτική αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αγγείων με ενδοφλέβια χορήγηση διπυριδαμόλης.

# ΔΕΥΤΕΡΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

## ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

## 2.1 ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Στη διαστολική περίοδο του καρδιακού κύκλου που η αορτική βαλβίδα παραμένει κλειστή, η πίεση της αορτής μεταβιβάζεται στα στόμια των στεφανιαίων αρτηριών. Το αορτικό τόξο και οι κόλποι του Valsava δρουν σαν μια αποθήκη επιτρέποντας τη διατήρηση σχετικά ομοιόμορφης εισροής αίματος στις στεφανιαίες αρτηρίες, σε όλη τη διάρκεια της διαστολικής περιόδου.

Η πορεία των μεγάλων στεφανιαίων αρτηριών και των κύριων κλάδων των είναι επικαρδιακή. Τα αγγεία αυτά φυσιολογικά ασκούν μικρή αντίσταση στην ροή του αίματος και χρησιμεύουν σαν αγωγά αγγεία (conductance vessels). Απαντούν με σύσπαση σε α-αδρενεργικά ερεθίσματα και με διαστολή στη νιτρογλυκερίνη.

Τα επικαρδιακά αγωγά αγγεία χορηγούν, υπό ορθή σχεδόν γωνία, μικρότερα διατιτραίνοντα αγγεία. Κατά τη δίοδο του αίματος απ' αυτά τα ενδοτοιχωματικά αγγεία και τα στεφανιαία αρτηριόλια παρατηρείται μεγάλη πτώση της πίεσης, γι' αυτό και αναφέρονται σαν αγγεία αντίστασης (resistance vessels).

Το μυοκάρδιο εμφανίζει πυκνό δίκτυο τριχοειδών (περίπου 4000/mm$^2$) που δεν είναι ομοιόμορφα βατό. Οι προτριχοειδικοί σφιγκτήρες δραστηριοποιούνται για να εξυπηρετήσουν τη ρύθμιση της κυκλοφορίας του αίματος σύμφωνα με τις ανάγκες σε ροή του μυοκαρδίου.

Η ροή του αίματος στα στεφανιαία αγγεία, όπως και σε κάθε αγγειακή κλίνη, εξαρτάται από την οδηγό πίεση και την αντίσταση που παρουσιάζουν. Η αντίσταση των στεφανιαίων αγγείων με τη σειρά της, ρυθμίζεται από

πολλούς μηχανισμούς που αναπτύσσονται παρακάτω. Οι μηχανισμοί αυτοί μπορούν να εμφανίσουν ανεπάρκεια σε μεγάλη ποικιλία παθολογικών καταστάσεων και με τον τρόπο αυτό να προκαλέσουν ή να βοηθήσουν στην ανάπτυξη μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

### 2.1.1 Μεταβολική ρύθμιση.

Η ροή αίματος στη στεφανιαία κυκλοφορία είναι στενά συνδεδεμένη με την κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο[13]. Η σύνδεση αυτή είναι απαραίτητη επειδή το μυοκάρδιο εξαρτάται σχεδόν αποκλειστικά από τον αερόβιο μεταβολισμό για την κάλυψη των ενεργειακών του αναγκών. Η ικανότητα επιπλέον αύξησης της απόσπασης οξυγόνου από το αίμα είναι μικρή αφού η περιεκτικότητα σε οξυγόνο του στεφανιαίου φλεβικού αίματος είναι χαμηλή και οι αποθήκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο είναι λιγοστές.

Μεταβολές της ενεργειακής ισορροπίας του μυοκαρδίου οδηγούν σε ταχύτατες (εντός δευτερολέπτου) μεταβολές των αντιστάσεων των στεφανιαίων αγγείων. Εκτεταμένες έρευνες έχουν γίνει στην προσπάθεια ανεύρεσης του μηχανισμού σύνδεσης της μεταβολικής δραστηριότητας και των στεφανιαίων αγγειακών αντιστάσεων. Μια σειρά ουσιών φαίνεται ότι έχει το ρόλο του μεσολαβητή σ' αυτή τη διαδικασία, εκ των οποίων οι πιο σημαντικές είναι η αδενοσίνη, άλλα νουκλεοτίδια, το μονοξείδιο του αζώτου, οι προσταγλανδίνες, $CO_2$, και $H^+$.

*ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ.*

Όταν η ρυθμός χρησιμοποίησης του ATP υπερβαίνει την ικανότητα των μυοκαρδιακών κυττάρων να επανασυνθέτουν υψηλής ενέργειας παράγωγα η

αποδόμηση των νουκλεοτιδίων της αδενοσίνης οδηγεί στην παραγωγή μονοφωσφορικής αδενοσίνης (AMP)[14]. Από το παραγόμενο AMP σχηματίζεται η αδενοσίνη με τη δράση του ενζύμου 5-νουκλεοτιδάση.

Η αδενοσίνη είναι ισχυρά αγγειοδιασταλτική ουσία και πιθανά ο καθοριστικός διαμεσολαβητής που συνδέει την αγγειοδιαστολή που προκαλείται από τη μεταβολική οδό με την μείωση της στεφανιαίας ροής αίματος. Η παραγωγή της αυξάνει σε περιπτώσεις διαταραχής της σχέσης παροχής/ανάγκης σε οξυγόνο του μυοκαρδίου και η αύξηση της συγκέντρωσης της στο διάμεσο χώρο είναι παράλληλη με την αύξηση της στεφανιαίας ροής αίματος[15,16,17].

Πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι η αδενοσίνη πληρεί τα κριτήρια της μεταβολικού ρυθμιστή της στεφανιαίας ροής αίματος. Παρά την αναγνωρισμένη σπουδαιότητα της όμως, η αδενοσίνη σχεδόν σίγουρα δεν αποτελεί το μοναδικό εμπλεκόμενο αγγειοδραστικό ρυθμιστικό παράγοντα.

### 2.1.2 Ενδοθηλιακή ρύθμιση.

Αγγειοδραστικοί παράγοντες που επηρεάζουν τον τόνο των μεγάλων και μικρών στεφανιαίων αγγείων μπορούν να προέρχονται από το τοίχωμα των αγγείων, μπορεί να κυκλοφορούν στο αίμα (επινεφρίνη, βαζοπρεσίνη) ή μπορεί να φθάνουν μέσω κυκλοφορούντων στοιχείων όπως τα αιμοπετάλια (σεροτονίνη, ADP) ή από τις απολήξεις των νεύρων (νορεπινεφρίνη, αγγειοδραστικό πεπτίδιο).

Αγγειοδραστικοί παράγοντες όπως ο προερχόμενος από το ενδοθήλιο παράγων χάλασης (endothelium derived relaxing factor, EDRF), η προστακυκλίνη και η ενδοθηλίνη παράγονται στο ενδοθήλιο του τοιχώματος

των αγγείων. Οι παράγοντες αυτοί είναι τεράστιας σημασίας αφού το ενδοθήλιο μπορεί να βλαφτεί από μεγάλη ποικιλία παθήσεων αλλά και από τους γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και η προκαλούμενη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου να οδηγήσει σε διαταραχές της στεφανιαίας κυκλοφορίας και να συμβάλλει στην παθογένεση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας Επίσης φαίνεται να αποτελεί σημείο κλειδί στην εξέλιξη της αθηρωσκλήρυνσης, της θρόμβωσης και της φλεγμονής.

*Ο ΠΡΟΕΡΧΟΜΕΝΟΣ ΑΠΟ ΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ ΠΑΡΑΓΩΝ ΧΑΛΑΣΗΣ (EDRF).*

Η παρατήρηση πως η ακεραιότητα του ενδοθηλίου είναι απαραίτητη για την πρόκληση αγγειοδιαστολής από την ακετυλοχολίνη σε πειραματικές εργασίες, οδήγησε στην ανακάλυψη του EDRF[18]. Αργότερα βρέθηκε πως η ουσία αυτή δεν είναι άλλη από το μονοξείδιο του αζώτου (NO)[19]. Εκτός από την ακετυλοχολίνη την παραγωγή της διεγείρουν τα συναθροισμένα αιμοπετάλια (σεροτονίνη, ADP), η θρομβίνη, η ισταμίνη, και η αύξηση της διατμητικής τάσης (shear stress).

Η ενδοστεφανιαία χορήγηση ακετυλοχολίνης προκαλεί διαστολή σε φυσιολογικές ανθρώπινες στεφανιαίες αρτηρίες[20]. Αναστολείς του NO, εξαφανίζουν αυτή τη δράση και μπορούν ακόμα και να μετατρέψουν την αγγειοδιασταλτική δράση της ακετυλοχολίνης σε αγγειοσυσταλτική[21].

Μία από τις λειτουργίες του φυσιολογικού ενδοθηλίου είναι να συνθέτει και να απελευθερώνει EDRF και έχει αποδειχθεί ότι η τάση αγγειοσύσπασης που χαρακτηρίζει την αθηρωσκλήρυνση συσχετίζεται με αγγειοδιασταλτική δυσλειτουργία του ενδοθηλίου με αποτέλεσμα την πρόκληση μη αντιρροπούμενης διέγερσης των λείων μυϊκών κυττάρων. Η εξαρτώμενη από

το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή όμως, δρα όχι μόνο στα μεγάλα αγωγά αγγεία αλλά αποτελεί επίσης σημαντικό μηχανισμό ελέγχου της αντίστασης στα μικρά αγγεία. Μελέτες σε ανθρώπους έχουν βρει ότι η συνεχής παραγωγή NO είναι σημαντικός καθοριστικός παράγοντας των αγγειακών αντιστάσεων στην ηρεμία. Η υπερχοληστερολαιμία και η αθηρωσκλήρυνση επηρεάζουν την απάντηση των αγγείων αντίστασης στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή[22].

Η στενή συσχέτιση μεταξύ της έκτασης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας των αγγείων αντίστασης και της ανεπάρκειας της ροής αίματος να αντιδρά κατάλληλα στα μεταβολικά ερεθίσματα, υποδεικνύει ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των αγγείων αντίστασης μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας που εμποδίζει την κατάλληλη αύξηση της στεφανιαίας ροής σε καταστάσεις αυξημένου stress. Μια δυσανάλογη αύξηση του τόνου των αγγείων αντίστασης υπό συνθήκες αυξημένων μεταβολικών αναγκών πιθανόν να αντιπροσωπεύει έναν από τους μηχανισμούς με τους οποίους διαταραχές της ενδοθηλιακής λειτουργίας οδηγούν στην έκλυση μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

*ΟΙ ΠΡΟΕΡΧΟΜΕΝΟΙ ΑΠΟ ΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΠΑΣΗΣ.*

Το ενδοθήλιο δεν συμβάλλει μόνο στην αγγειοδιαστολή αλλά αποτελεί επίσης πηγή παραγωγής αγγειοσυσπαστικών ουσιών. Οι πλέον καλά μελετημένες από αυτές είναι οι ενδοθηλίνες (ET-1, ET-2, ET-3).

Οι συγκεντρώσεις της ET-1 είναι αυξημένες σε μια σειρά από καρδιαγγειακές ανωμαλίες όπως η αθηρωσκλήρυνση, το οξύ έμφραγμα, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η υπέρταση. Αναστολείς των

υποδοχέων της ενδοθηλίνης βρίσκονται τώρα υπό μελέτη για να διευκρινίσουν το ρόλο της ET-1 σε παθήσεις με δυσλειτουργία του αγγειακού τόνου.

### 2.1.3 Αυτορύθμιση της στεφανιαίας κυκλοφορίας.

Όταν παρουσιαστούν αιφνίδιες μεταβολές της πίεσης άρδευσης, πολλές αγγειακές περιοχές ( συμπεριλαμβανόμενου και του στεφανιαίου δικτύου) εμφανίζουν παροδικές μόνο μεταβολές της ροής αίματος και η αιμάτωση επιστρέφει γρήγορα στην προηγούμενη κατάσταση[23]. Η ικανότητα αυτή διατήρησης της μυοκαρδιακής αιμάτωσης σε σταθερά επίπεδα παρά την διακύμανση της οδηγού πίεσης αποκαλείται αυτορύθμιση.

Αν και είναι δύσκολο να μελετηθεί λεπτομερώς η στεφανιαία αυτορύθμιση σε ανθρώπους, φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Οι περισσότεροι ασθενείς με στηθάγχη έχουν σημαντική στένωση μιας επικαρδιακής στεφανιαία αρτηρίας αλλά δεν παρουσιάζουν ευρήματα μειωμένης αιμάτωσης στην ηρεμία. Η μείωση της πίεσης άρδευσης περιφερικότερα της στένωσης αντισταθμίζεται με αγγειοδιαστολή των αγγείων αντίστασης στα πλαίσια της αυτορύθμισης.

Η χρόνια αρτηριακή υπέρταση και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας μειώνουν το εύρος της αυτορύθμισης[24]. Καταστάσεις που μεταβάλλουν τη λειτουργία των λείων μυϊκών κυττάρων μπορούν επίσης να εξασθενήσουν το βαθμό της αυτορύθμισης.

Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν ότι σημαντικό ρόλο στην αυτορύθμιση κατέχει το NO. Η εμπλοκή αυτή του NO πιθανά σχετίζεται με την ικανότητα του ενδοθηλίου να αισθάνεται τις μεταβολές της πίεσης άρδευσης

μέσω ειδικών υποδοχέων. Εκτός από αυτό το μηχανισμό φαίνεται ότι και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αρτηριολίων αντιδρούν στην αύξηση της ενδαυλικής πίεσης με σύσπαση, επαναφέροντας έτσι την ροή αίματος στα προηγούμενα επίπεδα παρά την αύξηση της οδηγού πίεσης[25]. Ο τελευταίος αυτός μηχανισμός έχει ονομαστεί μυογόνος (myogenic) μηχανισμός της αυτορύθμισης.

### 2.1.4 Εξωαγγειακές δυνάμεις συμπίεσης.

*ΣΥΣΤΟΛΙΚΕΣ ΔΥΝΑΜΕΙΣ ΣΥΜΠΙΕΣΗΣ.*

Επειδή η σύσπαση του τοιχώματος των κοιλιών στη συστολική περίοδο, συμπιέζει τα ενδοτοιχωματικά αγγεία το μεγαλύτερο μέρος της ροής στις στεφανιαίες αρτηρίες συμβαίνει στη διαστολική περίοδο. Έτσι η σύσπαση του μυοκαρδίου αποφράσσει την ροή αίματος στο ίδιο το μυοκάρδιο και στο μέγιστο της συστολής μπορεί να συμβεί ακόμα και αναστροφή της ροής αίματος στα ενδοτοιχωματικά και μικρά επικαρδιακά αγγεία[26].

Οι εξωαγγειακές συστολικές δυνάμεις συμπίεσης έχουν δύο στοιχεία. Το πρώτο είναι η ενδοκοιλοτική συστολική πίεση της αριστερής κοιλίας και το δεύτερο (και πιο σημαντικό) είναι η στένωση των αγγείων που προκαλείται από την κάμψη και τη συμπίεση των αρτηριολίων στην συστολική περίοδο του καρδιακού κύκλου[27].

*ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΕΣ ΔΥΝΑΜΕΙΣ ΣΥΜΠΙΕΣΗΣ.*

Η πίεση άρδευσης των στεφανιαίων έχει υποτεθεί ότι είναι η διαφορά πίεσης μεταξύ των στεφανιαίων αρτηριών και της πίεσης στον δεξιό κόλπο ή

της διαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας. Όταν η πίεση άρδευσης μειωθεί σε τιμές χαμηλότερες από 50 mmHg η διαστολική ροή αίματος διακόπτεται[28]. Το ύψος της πίεση στην οποία μηδενίζεται η ροή του αίματος καθορίζεται κυρίως από διαστολικές δυνάμεις συμπίεσης.

### 2.1.5 Νευρογενής και μέσω νευροδιαβιβαστών ρύθμιση της κυκλοφορίας.

Οι στεφανιαίες αρτηρίες διαθέτουν πλούσια νεύρωση από το συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά νεύρα που η δράση τους επιφέρει σημαντική διαφοροποίηση του αγγειακού τόνου[29].

Στις στεφανιαίες αρτηρίες υπάρχουν $\alpha_1$ και $\alpha_2$ υποδοχείς των οποίων η διέγερση από νοραδρεναλίνη προκαλεί αγγειοσύσπαση[30]. Η ενεργοποίηση των $\alpha_1$ υποδοχέων προκαλεί μείωση της διαμέτρου των στεφανιαίων αρτηριών. Η διέγερση των $\beta_2$ υποδοχέων στα μεγάλες και μικρές στεφανιαίες αρτηρίες προκαλεί αγγειοδιαστολή.

Η διέγερση του παρασυμπαθητικού φαίνεται να προκαλεί επίσης αγγειοδιαστολή της μικροκυκλοφορίας αλλά η δράση του στη ρύθμιση του τόνου των μεγάλων αγγείων είναι αμφιλεγόμενη[31].

## 2.2 ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΕΦΕΔΡΕΙΑ

Η ισχαιμία που προκαλείται από παροδική απόφραξη μιας στεφανιαίας αρτηρίας ακολουθείται από αύξηση ροής αίματος πάνω από το βασικό επίπεδο. Η απάντηση αυτή αποκαλείται αντιδραστική υπεραιμία. Η έντονη αυτή αγγειοδιαστολή που χαρακτηρίζει την αντιδραστική υπεραιμία πιθανά σχετίζεται με τη συσσώρευση μεταβολιτών και κυρίως αδενοσίνης.

Ο λόγος της ροής αίματος στην αντιδραστική υπεραιμία (μέγιστη αγγειοδιαστολή) προς τη ροή στην ηρεμία (βασική κατάσταση) ορίζεται σαν στεφανιαία εφεδρεία (ροής).

Μετρήσεις της στεφανιαίας εφεδρείας ροής έχουν αποκτήσει ευρεία αποδοχή και έχουν καθιερωθεί σαν μια επιπρόσθετη διαγνωστική προσέγγιση για τη λήψη αποφάσεων στη διάρκεια του καρδιακού καθετηριασμού και της στεφανιαίας παρέμβασης.

Η στεφανιαία εφεδρεία εξαρτάται από τουλάχιστον τρεις παράγοντες:

1. την αγγειακή αντίσταση των μικρών και των μεγάλων στεφανιαίων αρτηριών (αγγειακός παράγων),
2. τη μυοκαρδιακή αντίσταση (εξωαγγειακός παράγων) και
3. παράγοντες που επηρεάζουν τη σύσταση του αίματος (ρεολογικός παράγων).

Μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας μπορεί να προκύψει από μεταβολές της ροής στη βασική κατάσταση ή/και στην κατάσταση της μέγιστης υπεραιμίας, από την επίδραση ενός ή περισσοτέρων εκ των τριών παραγόντων.

Για την πρόκληση της αγγειοδιαστολής των στεφανιαίων έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετοί φαρμακολογικοί παράγοντες, σε ενδοφλέβια ή ενδοστεφανιαία χορήγηση:

1. *Διπυριδαμόλη.*

   Προκαλεί παρατεταμένη μέγιστη αγγειοδιαστολή εντός 2-4 λεπτών από τη χορήγηση της και η αύξηση της ροής αίματος παραμένει για περισσότερο από 20 λεπτά[32]. Προτιμάται για την μη επεμβατική εκτίμηση της στεφανιαίας κυκλοφορίας.

   Η συνήθης δόση (0.56 mg/kg) δεν προκαλεί μέγιστη αγγειοδιαστολή σε όλους τους ασθενείς.

   Επειδή είναι πιθανό να προκαλέσει φαινόμενα υποκλοπής μπορεί να αλλοιώσει τα αποτελέσματα των μετρήσεων.

2. *Παπαβερίνη.*

   Προκαλεί πλήρη αγγειοδιαστολή σε ενδοστεφανιαία δόση 8-12 mg. Το μέγιστο της δράσης της παρατηρείται σε 10-20 δευτερόλεπτα και η δράση της διαρκεί περίπου 120 δευτερόλεπτα.

   Ο μεταβολισμός και η απέκκριση της είναι αργά και ο χρόνος υποδιπλασιασμού του φαρμάκου είναι 3.5 ώρες[33].

   Παρατείνει το QT διάστημα και μπορεί να προκαλέσει torsades de pointes σε ποσοστό 1% περίπου.

3. *Αδενοσίνη.*

   Η δράση της διαρκεί μόνο 40 δευτερόλεπτα.

   Σε ενδοστεφανιαία χορήγηση 16 μg για την αριστερή και 12 μg για τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία προκαλεί μέγιστη αγγειοδιαστολή στο 91%

των ασθενών, χωρίς σημαντική μεταβολή της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας[34].

Σπάνιες και παροδικές διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγής έχουν παρατηρηθεί από τη χορήγηση της. Αποτελεί τον φάρμακο επιλογής για πολλαπλές μετρήσεις στο αιμοδυναμικό εργαστήριο.

### 2.2.1 Μέτρηση της στεφανιαίας εφεδρείας.

*ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ.*

Ραδιοϊσοτοπική (θάλλιο-201, $^{99m}$Tc-sestamibi) απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου υπό άσκηση έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα για την ποσοτικοποίηση της στεφανιαίας εφεδρείας. Μερικά εργαστήρια χρησιμοποιούν ερευνητικά την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography), την υπερταχεία υπολογιστική τομογραφία (ultra-fast computed tomography), και την μαγνητική τομογραφία (nuclear magnetic resonance imaging) για τον ίδιο σκοπό[35]. Η κλασσική εκτίμηση με αυτές τις τεχνικές γίνεται με άσκηση ή με φαρμακολογική αγγειοδιαστολή.

Σε αντίθεση όμως με τις επεμβατικές τεχνικές που μετράνε έναν απόλυτο δείκτη της στεφανιαίας εφεδρείας( το πηλίκο της μέγιστης προς τη βασική ροή), οι απεικονιστικές τεχνικές εκτιμούν τη σχετική στεφανιαία εφεδρεία συγκρίνοντας την αιμάτωση (τον αριθμό κρούσεων του ραδιοφαρμάκου) των ισχαιμικών περιοχών με περιοχές που κατά πάσα πιθανότητα εμφανίζουν φυσιολογική αιμάτωση[36].

Οι μη επεμβατικές απεικονιστικές τεχνικές αποδίδουν ένα λιγότερο ποσοτικοποιημένο δείκτη της στεφανιαίας εφεδρείας σε σχέση με τις

επεμβατικές τεχνικές. Επιπλέον τα αποτελέσματα τους μπορεί να αποβούν λανθασμένα σε περιπτώσεις διάχυτης στεφανιαίας νόσου, όπου δεν υπάρχει φυσιολογική περιοχή αιμάτωσης για να χρησιμοποιηθεί σαν σημείο αναφοράς.

Πρόσφατα η διαθωρακική και η διοισοφάγεια υπερηχωκαρδιογραφία έχει χρησιμοποιηθεί ερευνητικά για τη μέτρηση της στεφανιαίας εφεδρείας με ικανοποιητικά αποτελέσματα.

*ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ-ΕΝΔΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ DOPPLER.*

Η μέτρηση της ροής αίματος στο στεφανιαίο κόλπο μετά από δεξιό καρδιακό καθετηριασμό έχει χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της στεφανιαίας εφεδρείας. Η ακρίβεια της τεχνικής εξαρτάται από τη σταθερότητα της δειγματοληπτικής περιοχής, δεδομένης της σημαντικής κίνησης της καρδιάς[37]. Επιπλέον αυτή η τεχνική δίδει πληροφορίες περισσότερο για την αιμάτωση του συνόλου του μυοκαρδίου παρά για την αιμάτωση μιας συγκεκριμένης περιοχής.

Η χρησιμοποίηση της ταχύτητας ροής του αίματος στην στεφανιαία κυκλοφορία για τον υπολογισμό της στεφανιαίας εφεδρείας έγινε για πρώτη φορά το 1974[38]. Με τη βοήθεια πιεζοηλεκτρικών κρυστάλλων που είχαν τοποθετηθεί στην άκρη καθετήρων μπόρεσε να καταγραφεί η ταχύτητα ροής του αίματος, με τη μέθοδο Doppler, στα εγγύς τμήματα των στεφανιαίων αρτηριών [39].

Η μέθοδος Doppler στηρίζεται στην μέτρηση της συχνότητας των ηχητικών κυμάτων που αντανακλώνται από τα κινούμενα ερυθρά

αιμοσφαίρια. Η στιγμιαία ταχύτητα ροής είναι ανάλογη της μεταβολής της συχνότητας των ανακλώμενων κυμάτων σύμφωνα με την εξίσωση:

$$V= (c\Delta f)/2f_0\cos\theta,$$

όπου V= ταχύτητα, c= ταχύτητα του ήχου στο αίμα, Δf= η αλλαγή συχνότητας Doppler, $f_0$= συχνότητα εκπεμπόμενου ηχητικού κύματος και θ= η γωνία μεταξύ κύματος ήχου και της πορεία του αίματος.

Η μέθοδος Doppler επομένως μετράει την ταχύτητα ροής του αίματος και όχι τον όγκο του παρεχόμενου αίματος.

Η ταχύτητα ροής όμως μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό του όγκου του αίματος όταν είναι γνωστή η επιφάνεια της διατομής του αγγείου στο συγκεκριμένο σημείο της μέτρησης, σύμφωνα με την εξίσωση[40,41]:

$$CBF = CBFV \times CSA \times HR,$$

όπου CBF= στεφανιαία ροή αίματος, CBFV= στεφανιαία ταχύτητα ροής του αίματος, CSA= η επιφάνεια διατομής του αγγείου και HR= η καρδιακή συχνότητα. Είναι προφανές ότι η ροή αίματος είναι ανάλογη της ταχύτητας με την προϋπόθεση ότι η καρδιακή συχνότητα παραμένει αμετάβλητη. Η CSA και η γωνία θ μπορούν στην ουσία να αγνοηθούν κατά τη μέτρηση της στεφανιαίας εφεδρείας με την προϋπόθεση βέβαια ότι η διάμετρος του αγγείου παραμένει σταθερή.

Οι παραπάνω εξισώσεις παρουσιάζουν μια απλοποιημένη συσχέτιση μεταξύ μεταβολής της συχνότητας Doppler (Δf) και της ταχύτητας ροής ενός ερυθρού αιμοσφαιρίου. Στην πραγματικότητα όμως ροή δεν είναι γραμμική, υπάρχουν δυνάμεις διάτμησης-απόσχισης, στροβιλισμός του αίματος και ελικοειδή αγγεία με μεταβλητή γωνία θ[42].

Πολλές τεχνικές επεξεργασίας του σήματος Doppler έχουν εφαρμοστεί, η πλέον κατάλληλη όμως θεωρείται πως είναι ταχεία μετατροπή κατά Fourier (fast Fourier transformation, FFT)[43], η οποία και χρησιμοποιείται στις περισσότερες από τις νεώτερες τεχνικές Doppler.

Με την κατασκευή καθετήρων Doppler 3F μπόρεσε να καταγραφεί η ταχύτητα ροής όχι μόνο στις κύριες στεφανιαίες αρτηρίες αλλά και στους βασικούς τους κλάδους[44]. Επειδή όμως οι καθετήρες αυτοί έχουν σχετικά μεγάλη διάμετρο, προκαλούσαν επιπλέον απόφραξη στα σημεία των στενώσεων με αποτέλεσμα την υποεκτίμηση της στεφανιαία εφεδρείας με επακόλουθο την υπερεκτίμηση της βαρύτητας των στενώσεων.

Το μεθοδολογικό πρόβλημα αυτό τελικά λύθηκε με την κατασκευή οδηγών συρμάτων Doppler, διαμέτρου 0.014 και 0.018 inches[45]. Έτσι η απόφραξη στο σημείο των μετρήσεων καθίσταται αμελητέα αφού η επιφάνεια διατομής του οδηγού σύρματος είναι μόλις 0,16 $mm^2$.

Το οδηγό σύρμα Doppler έχει μήκος 175cm και φέρει στο άκρο του ενσωματωμένο πιεζοηλεκτρικό μορφομετατροπέα υπερήχων συχνότητας 12-15 MHz, ικανότητας εκπομπής παλμικού κύματος με συχνότητα εκπομπής 40 KHz. Η μέτρηση της ταχύτητα ροής του αίματος γίνεται σε απόσταση 5mm από το άκρο του και υπό γωνία (άνοιγμα δέσμης) 25º περίπου. Επιπρόσθετα το οδηγό σύρμα πληρεί όλα τα κριτήρια ενός καλού οδηγού σύρματος αγγειοπλαστικής, από την άποψη της ευκολίας προώθησης και περιστροφής. Μπορεί δηλαδή με σχετική ευκολία να κατευθυνθεί σε μικρούς κλάδους και περιφερικότερα από σύμπλοκες στενωτικές βλάβες.

Σε πεπειραμένα χέρια μπορεί με ασφάλεια να γίνει εκτίμηση ενός αγγείου μέσα 2-5 λεπτά.

Η ενδοστεφανιαία αυτή τεχνολογία Doppler, έχει αξιολογηθεί εκτεταμένα και βρέθηκε ότι προσφέρει αξιόπιστα και αναπαραγώγιμα δεδομένα. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ροής υπολογιζόμενης από τη μέθοδο Doppler και πραγματικής ογκομετρικής ροής.

Επειδή η στεφανιαία εφεδρεία είναι πηλίκο, η μέτρηση της εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη ροή-ταχύτητα του αίματος στην βασική κατάσταση. Παράγοντες όπως η ηλικία[46], η υπερτροφία του μυοκαρδίου[47], η αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης[48] μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες ροές στη βασική κατάσταση με συνέπεια τη μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας. Αντίθετα, αυξημένη αγγειοσύσπαση στη βασική κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλές τιμές ροής-ταχύτητας και σε υψηλή στεφανιαία εφεδρεία[49]. Κατά τη διάρκεια μιας μέτρησης οι βασικές συνθήκες μπορεί να μεταβληθούν και θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

### 2.2.2 Επίδραση παθο-φυσιολογικών παραγόντων στην στεφανιαία εφεδρεία.

*ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ.*

Ο καθορισμός της φυσιολογικής τιμής της στεφανιαίας εφεδρείας αποτελεί ακόμα θέμα διχογνωμίας. Οι φυσιολογικές τιμές που έχουν μετρηθεί με PET ποικίλουν από 2.5-5.5[50]. Μετρήσεις της ροής με το ενδοστεφανιαίο Doppler έχουν δείξει φυσιολογικές τιμές που επίσης ποικίλουν από 1.8-5.3[51,52,53] .

Με δεδομένη αυτή τη μεγάλη διασπορά τιμών, αναρωτιέται κανείς πια είναι η πραγματική φυσιολογική τιμή για τη στεφανιαία εφεδρεία. Με τα υπάρχοντα σήμερα πειραματικά δεδομένα που δείχνουν τιμές στεφανιαίας εφεδρείας μεγαλύτερες από 4, αποτελεί έκπληξη σε φυσιολογικούς ασθενείς (χωρίς αθηρωσκληρυντικές αλλοιώσεις των επικαρδιακών αγγείων και απουσία μικροαγγειακής νόσου) η ανεύρεση τιμών μικρότερων από 3.

Πραγματικά σε μελέτες νεαρών ασυμπτωματικών ασθενών χωρίς σημεία διάχυτης στεφανιαίας νόσου και χωρίς ευρήματα αθηρωσκλήρυνσης από το ενδοστεφανιαίο υπερηχωγράφημα, παρατηρήθηκαν τιμές μεγαλύτερες του 3[52,54]. Μεταμοσχευθείσες καρδιές από νεαρούς δότες έδειξαν επίσης υψηλές τιμές στεφανιαίας εφεδρείας[55].

Από την άλλη μεριά μελέτες που έδωσαν τιμές στεφανιαίας εφεδρείας μικρότερες του 3, αφορούσαν συμπτωματικούς ηλικιωμένους ασθενείς με πρώιμα σημεία αθηρωσκλήρωσης και με φυσιολογική απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών στην αγγειογραφική μελέτη. Σε μελέτες όμως με ενδοστεφανιαίο υπερηχωγράφημα παρατηρήθηκε ότι μπορεί να υπάρχει σημαντικός βαθμός αθηρωματικής πλάκας στο τοίχωμα του αγγείου παρά την απουσία ανιχνεύσιμης αγγειογραφικά νόσου εξ' αιτίας της διαδικασίας της αναδιαμόρφωσης (remodeling) του τοιχώματος του αγγείου[56,57]. Επίσης σαν φυσιολογικά αγγεία σε αυτές τις μελέτες θεωρήθηκαν μη πάσχουσες αρτηρίες ασθενών που εμφάνιζαν όμως πάθηση σε κάποια άλλη στεφανιαία αρτηρία. Σήμερα όμως γνωρίζουμε ότι η στεφανιαία εφεδρεία μειώνεται και στα αγγειογραφικά φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία των ασθενών με σημαντική στένωση σε άλλη στεφανιαία αρτηρία και είναι μικρότερη από αυτή των ασθενών με μη πάσχουσες στεφανιαίες αρτηρίες[58].

Όλες αυτές οι παράμετροι λοιπόν θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν την ευρεία διακύμανση των φυσιολογικών τιμών της στεφανιαίας εφεδρείας που παρατηρείται στις διάφορες μελέτες.

*ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΦΥΛΟ.*

Παρόλο που η στεφανιαία εφεδρεία μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την ηλικία, είναι γενικά αποδεκτό ότι είναι ίδια για τους άνδρες και τις γυναίκες[59].

Επίσης παρότι η ηλικία αυξάνει τις ελάχιστες στεφανιαίες αντιστάσεις, η μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας που παρατηρείται στους ηλικιωμένους οφείλεται κυρίως στην αύξηση της ροής του αίματος στη βασική κατάσταση, σαν αποτέλεσμα της αύξησης του διπλού γινομένου[58].

Για να αποφευχθούν λοιπόν λανθασμένα συμπεράσματα, συγκρίσεις της στεφανιαίας εφεδρείας ασθενών θα πρέπει να γίνονται με ομάδες ελέγχου της ίδιας ηλικιακής κατανομής.

*ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ.*

Έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς πως μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας παρατηρείται όταν η καρδιακή συχνότητα υπερβεί τους 120 παλμούς/λεπτό[60]. Και έχει βρεθεί ότι αυτό οφείλεται αποκλειστικά στην αύξηση της ροής του αίματος στη βασική κατάσταση αφού η ροή στη μέγιστη υπεραιμία παραμένει αμετάβλητη[48]. Επίσης, οι διαταραχές του καρδιακού ρυθμού μπορούν να μεταβάλλουν τη σχέση συστολικής προς διαστολική ροή και να επηρεάσουν την στεφανιαία εφεδρεία[61].

Έτσι η διακύμανση της καρδιακής συχνότητας ακόμα και μέσα στα φυσιολογικά όρια μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τις τιμές της στεφανιαίας εφεδρείας.

Σε αντίθεση, η αρτηριακή πίεση δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τη στεφανιαία εφεδρεία εκτός από τις περιπτώσεις που η διακύμανση της είναι έξω από τα όρια της αυτορύθμισης. Έτσι μεταβολές της μέσης πίεσης από 95 ± 12 mmHg μέχρι 130 ± 8 mmHg δεν αποτελούν αίτιο μεταβολής της στεφανιαίας εφεδρείας[48].

*ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ.*

Μονοπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης έχει δείξει σημαντική αρνητική συσχέτιση της στεφανιαίας εφεδρείας με την ολική χοληστερόλη, την LDL-χοληστερόλη και το λόγο της ολικής προς την HDL-χοληστερόλης[62].

Έτσι, μεταβολές της αγγειοκινητικής απάντησης στην αδενοσίνη σε συνδυασμό με υψηλού κινδύνου λιπιδαιμικό πρότυπο σε ασυμπτωματικά άτομα χωρίς κλινικές ενδείξεις στεφανιαίας νόσου, μπορούν να αποκαλύψουν το προκλινικό στάδιο της στεφανιαίας αθηρωσκλήρυνσης.

Επαναφορά της στεφανιαίας εφεδρείας στα φυσιολογικά επίπεδα έχει αναφερθεί σε ασθενείς με υποστροφή των αθηρωσκληρυντικών αλλοιώσεων και μείωση της χοληστερόλης του πλάσματος[63].

*ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ.*

Η επίδραση της υπερτροφίας του μυοκαρδίου στην στεφανιαία εφεδρεία παραμένει αμφιλεγόμενη. Αυτό σε κάποιο βαθμό εξηγείται από την

ποικιλομορφία των αιτίων που μπορούν να οδηγήσουν σε υπερτροφία του μυοκαρδίου(πρωτοπαθής, αντιδραστική, υπερτασική).

Παρά το γεγονός ότι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας συσχετίζεται με μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας[64], όταν η υπερτροφία διορθωθεί με τον όγκο η συσχέτιση αυτή παύει να υφίσταται[65]. Από την άλλη πλευρά όμως σε ασθενείς με υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, αλλοιώσεις των μικρών αγγείων εμφανίζονται όχι μόνο σε περιοχές υπερτροφίας αλλά και σε περιοχές με ελάχιστη ή καθόλου υπερτροφία, υποδεικνύοντας μια γενικευμένη οργανική ανωμαλία[66]. Επίσης σε ασθενείς με κλίση πίεση δια μέσου της αορτικής βαλβίδας (στένωση αορτής), η στεφανιαία εφεδρεία δεν βελτιώνεται αμέσως μετά από την άρση της απόφραξης με αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας[67].

Φαίνεται λοιπόν ότι τόσο οργανικές διαταραχές του μυοκαρδίου όσο και μεταβολές της ροής στη βασική κατάσταση θα πρέπει υπολογίζονται για την αξιολόγηση της στεφανιαίας εφεδρείας ασθενών με υπερτροφία του μυοκαρδίου.

*ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΙΚΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ.*

Οι παθήσεις των μικρών αγγείων περικλείουν λειτουργικές και οργανικές διαταραχές των μικρών στεφανιαίων αρτηριών, των αρτηριολίων και των αγγείων αντίστασης.

Σε φυσιολογικές καταστάσεις οι στεφανιαίες αντιστάσεις καθορίζονται σε ποσοστό 95% από τη μικροκυκλοφορία και κατά μόνο κατά 5% από τις επικαρδιακές αρτηρίες. Είναι προφανές λοιπόν ότι διαταραχές της μικροκυκλοφορίας μπορούν να οδηγήσουν σε δραματικές μεταβολές των

στεφανιαίων αντιστάσεων και κατ' επέκταση της στεφανιαίας ροής αίματος και της στεφανιαίας εφεδρείας.

Μικροαγγειακή νόσος μπορεί να υπάρχει σε ασθενείς με φυσιολογική αγγειογραφική απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών καθώς επίσης και σε ασθενείς με διάφορα στάδια της αθηρωσκληρυντικής νόσου.

Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι άγνωστος, έχουν ενοχοποιηθεί όμως διαταραχές της αντιδραστικότητας των αγγείων[68], ανωμαλία στο μεταβολισμό του μυοκαρδίου[69], διαταραχές της ευαισθησίας[70], δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και αρτηριακός σπασμός[71].

Είναι γνωστό πλέον ότι πολλές παθήσεις όπως η υπερτροφία, το έμφραγμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση επιφέρουν αλλοιώσεις της μικροκυκλοφορία. Η έκταση όμως αυτών των διαταραχών της μικροκυκλοφορίας φαίνεται να έχει υποεκτιμηθεί αφού έχει βρεθεί σε μελέτες ασθενών με στηθαγχικό σύνδρομο και φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας[71].

Η ανωμαλία της στεφανιαίας εφεδρείας σε ασθενείς με σύνδρομο Χ, σχετίζεται είτε με οργανικές ανωμαλίες της μικροκυκλοφορίας είτε με λειτουργικές διαταραχές στη χάλαση των λείων μυϊκών ινών[72]. Ο όρος ¨μικροαγγειακή στηθάγχη¨ χρησιμοποιείται για να τονιστεί αυτή ακριβώς η ανωμαλία της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας της μικροκυκλοφορίας[73].

Πάθηση όμως των μικρών αγγείων συχνά συνοδεύει την αθηρωσκλήρυνση των επικαρδιακών αγγείων. Επίσης, μηχανικά και μεταβολικά τραύματα της μικροκυκλοφορίας, απόπληκτο μυοκάρδιο (από επαναλαμβανόμενη ισχαιμία) και μικροέμφρακτα από θρομβωτικά ή εμβολικά

επεισόδια μπορούν να προκαλέσουν δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας και μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας[74,75].

*ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΕΓΑΛΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ.*

Αν και τα μεγάλα αγωγά επικαρδιακά αγγεία σε φυσιολογικές καταστάσεις συνεισφέρουν μόνο κατά 5% στις ολικές στεφανιαίες αντιστάσεις, στενωτικές βλάβες των στεφανιαίων αρτηριών προκαλούν αύξηση των στεφανιαίων αντιστάσεων και μείωση της στεφανιαίας εφεδρεία ροής.

Η αγγειογραφική βαρύτητας όμως των στεφανιαίων βλαβών (% στένωση της διαμέτρου του αυλού του αγγείου) δεν είναι ευθέως ανάλογη με το βαθμό περιορισμού της λειτουργικότητας του αγγείου (στεφανιαίας εφεδρείας). Ιδιαίτερα για μετρίου βαθμού στενώσεις(30-75%) το ποσοστό της στένωσης δεν μπορεί να προδικάσει τη λειτουργική ανεπάρκεια του αγγείου και τη στεφανιαία εφεδρεία[76,77].

Αυτό συμβαίνει γιατί η αγγειογραφική βαρύτητα της στένωσης:

1. εκτιμάται υποκειμενικά (με το μάτι),
2. από δισδιάστατες προβολές του αγγείου,
3. με ποιότητα απεικόνισης που ποικίλει,
4. δεν υπολογίζει τα υπόλοιπα γεωμετρικά χαρακτηριστικά της βλάβης (γωνία, μήκος, ομαλότητα),
5. ούτε την επίδραση διαδοχικών στενώσεων και
6. σαν σημείο αναφοράς (φυσιολογικό) θεωρείται παρακείμενο τμήμα αγγείου που μπορεί να παρουσιάζει διάχυτη νόσο.

Εξ αιτίας λοιπόν των εγγενών περιορισμών της αγγειογραφίας, η μέτρηση της στεφανιαίας εφεδρείας μέσα στο αιμοδυναμικό εργαστήριο με το

ενδοστεφανιαίο Doppler, έχει καθιερωθεί σαν ένας αξιόπιστος λειτουργικός δείκτης της βαρύτητας των αποφρακτικών βλαβών των στεφανιαίων αρτηριών[12,78,79,80,81,82].

# ΤΡΙΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

## ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ

Εάν εξαιρέσει κανείς τους ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα, η πλειονότητα των ασθενών της καθημερινής κλινικής πράξης με υποψία ισχαιμικής καρδιακής νόσου παρουσιάζεται συνήθως με πτωχά ή ανύπαρκτα κλινικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα αφού η αιμάτωση του μυοκαρδίου στην ηρεμία δεν διαταράσσεται.

Για να κατορθώσουμε λοιπόν να ανιχνεύσουμε υποβόσκουσα στεφανιαία νόσο υποβάλλουμε το μυοκάρδιο σε κάποιου είδους καταπόνηση με σκοπό την πρόκληση ισχαιμίας και ταυτόχρονα προσπαθούμε να την ανιχνεύσουμε με διάφορες τεχνικές.

## 3.1 ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ.

Διάφορες τεχνικές έχουν εφαρμοστεί για την πρόκληση ισχαιμίας του μυοκαρδίου.

### 3.1.1 Φυσική άσκηση.

Η μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου καθορίζεται από την καρδιακή συχνότητα, την αρτηριακή πίεση, τον τελοδιαστολικό όγκο, το πάχος και την συσπαστικότητα της αριστερής κοιλίας. Το διπλό γινόμενο (καρδιακή συχνότητα x συστολική αρτηριακή πίεση) αυξάνει σταδιακά με την αύξηση του μηχανικού έργου και καθίσταται αξιόπιστος δείκτης των αναγκών του μυοκαρδίου σε αίμα.

Η καρδιά είναι αερόβιο όργανο και η αποδέσμευση $O_2$ από τη στεφανιαία κυκλοφορία βρίσκεται κοντά στο μέγιστο στην ηρεμία. Ο μόνος σημαντικός μηχανισμός που διαθέτει για να αυξήσει την κατανάλωση οξυγόνου είναι η αύξηση της αιμάτωσης και έτσι υπάρχει άμεση και γραμμική

συσχέτιση μεταξύ μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου και στεφανιαίας ροής αίματος.

Ο κυριότερος μηχανισμός για την αύξηση της στεφανιαίας ροής αίματος στην άσκηση είναι η μείωση των αντιστάσεων στο επίπεδο των στεφανιαίων αρτηριολίων. Σε ασθενείς με προοδευτική μείωση της διαμέτρου του αυλού των επικαρδιακών αρτηριών, υπάρχει ένα όριο άσκησης πέρα από το οποίο οι ανάγκες του μυοκαρδίου δεν καλύπτονται από την αύξηση της ροής του αίματος και προκαλείται ισχαιμία στην σύστοιχη περιοχή. Δυναμικές αλλαγές στον αρτηριακό τόνο στην περιοχή της αθηρωσκληρυντικής πλάκας μπορούν επίσης να μειώσουν τη ροή αίματος κατά την άσκηση.

Οι δύο κύριοι τύποι άσκησης είναι η δυναμική ή ισοτονική και η στατική ή ισομετρική άσκηση. Δυναμικά πρωτόκολλα εφαρμόζονται πιο συχνά για την εκτίμηση της καρδιαγγειακής εφεδρείας. Τα πλέον συνηθισμένα είναι η άσκηση σε εργομετρικό ποδήλατο και η άσκηση σε κυλιόμενο τάπητα. Το τελευταίο εξ αιτίας της ευκολότερης συμμόρφωσης των ασθενών είναι και το πλέον διαδεδομένο. Ο τρόπος ρύθμισης της άσκησης στον κυλιόμενο τάπητα θα πρέπει να συμβαδίζει με τη φυσική ικανότητα του εξεταζόμενου και το σκοπό της εξέτασης. Σε υγιή άτομα το καθιερωμένο πρωτόκολλο Bruce είναι το πιο δημοφιλές καθώς μεγάλες σειρές διαγνωστικών και προγνωστικών μελετών έχουν δημοσιευθεί[83,84].

### 3.1.2 Φαρμακευτική καταπόνηση.

Αυτή επιτυγχάνεται με την ενδοφλέβια χορήγηση δοβουταμίνης που δρα παρόμοια με την άσκηση αυξάνοντας το διπλό γινόμενο και κατ’

επέκταση τις ενεργειακές ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Η αύξηση της ροής αίματος που προκαλεί είναι συγκρίσιμη με της φυσικής άσκησης.

Η χορήγηση της αρχίζει με χαμηλή δόση 5μg/kg/min και αυξάνεται εάν είναι ανεκτή ανά 3 min έως τη μέγιστη δόση των 40 μg/kg/min. Παρενέργειες από τη χορήγηση του φαρμάκου έχουν παρατηρηθεί και σε μερικές περιπτώσεις αρκετά σοβαρές[85,86].

### 3.1.3 Φαρμακευτική αγγειοδιαστολή.

Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών για διάφορους λόγους δεν μπορεί να υποβληθεί σε άσκηση. Ασθενείς με ορθοπεδικά, νευρολογικά, πάθηση των περιφερικών αγγείων μπορεί να εκτιμηθούν για την παρουσία στεφανιαίας νόσου με τη χρησιμοποίηση φαρμακευτικής αγγειοδιαστολής σε συνδυασμό με μία απεικονιστική τεχνική της αιμάτωσης του μυοκαρδίου.

Η πλέον εκτεταμένη κλινική εμπειρία έχει αποκτηθεί με την χορήγηση διπυριδαμόλης αν και η χορήγηση αδενοσίνης κερδίζει συνεχώς έδαφος.

1. *Διπυριδαμόλη.*

Η διπυριδαμόλη, σε ενδοφλέβια χορήγηση, εμποδίζει την κυτταρική επαναπρόσληψη και αυξάνει τη συγκέντρωση της αδενοσίνης που είναι ενδογενής αγγειοδιασταλτική ουσία και δρα σε ειδικούς υποδοχείς[87].

Σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο η έγχυση διπυριδαμόλης προκαλεί αγγειοδιαστολή και αυξάνει κατά 3-5 φορές τη στεφανιαία ροή αίματος. Σε ασθενείς με σημαντική στεφανιαία νόσο τα αγγεία αντίστασης περιφερικότερα της βλάβης βρίσκονται ήδη σε αγγειοδιαστολή, συχνά μέγιστη, για να διατηρήσουν φυσιολογική τη ροή στην ηρεμία. Σε αυτούς τους ασθενείς η

έγχυση διπυριδαμόλης δεν προκαλεί σημαντική περαιτέρω αγγειοδιαστολή στην πάσχουσα αγγειακή περιοχή. Στο παρακείμενο μυοκάρδιο όμως που τροφοδοτείται από φυσιολογική στεφανιαία αρτηρία θα συμβεί σημαντική αύξηση της αιματικής ροής.

Έτσι προκύπτει σημαντική ετερογένεια στη μυοκαρδιακή ροή αίματος, με αποτέλεσμα περιοχές που τροφοδοτούνται από πάσχουσες αρτηρίες να εμφανίζουν σχετική υποάρδευση σε σχέση με τις υπόλοιπες και αυτό μπορεί να απεικονισθεί σε ραδιοϊσοτοπικές μελέτες.

Η διπυριδαμόλη εγχέεται σε περίοδο 4 min (0.568 mg/kg). Περίπου 4 min μετά το τέλος της έγχυσης επιτυγχάνεται η μέγιστη αγγειοδιαστολή. Αυτό συνήθως συνοδεύεται από μικρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης (10 mmHg) και της καρδιακής συχνότητας (10 bpm).

Περίπου 20% των ασθενών εμφανίζουν ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις και 10% μπορεί να παρουσιάσουν στηθάγχη αν και τα συνηθέστερα ενοχλήματα είναι η ναυτία, ο πονοκέφαλος και το flushing. Οι παρενέργειες μπορούν συνήθως εύκολα να αναστραφούν με αποκλεισμό των υποδοχέων της αδενοσίνης με αμινοφυλλίνη[88,89].

2. *Αδενοσίνη.*

Η κλινική εμπειρία είναι συγκρίσιμη με της διπυριδαμόλης[90,91]. Χορηγείται σε ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 140 μg/kg.

Πιστεύεται ότι η αγγειοδιασταλτική της δράση είναι περισσότερο ισχυρή από αυτή της διπυριδαμόλης[34].

Οι παρενέργειες όμως φαίνεται να είναι πιο συχνές και παρατηρούνται σε ποσοστό περίπου 60% των ασθενών. Οι μισοί περίπου ασθενείς

αισθάνονται θωρακική δυσφορία και αρκετοί πονοκέφαλο, ναυτία και flushing. Παρατηρούνται επίσης συχνά διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγής. Επειδή όμως η αδενοσίνη εμφανίζει πολύ βραχεία ημιπερίοδο ζωής, οι παρενέργειες σχεδόν αμέσως να αναστραφούν με διακοπή της έγχυσης του φαρμάκου.

## 3.2 ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ.

Οι πλέον χρησιμοποιούμενες στην καθημερινή κλινική πράξη τεχνικές ανίχνευσης της ισχαιμίας του μυοκαρδίου είναι:

### 3.2.1 Ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών.

Κατά την καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος 12 απαγωγών στην άσκηση χρησιμοποιείται η τροποποιημένη σύνδεση των ηλεκτροδίων κατά Mason-Likar, για να μειωθούν τα παράσιτα.

Σαν ισοηλεκτρική γραμμή συνήθως επιλέγεται το διάστημα PQ στην ερμηνεία του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Η εμφάνιση κατάσπασης του σημείου J $\geq$ 1mm σε σχέση με το PQ διάστημα με σχετικά οριζόντια κλίση (< 1mV/sec) του ST διαστήματος, που παραμένει 60-80 msecs μετά το σημείο J και παρατηρείται σε τρεις διαδοχικές συστολές θεωρείται η κλασσική ισχαιμική απάντηση.

Μια μετα-ανάλυση 147 δημοσιευμένων μελετών με 24.074 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης και στεφανιογραφία έδειξε ότι η ευαισθησία της μεθόδου για την πάθηση ενός αγγείου κυμαίνεται από 23-100% (μέση 68%) και η ειδικότητα 17-100% (μέση 77)[92]. Σε ασθενείς με πολυαγγειακή πάθηση η ευαισθησία κυμαίνεται από 40-100% (μέση 81%) και η ειδικότητα από 17-100% (μέση 66%)[93]. Η υπολογιζόμενη ευαισθησία για

πάθηση του κυρίου στελέχους ή και των τριών αγγείων είναι 86 ± 11 % και η ειδικότητα 53 ± 24%.

### 3.2.2 Ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου.

Η περιοχική κατανομή της ροής αίματος στο μυοκάρδιο μπορεί να εντοπισθεί με τη χρησιμοποίηση ραδιοϊσοτόπων τα οποία συγκεντρώνονται σε αναλογία με την περιοχική αιμάτωση του μυοκαρδίου και να απεικονισθεί μέσω γ-κάμερας σε ηλεκτρονικό υπολογιστή.

Τα συνήθως χρησιμοποιούμενα και επαρκώς μελετημένα ραδιοφάρμακα είναι:

1. *Θάλλιο 201.* Ο βιολογικός χρόνος υποδιπλασιασμού του φαρμάκου είναι περίπου 58 ώρες και εξ αιτίας αυτού μικρή ποσότητα μόνο μπορεί να χορηγηθεί. Το ποσοστό της πρώτης διόδου που προσλαμβάνεται είναι αρκετά υψηλό (περίπου 85%) και η αρχική του πρόσληψη από το μυοκάρδιο είναι ανάλογη με την ροή αίματος. Η απεικόνιση του μυοκαρδίου αμέσως μετά από τη χορήγηση του αντανακλά την εξαρτώμενη από τη ροή αρχική του κατανομή και συνεπώς την περιοχική ροή αίματος ενώ καθυστερημένες απεικονίσεις αντανακλούν την βιωσιμότητα του μυοκαρδίου.

2. *$^{99m}$Tc-SestaMIBI*. Η ημιπερίοδος ζωής του είναι 6 ώρες και έτσι μπορεί να χορηγηθεί σε μεγαλύτερη δόση απ' ότι το θάλλιο. Η αρχική του κατανομή είναι παρόμοια με του θαλλίου και ανάλογη της ροής αίματος στο μυοκάρδιο. Επειδή όμως η αρχική κατανομή του παραμένει σταθερή χωρίς σημαντική επανακατανομή με την πάροδο

του χρόνου, η ροή αίματος κατά την χρονική περίοδο της έγχυσης μπορεί να απεικονισθεί αναλλοίωτη επί αρκετές ώρες.

Με την καταμέτρηση των κρούσεων του ραδιοφαρμάκου από γ-κάμερα αποκτούμε την κατανομή του ραδιοϊσοτόπου στο μυοκάρδιο και μπορούμε να κάνουμε ποιοτική ή/και ποσοτική ανάλυση.

Με την τεχνική SPECT παίρνουμε απεικονίσεις διατομών του μυοκαρδίου σε διαφορετικά επίπεδα και άξονες, αυξάνοντας έτσι τη διακριτική ικανότητα και την ευαισθησία της μελέτης. Η ευαισθησία του θαλλίου-201 SPECT έχει βρεθεί ότι κυμαίνεται από 83-98% και το εύρος της διακύμανσης της ειδικότητας της είναι 53-100%[94,95,96,97].

### 3.2.3 Υπερηχωκαρδιογραφική μελέτη.

Κατά την υπερηχωκαρδιογραφική μελέτη η προκαλούμενη (συνήθως από φαρμακευτική καταπόνηση του μυοκαρδίου με δοβουταμίνη) ισχαιμία καταγράφεται και αναγνωρίζεται από την εμφάνιση διαταραχών την κινητικότητας του μυοκαρδίου στην σύστοιχη της υποάρδευσης περιοχή[98,99].

Παρά τους όποιους περιορισμούς της, που σχετίζονται κυρίως με την ποιότητα της απεικόνισης και την υποκειμενικότητα των αποτελεσμάτων, η προσέγγιση αυτή έχει ευαισθησία και ειδικότητα παρόμοια αν όχι καλύτερη με αυτή των ραδιοϊσοτοπικών απεικονιστικών μελετών[100].

# ΤΕΤΑΡΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΟΣ

## 4.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΔΟΧΗ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ.

Η εξάπλωση της ηλεκτρικής διέγερσης από τον κολποκοιλιακό κόμβο που φθάνει το προερχόμενο από το φλεβόκομβο ερέθισμα ακολουθεί το ειδικό ερεθισματαγωγό σύστημα και μέσω του κοινού στελέχους και των σκελών (αριστερό και δεξιό) του δεματίου του His εξαπλώνεται στο κοιλιακό μυοκάρδιο.

Η ακολουθία της διέγερσης του μυοκαρδίου των κοιλιών έχει μελετηθεί σε ζώα, κυρίως σε σκυλιά, αλλά και σε απομονωμένες αιματούμενες ανθρώπινες καρδιές[101]. Στα σκυλιά πρώιμα (0-5 msecs) και σχεδόν ταυτόχρονα διεγείρονται η κεντρική υπενδοκαρδιακή περιοχή στην αριστερή πλευρά του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και η υψηλή πρόσθια και κορυφαία οπίσθια παραδιαφραγματική περιοχή της αριστερής κοιλίας. Σε 5-10 msecs από την έναρξη της κοιλιακής διέγερσης, το κύμα ενεργοποίησης εξαπλώνεται στην αριστερή και τη δεξιά κοιλία και στο υπόλοιπο μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Η πιο πρώιμα διεγειρόμενη επικαρδιακή περιοχή είναι στη δεξιά πρόσθια επιφάνεια κοντά στην κορυφή και στην οπίσθια παραδιαφραγματική επιφάνεια. Το τελευταίο τμήμα που διεγείρεται είναι το ανώτατο βασικό τμήμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, η οπίσθια βασική περιοχή της αριστερής κοιλίας και η περιοχή του πνευμονικού κώνου.

Μελέτες σε ανθρώπινες καρδιές υποδεικνύουν παρόμοια ακολουθία της εξάπλωσης της ενεργοποίησης του κοιλιακού μυοκαρδίου. Η διάδοση της διέγερσης στο μυοκάρδιο των κοιλιών είναι ταχύτατη σε σύγκριση με τα άλλα τμήματα του μυοκαρδίου και διαρκεί 80-100 msecs.

Η παραπάνω ενεργοποίηση του κοιλιακού μυοκαρδίου οδηγεί στην εμφάνιση της κλασσικής μορφολογίας του συμπλέγματος QRS στις καταγραφές του ηλεκτροκαρδιογραφήματος 12 απαγωγών.

## 4.2 ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΣΚΕΛΟΥΣ ΤΟΥ ΔΕΜΑΤΙΟΥ ΤΟΥ HIS.

Διακοπή του αριστερού σκέλους του δεματίου του His από διάφορα αίτια, οδηγεί σε πρώιμη ενεργοποίηση της δεξιάς πλευράς του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του μυοκαρδίου της δεξιάς κοιλίας.

Η ενεργοποίηση από δεξιά στα αριστερά δεν γίνεται πλέον μέσω του ειδικού ερεθισματαγωγού συστήματος και συνεπώς επέρχεται καθυστερημένα, ασύγχρονα και ευθύνεται για την παράταση της κοιλιακής ενεργοποίησης.

Η αρχική ενεργοποίηση των κοιλιών προχωρεί από δεξιά προς τα αριστερά, κατώτερα και πρόσθια. Στη συνέχεια ενεργοποιείται το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και το παρακείμενο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας. Αυτή η φάση της ενεργοποίησης είναι ταχεία πιθανώς γιατί το ερέθισμα εισέρχεται ξανά στο ερεθισματαγωγό σύστημα πιο κάτω από το σημείο του αποκλεισμού. Η τελευταία διεγειρόμενη περιοχή είναι η πλάγια και βασική της αριστερής κοιλίας.

Η μεταβολές αυτές της σειράς της κοιλιακής εκπόλωσης στον αποκλεισμό του αριστερού σκέλους έχουν ως συνέπεια χαρακτηριστικές μεταβολές του ηλεκτροκαρδιογραφήματος με βάση τις οποίες και αναγνωρίζεται.

Τα διαγνωστικά ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια του πλήρη αποκλεισμού του αριστερού σκέλους του δεματίου του His[102] είναι :

1. η αύξηση του εύρους του QRS > 120 msecs και η καθυστέρηση της ενδογενούς απόκλισης > 90 msecs στις αριστερές προκάρδιες απαγωγές,
2. η απουσία του επάρματος q καθώς και του επάρματος S στις απαγωγές I, AVL, $V_5$ και $V_6$,
3. η κόμβωση ή η οδοντοειδής εντομή στο έπαρμα R στις απαγωγές I, AVL, $V_5$ και $V_6$ ή στο έπαρμα S στις απαγωγές $V_1$, $V_2$ ή στις απαγωγές των άκρων με βαθύ έπαρμα S και
4. οι διαταραχές του διαστήματος ST και του κύματος T.

## 4.3 ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΟΥΜΕΝΗ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ.

Η κοιλιακή βηματοδότηση που στην πλειονότητα των περιπτώσεων διενεργείται από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας, διεγείρει του μυοκάρδιο παρακάμπτοντας τη φυσιολογική οδό του ερεθισματαγωγού συστήματος και προκαλεί ασύγχρονη ενεργοποίηση των κοιλιών.

Η πρώιμα διεγειρόμενη περιοχή βρίσκεται γύρω από τη θέση του ηλεκτροδίου βηματοδότησης και το ερέθισμα στη συνέχεια εξαπλώνεται στις υπόλοιπες περιοχές. Αυτό σημαίνει ότι η εξάπλωση της ηλεκτρικής δραστηριότητας είναι βραδεία και αλλόκοτη με αποτέλεσμα την ασύγχρονη σύσπαση των κοιλιών[103].

Η διάρκεια του QRS στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας, που αντανακλά στο χρόνο ενεργοποίησης του μυοκαρδίου των κοιλιών, παρατείνεται και η διάρκεια του είναι περίπου 120-180 msecs. Το σύμπλεγμα

αποδιοργανώνεται και αποκτά μορφολογία που θυμίζει αποκλεισμό του αριστερού σκέλους του δεματίου του His.

## 4.4 ΑΛΛΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΟΣ.

Εκτός από τις δύο προαναφερθείσες διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής του ερεθίσματος υπάρχουν και άλλες:

1. αποκλεισμός του δεξιού σκέλους,
2. δεσμιδικοί αποκλεισμοί,
3. διδεσμιδικοί αποκλεισμοί,
4. μη ειδικά ελλείμματα της ενδοκοιλιακής αγωγής και
5. διαταραχές της αγωγής στα σύνδρομα προδιέγερσης.

Η παρούσα μελέτη όμως δεν θα ασχοληθεί με αυτές τις διαταραχές αγωγής γιατί σε αυτές είτε είναι γνωστό ότι δεν παρατηρούνται διαταραχές της αιμάτωσης του μυοκαρδίου είτε εμφανίζουν εξαιρετική ανομοιογένεια που καθιστά σχεδόν ανέφικτη την ομαδοποίηση των ασθενών.

# ΠΕΜΠΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

## Η ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΣΚΕΛΟΥΣ ΤΟΥ ΔΕΜΑΤΙΟΥ ΤΟΥ HIS.

## 5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο αποκλεισμός του αριστερού σκέλους του δεματίου του His (LBBB) είναι μια αρκετά συχνή διαταραχή που συνήθως συσχετίζεται με την ύπαρξη υποκείμενης καρδιακής νόσου. Παρά το ότι η παρουσία LBBB συνδυάζεται με τρεις έως τέσσερις φορές αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας στη μελέτη Framingham[104], οι ασθενείς χωρίς κλινικά ανιχνεύσιμη καρδιακή νόσο έχουν εξαιρετικά καλή διετή πρόγνωση[105]. Είναι φανερή λοιπόν η σπουδαιότητα της διευκρίνησης της ύπαρξης στεφανιαίας ή άλλης οργανικής καρδιακής νόσου σε ασθενείς με LBBB.

Η μη επεμβατική αξιολόγηση της ύπαρξης στεφανιαίας νόσου σε αυτούς τους ασθενείς έχει σοβαρούς περιορισμούς. Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές του διαστήματος ST κατά την άσκηση είναι μη ειδικές επί παρουσίας LBBB[1].

Η ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου κατά την άσκηση εμφανίσθηκε στη συνέχεια σαν η καλύτερη διαγνωστική προσέγγιση για τους ασθενείς αυτούς. Και η μέθοδος αυτή όμως έχει περιορισμένη διαγνωστική ακρίβεια επειδή συχνά μας δίνει τα ελλείμματα αιμάτωσης στους ασθενείς με αυτή τη διαταραχή της αγωγής του ερεθίσματος παρά την απουσία αγγειογραφικά ανιχνεύσιμης στεφανιαίας νόσου[3,106,107]. Παρόμοια, η ισοτοπική κοιλιογραφία περιορίζεται από τη ασύγχρονη σύσπαση του κοιλιακού μυοκαρδίου που παρουσιάζουν αυτοί οι ασθενείς κατά την ανάπαυση και που επιδεινώνεται στην άσκηση[108]. Φαρμακευτική διαστολή των στεφανιαίων αρτηριών με την ενδοφλέβια χορήγηση διπυριδαμόλης[4,109,110,111] ή αδενοσίνης[5,112] και φαρμακευτική καταπόνηση του

μυοκαρδίου με δοβουταμίνη[5] φαίνεται να συσχετίζονται με υψηλότερη ειδικότητα από τις μελέτες υπό άσκηση, αλλά ακόμα και έτσι παρατηρείται υψηλό ποσοστό ψευδώς-θετικών αποτελεσμάτων.

Ο μηχανισμός δημιουργίας αυτών των ελλειμμάτων αιμάτωσης στους ασθενείς με LBBB δεν είναι γνωστός. Αρκετές υποθέσεις έχουν προταθεί, βασισμένες σε δεδομένα από πειραματικές μελέτες σε ζώα [7,113], αλλά καμία μελέτη αυτού του μηχανισμού δεν έχει αναφερθεί σε ανθρώπους.

Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν να προσδιορίσει εάν σε ασθενείς με LBBB υπάρχουν διαταραχές της στεφανιαίας ροής αίματος και της στεφανιαίας εφεδρείας που θα μπορούσαν να είναι υπεύθυνες γι' αυτά τα ευρήματα.

## 5.2 ΜΕΘΟΔΟΣ

**Ασθενείς.**

Η μελέτη συμπεριέλαβε 16 ασθενείς με πλήρη και μόνιμο αποκλεισμό του αριστερού σκέλους του δεματίου του His, που συγκατέθεσαν να υποβληθούν σε σπινθηρογραφική μελέτη του μυοκαρδίου με θάλλιο-201 υπό καταπόνηση και καρδιακό καθετηριασμό εντός δύο μηνών.

Ο αποκλεισμός του αριστερού σκέλους του δεματίου του His ορίσθηκε σύμφωνα με τα καθιερωμένα ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια.

Οι παρακάτω ομάδες ασθενών αποκλείστηκαν με βάση την κλινική ή/και υπερηχωκαρδιογραφική αξιολόγηση: ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σημαντική βαλβιδική νόσο, υπέρταση ή υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ασθενείς με κλάσμα εξώθησης <50%, ολική χοληστερόλη πλάσματος >220 mg/dl ή σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης

αποκλείστηκαν από τη μελέτη υπερβολικά παχύσαρκοι ασθενείς και γυναίκες με ογκώδη στήθη. Όλα τα καρδιοδραστικά φάρμακα συνεχίστηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

**Ομάδα ελέγχου.**

Έντεκα ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιακό καθετηριασμό με βάση τις καθιερωμένες κλινικές ενδείξεις, των οποίων οι στεφανιαίες αρτηρίες βρέθηκαν χωρίς στενωτικές βλάβες και συγκατέθεσαν να υποβληθούν σε μετρήσεις της στεφανιαίας εφεδρείας με το ενδοστεφανιαίο Doppler απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Τα ίδια κριτήρια αποκλεισμού εφαρμόστηκαν και σ' αυτήν την ομάδα.

Όλοι οι ασθενείς και η ομάδα ελέγχου έδωσαν γραπτή συγκατάθεση μετά από ενημέρωση για να συμπεριληφθούν στην μελέτη. Το πρωτόκολλο της μελέτης έγινε αποδεκτό από την επιστημονική επιτροπή του νοσοκομείου.

**Πρωτόκολλο καταπόνησης.**

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε περιοριζόμενη από τη συμπτωματολογία δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα ακολουθώντας το πρωτόκολλο Bruce. Η αρτηριακή πίεση, η καρδιακή συχνότητα και το ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών καταγραφόταν κάθε 3 λεπτά ή επί ύπαρξης κλινικής ένδειξης. Στο μέγιστο της άσκησης γινόταν ενδοφλέβια έγχυση 3 millicuries θαλλίου και ο ασθενής παροτρυνόταν να συνεχίσει την άσκηση για 1 ακόμα λεπτό. Η απεικόνιση του μυοκαρδίου γινόταν το ταχύτερο δυνατό μετά το τέλος της άσκησης και 4 ώρες αργότερα.

Ασθενείς με ελλείμματα αιμάτωσης στην περιοχή άρδευσης του προσθίου κατιόντα υποβλήθηκαν ένα μήνα μετά σε σπινθηρογραφική μελέτη με διπυριδαμόλη. Υποβλήθηκαν δηλαδή σε χορήγηση 0.56 mg/kg διπυριδαμόλης που γινόταν σε ενδοφλέβια έγχυση εντός 4 λεπτών. Υπήρχε συνεχής παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού και καταγραφή της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας και του ηλεκτροκαρδιογραφήματος 12 απαγωγών κάθε 2 λεπτά. Τρία λεπτά μετά το τέλος της έγχυσης της διπυριδαμόλης γινόταν χορήγηση 3 mCi θαλλίου και ακολουθούσε η απεικόνιση του μυοκαρδίου στα 3 λεπτά και στις 4 ώρες.

**Thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT).**

Η απεικόνιση του μυοκαρδίου γινόταν με διπλής κεφαλής γ-κάμερα (Optima NX, General Electric, Milwaukee, Wisconsin) χρησιμοποιώντας την κατά βήμα και λήψη προσέγγιση σε ωρολογιακή κυκλική τροχιά 180°, ξεκινώντας από την 45° πρόσθια λοξή δεξιά προβολή και καταλήγοντας στην 45° αριστερή οπίσθια. Για την ανακατασκευή των εγκαρσίων διατομών της αριστερής κοιλίας, χρησιμοποιήθηκε φίλτρο Butterworth με συχνότητα αποκοπής 0.4 cycles/pixels. Δεν χρησιμοποιήθηκε διόρθωση εξασθένησης. Οι εικόνες αυτές επεξεργάστηκαν περισσότερο για να ληφθούν οι τομές κατά τον επιμήκη και κατά τον βραχύ άξονα.

Για την ποιοτική ανάλυση, οι διατομές χωρίστηκαν σε 13 τμήματα. Οι τρεις διατομές κατά τον βραχύ άξονα (κορυφαία, μέση, βασική) διαιρέθηκαν σε τέσσερις τμήματα. Η κορυφή ερμηνεύθηκε από την κάθετο επιμήκη διατομή στο επίπεδο της μέσης κοιλιακής γραμμής. Η αιμάτωση βαθμολογήθηκε κατόπιν συμφωνίας δύο πεπειραμένων πυρηνικών ιατρών

που δεν γνώριζαν άλλες πληροφορίες για τον ασθενή: 0 = σοβαρό έλλειμμα αιμάτωσης, 1 = μέτριο έλλειμμα, 2 = ήπιο ή αμφίβολο έλλειμμα και 3 = φυσιολογική αιμάτωση. Ελλείμματα κατά τον βραχύ άξονα επιβεβαιωνόταν και στις άλλες δύο διατομές.

Αναστρέψιμα ορίστηκαν τα ελλείμματα που κατά την απεικόνιση στην ηρεμία παρουσίαζαν υψηλότερη βαθμολογία.

Η αντιστοιχία με τις στεφανιαίες αρτηρίες ήταν: διαφραγματικό, πρόσθιο και κορυφαίο τμήματα στον πρόσθιο κατιόντα, πλάγιο στην περισπωμένη και κατώτερο στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία.

Για την ποσοτική ανάλυση συγκεντρική συγχώνευση των απεικονίσεων κατά το βραχύ άξονα (polar map or bull's eye) γινόταν σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες[114].

Για την περαιτέρω εκτίμηση της βαρύτητας των ελλειμμάτων γινόταν επιλογή της περιοχής ενδιαφέροντος στα παθολογικά τμήματα και οι κρούσεις του διαφραγματικού τμήματος διορθωνόταν με βάση το τμήμα που παρουσίαζε τις μέγιστες κρούσεις. Παρόμοια ανάλυση εφαρμοζόταν και για τις καθυστερημένες απεικονίσεις.

**Στεφανιαία αγγειογραφία**.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εκλεκτική αγγειογραφία των στεφανιαίων αρτηριών με καθετήρες 6 F και σε κατάλληλες προβολές. Στο τέλος του διαγνωστικού καθετηριασμού, γινόταν εκτίμηση από την ταινία καταγραφής της εξέτασης. Μόνο ασθενείς των οποίων οι στεφανιαίες αρτηρίες ήταν φυσιολογικές συμπεριλαμβανόταν στην μελέτη.

**Μέτρηση της ταχύτητας στεφανιαίας ροής.**

Αμέσως μετά από τη στεφανιογραφία γινόταν εκλεκτικός καθετηριασμός της αριστερής και της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας (με τυχαία σειρά) με διαγνωστικούς καθετήρες.

Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε ενδοφλέβια ηπαρίνη σε δόση 80 IU/kg βάρους. Χορηγήθηκαν επίσης 200 μg νιτρογλυκερίνης ενδοστεφανιαία (κάθε 30 λεπτά στη διάρκεια της εξέτασης) για την πρόληψη αρτηριακού σπασμού και τη αποφυγή αλλαγών της διαμέτρου της στεφανιαίας αρτηρίας.

Ένα 0.036 cm (0.014 in), 15-MHz οδηγό σύρμα (FloWire, Cardiometrics, Mountain View, California) προωθήθηκε μέσω του διαγνωστικού καθετήρα στο εγγύς τμήμα του προσθίου κατιόντα πριν την έκφυση του πρώτου διαφραγματικού κλάδου και στη συνέχεια στο εγγύς τμήμα της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας. Οι μετρήσεις της ταχύτητας ροής του αίματος στη βασική κατάσταση γινόταν αφού είχε επιτευχθεί λήψη σήματος καλής και σταθερής ποιότητας. Αυτό το επιτυγχάναμε με ελαφρά περιστροφή του άκρου του οδηγού σύρματος. Ανάλυση της συχνότητας του σήματος Doppler γινόταν σε πραγματικό χρόνο με ταχεία μετατροπή κατά Fourier, χρησιμοποιώντας ένα ταχύμετρο ( FloMap, Cardiometrics, Mountain View, California).

Αφού είχαν ληφθεί τα δεδομένα της ταχύτητας ροής στη βασική-κατάσταση, γινόταν ταχεία ενδοστεφανιαία χορήγηση αδενοσίνης (18 μg για την αριστερή και 12 μg για τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία) για να ληφθούν τα δεδομένα στη μέγιστη υπεραιμία. Για να επιβεβαιώσουμε ότι η μέγιστη υπεραιμία είχε επιτευχθεί, η στεφανιαία ταχύτητα ροής του αίματος

καταγραφόταν μετά από χορήγηση μεγαλύτερης δόσης αδενοσίνης (4 μg μεγαλύτερη από την αρχική)

Οι μορφολογίες της στεφανιαίας ταχύτητας ροής, η αρτηριακή πίεση και ταυτόχρονο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιδεικνυόταν στην οθόνη και καταγραφόταν σε ταινία. Το σήμα Doppler της ταχύτητας ροής αναλυόταν με τη βοήθεια ειδικού προσωπικού υπολογιστή.

Ο φάκελος της ταχύτητας ροής του αίματος στη βασική-κατάσταση και στη μέγιστη υπεραιμία, καθοριζόταν με το χέρι και οι παρακάτω μεταβλητές υπολογιζόταν για τον πρόσθιο κατιόντα:

1) συστολικό ολοκλήρωμα της στεφανιαίας ταχύτητας ροής, οριζόμενο σαν η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη της στιγμιαίας ταχύτητας ροής κατά τη συστολική στεφανιαία ροή,

2) διαστολικό ολοκλήρωμα της στεφανιαίας ταχύτητας ροής, οριζόμενο σαν η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη της στιγμιαίας ταχύτητας ροής κατά τη διαστολική στεφανιαία ροή,

3) ολικό ολοκλήρωμα της στεφανιαίας ταχύτητας ροής, οριζόμενο σαν το άθροισμα του συστολικού και του διαστολικού ολοκληρώματος της στεφανιαίας ταχύτητας ροής,

4) μέγιστη τελοσυστολική ταχύτητα στεφανιαίας ροής, οριζόμενη σαν η μέγιστη ταχύτητα ροής στην αρχή της διαστολικής ροής,

5) μέγιστη (διαστολική) στιγμιαία ταχύτητα στεφανιαίας ροής,

6) χρόνος μέγιστης στιγμιαίας ταχύτητας ροής, υπολογιζόμενος από την έναρξη της διαστολικής στεφανιαίας ροής και

7) επιτάχυνση, οριζόμενη από την κλίση της γραμμής που ενώνει τη μέγιστη τελοσυστολική ταχύτητα ροής με την μέγιστη στιγμιαία ταχύτητα ροής του αίματος.

Ο μέσος όρος τριών διαδοχικών καρδιακών παλμών χρησιμοποιήθηκε για την ποσοτική ανάλυση.

Η στεφανιαία εφεδρεία ορίστηκε σαν το πηλίκο της μέσης στιγμιαίας ταχύτητας ροής μετά τη χορήγηση αδενοσίνης προς τη μέση στιγμιαία ταχύτητα ροής στη βασική-κατάσταση, και για τις δύο στεφανιαίες αρτηρίες.

Τα δεδομένα που περιείχαν τη μέγιστη αύξηση της ταχύτητας ροής μετά τη χορήγηση της αδενοσίνης, χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό τόσο της στεφανιαίας εφεδρείας όσο και των υπολοίπων μεταβλητών στη μέγιστη υπεραιμία.

**Στατιστική ανάλυση.**

Τα δεδομένα εκφράστηκαν σαν μέσοι όροι ± σταθερές αποκλίσεις.

Δύο οδών, ανάλυση διακύμανσης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (two-way repeated measures analysis of variance, ANOVA) χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση των επιδράσεων του φαρμάκου ( μέγιστη υπεραιμία προερχόμενη από την αδενοσίνη), της ομάδας και της αλληλεπίδρασης τους.

Μονής οδού, ανάλυση διακύμανσης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA) χρησιμοποιήθηκε για όλες τις υπόλοιπες συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων.

Η συσχέτιση μεταξύ μέγιστης στιγμιαίας ταχύτητας και επιτάχυνσης αναλύθηκε με τη μέθοδο της απλής γραμμικής παλινδρόμησης (simple linear regression analysis).

Τιμές πιθανότητας < 0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

## 5.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 16 ασθενείς που αρχικά είχαν συμπεριληφθεί στη μελέτη δύο είχαν στεφανιαία νόσο και ένας είχε πτωχής ποιότητας καταγραφές. Αυτοί οι ασθενείς εξαιρέθηκαν από την τελική ανάλυση.

Στους υπόλοιπους 13 ασθενείς (7 άνδρες) η μέση ηλικία ήταν 61 ± 8 έτη. Δύο από αυτούς εμφάνιζαν τυπική στηθάγχη και οκτώ είχαν μη τυπικό θωρακικό άλγος. Επτά ασθενείς βρισκόταν σε τακτική ή διακοπτόμενη θεραπεία με νιτρώδη, δύο ελάμβαναν β-αποκλειστές και δύο ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου.

Στην ομάδα ελέγχου που περιελάμβανε 6 άνδρες, η μέση ηλικία ήταν 59 ± 8 έτη. Επτά από αυτούς είχαν μη τυπικό θωρακικό άλγος με αρνητική ή μη διαγνωστική δοκιμασία κόπωσης. Οι υπόλοιποι τέσσερις ήταν ασυμπτωματικοί αλλά υποβλήθηκαν σε καρδιακό καθετηριασμό για τη διερεύνηση επεισοδίων μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας. Τέσσερις ασθενείς βρισκόταν σε τακτική ή διακοπτόμενη θεραπεία με νιτρώδη, δύο ελάμβαναν β-αποκλειστές και ένας αμιωδαρόνη.

**Θάλλιο-201 SPECT με άσκηση.**

Σε επτά ασθενείς η ποιοτική ανάλυση της ισοτοπικής μελέτης έδειξε ελλείμματα αιμάτωσης στην περιοχή άρδευσης του πρόσθιου κατιόντα (Ομάδα Ι). Ένας από αυτούς εμφάνιζε επίσης έλλειμμα στην περιοχή της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας. Το διαφραγματικό τμήμα συμπεριλαμβανόταν στην ελλειμματική περιοχή σε όλες τις περιπτώσεις. Επιπρόσθετη επέκταση

των ελλειμμάτων στο πρόσθιο τμήμα παρατηρήθηκε σε τρεις ασθενείς και στο κορυφαίο σε τέσσερις (Πίνακας 1). Ένας ασθενής με έλλειμμα στην περιοχή της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας και πέντε ασθενείς χωρίς ελλείμματα αιμάτωσης αποτέλεσαν την ομάδα ΙΙ (φυσιολογική αιμάτωση στην περιοχή του πρόσθιου κατιόντα).

Σε όλους τους ασθενείς τα ελλείμματα εμφάνιζαν μερική ή πλήρη αναστρεψιμότητα.

Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μέγιστη καρδιακή συχνότητα που επιτυγχανόταν με την άσκηση μεταξύ ασθενών με και χωρίς ελλείμματα αιμάτωσης (148 ± 9 vs 140 ± 9 παλμοί/λεπτό, p = NS).

Στηθαγχικό άλγος ήταν η αιτία διακοπής της δοκιμασίας κόπωσης σε δύο ασθενείς από την ομάδα Ι και δύο ασθενείς από την ομάδα ΙΙ. Δύσπνοια και / ή κόπωση αποτελούσαν την αιτία διακοπής της άσκησης στους υπόλοιπους.

Με την ποσοτική ανάλυση επιβεβαιώθηκε η ποιοτική ταξινόμηση σε όλους τους ασθενείς. Επειδή το διαφραγματικό τμήμα εμπλεκόταν σε όλες τις περιπτώσεις, αυτό αποτέλεσε και την περιοχή ενδιαφέροντος για την ποσοτική ανάλυση. Ο μέσος αριθμός κρούσεων στο διαφραγματικό τμήμα κατά την άσκηση ήταν 59 ± 7 % του φυσιολογικού στην ομάδα Ι και 81 ± 7 % στην ομάδα ΙΙ ($p < 0.05$). Στις καθυστερημένες απεικονίσεις ο μέσος αριθμός κρούσεων αυξήθηκε σε 80 ± 8 % στην ομάδα Ι ($p < 0.05$ vs άσκηση) αλλά παρέμεινε αμετάβλητος στην ομάδα ΙΙ (79 ± 9 %).

**Θάλλιο-201 SPECT με διπυριδαμόλη.**

Από τους επτά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ισοτοπική μελέτη με φαρμακευτική αγγειοδιαστολή κανένας δεν παρουσίασε ελλείμματα αιμάτωσης (Πίνακας 1). Η μέγιστη καρδιακή συχνότητα κατά τη μελέτη ήταν 91 ± 12 παλμοί /λεπτό, σημαντικά μικρότερη από αυτή που επιτυγχάνονταν στη διάρκεια της κόπωσης (148 ± 9 παλμοί/λεπτό, $p < 0.05$).

**Μετρήσεις της στεφανιαίας ταχύτητας ροής αίματος.**

*ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑ.*

Οι παράμετροι Doppler καθώς και οι υπόλοιποι παράμετροι που καταγράφηκαν στη βασική κατάσταση και στη μέγιστη υπεραιμία δίνονται στον πίνακα 2. Η επίδραση της ομάδας και του φαρμάκου φαίνονται στον ίδιο πίνακα.

*Χρόνος μέγιστης στιγμιαίας ταχύτητας ροής.*

Υπήρχε σημαντική επίδραση της ομάδας ($p = 0.001$) αλλά μη σημαντική επίδραση του φαρμάκου στο χρόνο μέγιστης στιγμιαίας ταχύτητας ροής. Η ομάδα ελέγχου παρουσίαζε μικρότερες τιμές από τους ασθενείς της ομάδας I και της ομάδας II, τόσο στη βασική κατάσταση όσο και στη μέγιστη υπεραιμία (Σχήμα 1). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ομάδας I και ομάδας II.

*Επιτάχυνση.*

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της ομάδας τόσο στη βασική κατάσταση όσο και στη μέγιστη υπεραιμία ($p = 0.016$). Οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου εμφάνιζαν μεγαλύτερη επιτάχυνση απ' ότι οι ασθενείς της ομάδας I και της ομάδας II. Υπήρχε επίσης σημαντική επίδραση του φαρμάκου ($p = 0.001$), αλλά η επίδραση αυτή δεν ήταν η ίδια στις τρεις

ομάδες (σημαντική αλληλεπίδραση p = 0.04). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές επίσης μεταξύ ομάδας I και ομάδας II.

Υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ μέγιστης στιγμιαίας ταχύτητας ροής και επιτάχυνσης τόσο στην ομάδα ελέγχου ($R^2$ = 93 % στη βασική κατάσταση, 89 % στη μέγιστη υπεραιμία) όσο και στους ασθενείς με LBBB ($R^2$ = 82 % στη βασική κατάσταση, 81 % στη μέγιστη υπεραιμία). Σε αυτή την ανάλυση οι ασθενείς των ομάδων I και II αποτέλεσαν ένα ενιαίο σύνολο ασθενών, εξ αιτίας του περιορισμένου αριθμού ασθενών κάθε ομάδας.

Επιπλέον, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κλίση της γραμμής παλινδρόμησης των τιμών αυτών, η οποία στη βασική κατάσταση (Σχήμα 2A) ήταν 7.2 στην ομάδα ελέγχου έναντι 2.4 στους ασθενείς με LBBB ($p < 0.05$) και στη μέγιστη υπεραιμία (Σχήμα 2B) ήταν 7.0 στην ομάδα ελέγχου έναντι 3.6 στους ασθενείς με LBBB.

Η στεφανιαία εφεδρεία στους ασθενείς με ελλείμματα αιμάτωσης (Ομάδα I) ήταν 2.7 ± 0.3, σημαντικά μικρότερη από αυτή των ασθενών χωρίς ελλείμματα αιμάτωσης (Ομάδα II: 3.7 ± 0.5, $p < 0.05$) ή των ασθενών της ομάδας ελέγχου (3.4 ± 0.5, $p < 0.05$) (Σχήμα 3). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην στεφανιαία εφεδρεία μεταξύ των ασθενών της ομάδας II και της ομάδας ελέγχου.

*ΔΕΞΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑ.*

Η στεφανιαία εφεδρεία ήταν 3.9 ± 0.9 στην ομάδα I, 3.7 ± 0.5 στην ομάδα II και 3.9 ± 0.8 στην ομάδα ελέγχου. Οι διαφορές μεταξύ των παραπάνω τιμών δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Η στεφανιαία εφεδρεία στους δύο ασθενείς με ελλείμματα αιμάτωσης στο κατώτερο τμήμα (στη μελέτη της άσκησης) ήταν 3.4 και 4.2, αλλά εξ αιτίας

του μικρού αριθμού ασθενών κάθε προσπάθεια σύγκρισης είναι αμφίβολης αξίας.

*ΑΡΙΣΤΕΡΗ vs ΔΕΞΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑ.*

Στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, η στεφανιαία εφεδρεία δεν παρουσίαζε σημαντικές διαφορές μεταξύ αριστερής και δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας(3.4 ± 0.5 vs 3.9 ± 0.8, p = NS).

Η στεφανιαία εφεδρεία του προσθίου κατιόντα των ασθενών της ομάδας I (2.7 ± 0.3) ήταν σημαντικά μικρότερη από αυτή της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας των ασθενών της ομάδας I (3.9 ± 0.9, $p < 0.05$), της ομάδας II (3.7 ± 0.5, $p < 0.05$) και της ομάδας ελέγχου (3.9 ± 0.8, $p < 0.05$).

## 5.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εκτιμά τη μορφολογία της ταχύτητας της στεφανιαίας ροής αίματος και τη στεφανιαία εφεδρεία σε ασθενείς με αποκλεισμό του αριστερού σκέλους του δεματίου του His και φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες.

Σύμφωνα με τα ευρήματα μας, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μία ανεπάρκεια της πρώιμης διαστολικής στεφανιαίας ροής αίματος στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας που εκφράζεται με μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και μικρότερη επιτάχυνση για να φθάσει στο μέγιστο της ροής.

Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με LBBB και ελλείμματα αιμάτωσης στην περιοχή άρδευσης του προσθίου κατιόντα εμφανίζουν μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία στην αντίστοιχη περιοχή.

**Η φυσιολογική μορφολογία της ταχύτητας στεφανιαίας ροής.**

Η ροή αίματος στον πρόσθιο κατιόντα εμφανίζει χαρακτηριστική μορφολογία με τη μεγαλύτερη ποσότητα ροής να παρατηρείται κατά τη διαστολική περίοδο[115,116]. Αυτή η χαρακτηριστική μορφολογία πιστεύεται ότι οφείλεται στην διατοιχωματική συμπίεση των ενδομυοκαρδιακών αγγείων κατά τη συστολή και την απελευθέρωση των δυνάμεων συμπίεσης κατά τη διαστολή.

**Η μορφολογία της ταχύτητας στεφανιαίας ροής επί LBBB.**

Στους ασθενείς με LBBB υπάρχει ασύγχρονη κοιλιακή σύσπαση, με τρόπο που το μεσοκοιλιακό διάφραγμα συσπάται στο τέλος της συστολικής ή στην αρχή της διαστολικής περιόδου.

Αυτό ενισχύεται από τα ευρήματα των Ono και συν.[7], που έδειξαν σε σκυλιά ότι μετά την πρόκληση LBBB, η μέγιστη διατοιχωματική διαφραγματική πίεση μετατοπίστηκε από την πρώιμη ή μεσοσυστολική περίοδο στην όψιμη συστολική ή πρώιμη διαστολική περίοδο (Σχήμα 4). Κατ' επέκταση και η απελευθέρωση των συμπιεστικών δυνάμεων στα αγγεία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος κατά τη διαστολή γίνεται καθυστερημένα.

Επειδή, πρώτον υπάρχουν ομοιότητες μεταξύ της μορφολογίας της ροής των μεγάλων επικαρδιακών αρτηριών με την ενδομυοκαρδιακή διαφραγματική αρτηρία, όπως απέδειξαν οι Carew και συν. [117] και δεύτερον η ροή του προσθίου κατιόντα συμπεριλαμβάνει τη ροή της διαφραγματικής αρτηρίας, η καθυστερημένη χάλαση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος περιορίζει τη ροή αίματος στον πρόσθιο κατιόντα κατά την πρώιμη διαστολική περίοδο. Αυτός είναι ένας πιθανός μηχανισμός που θα μπορούσε να

οδηγήσει τη μέγιστη ροή στον πρόσθιο κατιόντα να επιτυγχάνεται με μικρότερη επιτάχυνση και σε σημαντικά μεγαλύτερη χρονική περίοδο απ' ότι φυσιολογικά.

Αυτή η μορφολογία φαίνεται στο σχήμα 5, όπου γίνεται σύγκριση τυπικής καταγραφής της ταχύτητας ροής από ασθενείς με LBBB (Ομάδα I και II) με έναν ασθενή της ομάδας ελέγχου, τόσο στη βασική κατάσταση όσο και στη μέγιστη υπεραιμία. Στο σχήμα 4 δείχνει παρόμοια μορφολογία με την καταγραφή στη βασική κατάσταση, παρ' όλο που οι αρχικοί συγγραφείς δεν σχολιάζουν το εύρημα. Όπως δείχνει το σχήμα 2 αυτή η επίδραση παραμένει ανεξάρτητα από την τιμή της μέγιστης στιγμιαίας ταχύτητας ροής.

Όπως έδειξαν οι Masuyama και συν. [118], ο χρόνος μέγιστης στιγμιαίας ταχύτητας ροής είναι μεγαλύτερος και η επιτάχυνση μικρότερη σε ασθενείς με ανώμαλη κοιλιακή χάλαση οφειλόμενη σε μυοκαρδιοπάθεια. Αυτό όμως δεν φαίνεται να είναι το αίτιο στους ασθενείς μας εξ αιτίας των κριτηρίων αποκλεισμού που χρησιμοποιήθηκαν, παρ' όλο που πρωτογενής ανωμαλία της κοιλιακής χάλασης δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρόσφατα οι Sadaniantz και συν.[119] έδειξαν ότι ο αποκλεισμός του αριστερού σκέλους συσχετίζεται με σημαντικές μεταβολές της μορφολογίας της διαστολικής πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, αλλά είχαν αποκλείσει από τη μελέτη τους ασθενείς με ελλείμματα αιμάτωσης στη δοκιμασία κόπωσης. Εμείς δεν έχουμε ακόμα πλήρη δεδομένα για την κοιλιακή χάλαση στους ασθενείς μας παρ' όλο που τα προκαταρκτικά αποτελέσματα δείχνουν ανώμαλη χάλαση σε αυτούς τους ασθενείς.

**Η στεφανιαία εφεδρεία σε LBBB.**

Η στεφανιαία εφεδρεία (με αδενοσίνη) στον πρόσθιο κατιόντα των ασθενών μας με LBBB και ελλείμματα αιμάτωσης στην σύστοιχη περιοχή ήταν σημαντική μικρότερη των ασθενών χωρίς ελλείμματα αιμάτωσης και των ασθενών χωρίς διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής. Αυτό υπαινίσσεται ότι σε μερικούς από αυτούς τους ασθενείς υπάρχει μια ανεπάρκεια της λειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας στην περιοχή του προσθίου κατιόντα.

Στην περιοχή της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, η στεφανιαία εφεδρεία δεν διέφερε από αυτήν των ασθενών της ομάδας ελέγχου.

**Θάλλιο-201 SPECT με καταπόνηση.**

Αθροιστικά αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, δείχνουν ότι διαφραγματικά ή πρόσθιο-διαφραγματικά ελλείμματα αιμάτωσης στις ισοτοπικέ μελέτες με άσκηση εμφανίζονται σε ποσοστό 73 % των ασθενών με LBBB, ενώ σημαντική στένωση του προσθίου κατιόντα καταδεικνύεται σε ποσοστό μόνο 42 %[4].

Αρκετές υποθέσεις έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τον υποκείμενο μηχανισμό δημιουργίας αυτού του υψηλού ποσοστού εμφάνισης ψευδών ελλειμμάτων αιμάτωσης:

1. Σε ασθενείς με LBBB το μεσοκοιλιακό διάφραγμα συσπάται αργά κατά τη συστολή, σε μια χρονική στιγμή που η εξώθηση βρίσκεται ήδη σε εξέλιξη. Τη στιγμή αυτή η αντίσταση στην εξώθηση είναι μικρότερη και σαν αποτέλεσμα της στεφανιαίας αυτορύθμισης[9] μειώνεται η αιμάτωση.

2. Πάθηση των μικρών αγγείων σε συσχετισμό με ινωδο-εκφυλιστικές αλλαγές μπορεί να ευθύνονται τόσο για τις διαταραχές της αγωγής όσο και με ελλείμματα αιμάτωσης στην άσκηση[2,120]. Καμία όμως από τις προηγηθείσες μελέτες δεν έχει εκτιμήσει την πιθανότητα αυτή.

3. Η ανωμαλία αυτή στην αιμάτωση του μυοκαρδίου είναι το άμεσο αποτέλεσμα της περιορισμένης αιματικής ροής που οφείλεται στην καθυστερημένη διαφραγματική σύσπαση[2,7].

Οι Joye και συν.[12] έδειξαν ότι σε ασθενείς με ενδιάμεσης βαρύτητας στένωση των στεφανιαίων αρτηριών, η μέτρηση της στεφανιαίας εφεδρείας με το οδηγό σύρμα Doppler, εμφανίζει 95 % συμφωνία με τα ευρήματα του θαλλίου-201 SPECT με άσκηση, όταν χρησιμοποιηθεί σαν όριο για τη στεφανιαία εφεδρεία η τιμή 2. Οι ασθενείς μας με τα ελλείμματα αιμάτωσης εμφάνιζαν τιμές στεφανιαίας εφεδρείας 2.7 ± 0.3, που από μόνη της δεν μπορεί να δικαιολογήσει τα ελλείμματα της άσκησης που παρατηρήθηκαν αλλά μπορεί να εξηγήσει την απουσία ελλειμμάτων αιμάτωσης στην ισοτοπική μελέτη με φαρμακευτική αγγειοδιαστολή με διπυριδαμόλη.

Συνεπώς μια μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας που προκύπτει από πάθηση των μικρών αγγείων θα μπορούσε να είναι μερικά μόνο υπεύθυνη για τα σπινθηρογραφικά ευρήματα της άσκησης.

Στην πραγματικότητα όμως η απάντηση της στεφανιαίας ροής στην αδενοσίνη φαίνεται να είναι αρκετά διαφορετική από την απάντηση στην άσκηση. Η αδενοσίνη επηρεάζει ενιαία την αγγειοδιασταλτική ικανότητα, χωρίς να επιδρά στην καρδιακή συχνότητα και έτσι δεν είναι ικανή να αποκαλύψει διαφορές της αιμάτωσης στους ασθενείς με LBBB. Σε αντίθεση, η

άσκηση μειώνοντας τη διαστολική περίοδο, επιδεινώνει μικροδιαφορές της αιμάτωσης που οφείλονται σε ανεπάρκεια της πρώιμης διαστολικής ροής, καθώς η συνεισφορά της πρώιμης διαστολικής ροής στην ολική διαστολική ροή γίνεται περισσότερο σημαντική κατά την ταχυκαρδία.

Σαν αποτέλεσμα, η ταχυκαρδία της άσκησης μπορεί να οδηγήσει σε πιο σημαντικό περιορισμό της ροής στον πρόσθιο κατιόντα απ' αυτόν που περιμένουμε με βάση τις τιμές της στεφανιαίας εφεδρείας στην αδενοσίνη ή την απάντηση στην διπυριδαμόλη, τα οποία εμφανίζουν πολύ μικρότερη επίδραση στην καρδιακή συχνότητα απ' ότι η άσκηση.

Συμπερασματικά, η μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία και η ανεπάρκεια της πρώιμης διαστολικής ροής στον πρόσθιο κατιόντα συνδυάζονται για να προκαλέσουν μείωση της στεφανιαίας αιματικής ροής, που είναι ικανή να δημιουργήσει ελλείμματα αιμάτωσης στις ισοτοπικές μελέτες με άσκηση.

Είναι πιθανό ότι τόσο οι διαταραχές της αγωγής όσο και η μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας είναι το αποτέλεσμα της ίδιας ινωδο-εκφυλιστικής διεργασίας, αλλά επειδή είναι αδύνατον πρακτικά να εκτελέσουμε διαδοχικές εκτιμήσεις της ισοτοπικής απεικόνισης και μετρήσεις της στεφανιαίας εφεδρείας, η χρονική αλληλουχία τους παραμένει αδιευκρίνιστη.

**Προηγηθείσες μελέτες.**

Τόσο οι Hirzel και συν.[113] όσο και οι Ono και συν.[7] βρήκαν ότι η πρόκληση LBBB στα σκυλιά, με βηματοδότηση της δεξιάς κοιλίας, μπορεί να μειώσει την περιοχική αιμάτωση στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, καθώς η μέγιστη ενδομυοκαρδιακή πίεση συναντάται στην τελοσυστολική ή στην πρώιμη διαστολική περίοδο. Αυτό παρατηρήθηκε σε βηματοδοτική συχνότητα

196 ± 16 παλμών/λεπτό. Έτσι η καθυστερημένη συμπίεση των διαφραγματικών αρτηριών, σαν συνέπεια της ασύγχρονης διαφραγματικής σύσπασης που οφείλεται στην αλλόδρομη και καθυστερημένη εκπόλωση επί LBBB, προκαλεί ανεπάρκεια της διαφραγματικής αιματικής ροής ιδιαίτερα κατά την ταχυκαρδία. Αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με τα ευρήματα μας από τους ασθενείς με LBBB.

Οι Ono και συν.[7] βρήκαν επίσης ότι ούτε ο ρυθμός απομάκρυνσης ούτε η παραγωγή γαλακτικού άλλαξαν σημαντικά μετά την πρόκληση LBBB σε ζώα. Συμπεραίνουν λοιπόν ότι η μειωμένη διαφραγματική ροή αίματος δεν αποτελεί απαραίτητα ένδειξη διαφραγματικής ισχαιμίας αλλά μπορεί να προκαλείται από υποάρδευση, οφειλόμενη σε αυτορύθμιση στις μειωμένες ανάγκες του διαφράγματος. Αυτό βρίσκεται σε αντίθεση με τα ευρήματα μας, στα οποία η μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία στην αδενοσίνη (η απάντηση στην οποία είναι ανεξάρτητη από τις ανάγκες του μυοκαρδίου) δείχνει ανεπάρκεια της λειτουργικότητας των μικρών αγγείων, υπονοώντας ότι αληθής ισχαιμία είναι η αιτία των ισοτοπικών ελλειμμάτων. Οι προηγούμενοι όμως ερευνητές έκαναν τις μετρήσεις τους στην οξεία φάση του LBBB που προκλήθηκε πειραματικά με βηματοδότηση από τη δεξιά κοιλία. Έτσι μπόρεσαν να ανιχνεύσουν οξείες μόνο λειτουργικές αλλαγές που προκύπτουν από τη βηματοδότηση σε υγιές υπόστρωμα. Αυτό σε συνδυασμό με το γεγονός ότι οι χρόνοι χάλασης είναι σημαντικά μικρότεροι κατά τη βηματοδότηση απ' ότι σε αληθές LBBB[121], σημαίνει πως η μείωση της διαφραγματικής αιματικής ροής θα μπορούσε να βρεθεί λιγότερο σοβαρά μειωμένη.

Ασθενείς με ανώμαλη κοιλιακή χάλαση εμφανίζουν μείωση της στεφανιαίας ροής στην ηρεμία. Κατά την ταχυκαρδία η ολική στεφανιαία ροή

αυξάνει. Η αύξηση όμως αυτή είναι μικρότερη από αυτήν των ασθενών με φυσιολογική κοιλιακή χάλαση, επειδή η διαστολική ροή μειώνεται μάλλον παρά αυξάνεται[118]. Η παρόμοια ανωμαλία της πρώιμης διαστολικής στεφανιαίας ροής που βρέθηκε στους ασθενείς μας, υποστηρίζει την υπόθεση μας όσον αφορά τη ρύθμιση της στεφανιαίας ροής κατά την ταχυκαρδία της άσκησης.

Οι Vaduganathan και συν.[5] βρήκαν ότι τα ψευδή ελλείμματα αιμάτωσης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος επεκτείνονται στην κορυφή και στο πρόσθιο τοίχωμα στο 60 % των περιπτώσεων, που επίσης συμφωνούν με τα δικά μας ισοτοπικά ευρήματα.

Οι Sugihara και συν.[122] βρήκαν ότι τα διαφραγματικά ελλείμματα αιμάτωσης στην ηρεμία μπορούν να εξαλειφθούν με την τεχνική της ευθυγράμμισης των ισοτοπικών λήψεων σύμφωνα με το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG-gated technique) που επιτυγχάνεται με technetium-99m-sestamibi. Αυτό ισχύει κυρίως για τις τελοδιαστολικές λήψεις, υπονοώντας ότι αυτά τα ελλείμματα είναι αποτέλεσμα μειωμένης συστολικής πάχυνσης του διαφράγματος μάλλον παρά πραγματικής υποάρδευσης στην ηρεμία. Στη μελέτη μας όμως δεν βρέθηκαν διαφορές στη μέση στιγμιαία ταχύτητα ροής στη βασική κατάσταση. Οι ασθενείς της μελέτης μας όμως φαίνεται να είναι διαφορετικοί από αυτούς της μελέτης των Sugihara και συν. αφού ο μέσος αριθμός διαφραγματικών κρούσεων ήταν 80 ± 9 % των φυσιολογικών στους ασθενείς της μελέτης μας και 72 ± 9 % στην τελευταία. Όπως όμως και οι ίδιοι οι συγγραφείς επισημαίνουν, ECG-gated SPECT κατά την άσκηση απαιτείται για να διαπιστώσουμε σε ποιο βαθμό η μειωμένη

πάχυνση του διαφράγματος συνεισφέρει στην παθογένεση των ελλειμμάτων αιμάτωσης στην άσκηση.

**Περιορισμοί της μελέτης.**

Στην παρούσα μελέτη η αντίδραση της στεφανιαίας ροής αίματος εκτιμήθηκε με την ενδοστεφανιαία Doppler μέτρηση της ταχύτητας ροής. Παρά το ότι εκτεταμένες πειραματικές μελέτες έχουν αξιολογήσει την ακρίβεια των μετρήσεων Doppler για την εκτίμηση των αλλαγών της στεφανιαίας ροής[11,10], η τεχνική αυτή από μόνη της δεν είναι ικανή να προσδιορίσει απόλυτες τιμές αιμάτωσης του μυοκαρδίου.

Επίσης, μετρήσαμε την ταχύτητα ροής και την στεφανιαία εφεδρεία στον πρόσθιο κατιόντα και όχι σε διαφραγματικό κλάδο. Με την τοποθέτηση όμως του άκρου του οδηγού σύρματος Doppler πριν από την έκφυση του πρώτου διαφραγματικού κλάδου συμπεριλάβαμε στις μετρήσεις μας την διαφραγματική ροή αίματος. Επιπλέον η έκταση των ελλειμμάτων που παρατηρήσαμε υποδηλώνει ότι η παθολογική διεργασία συνήθως σχετίζεται περισσότερο με όλη την περιοχή άρδευσης του πρόσθιου κατιόντα και δεν περιορίζεται στο διαφραγματικό τμήμα μόνον.

Δεν διαθέτουμε πλήρη δεδομένα για την ταχύτητα ροής ή τη παραγωγή γαλακτικού σε ταχυκαρδία για να βεβαιώσουμε την υπόθεση μας, που βασίζεται στη μορφολογία της ροής στην ηρεμία. Κατά τη διάρκεια όμως καθετηριασμού του τελευταίου ασθενή ( ασθενής 11 στον πίνακα 1) εφαρμόσαμε κολπική βηματοδότηση για να ελέγξουμε την καρδιακή συχνότητα. Μετά τη μέτρηση της στεφανιαίας εφεδρεία στους 100 παλμούς/λεπτό, που ήταν η καρδιακή συχνότητα κατά τη ραδιοϊσοτοπική

μελέτη με διπυριδαμόλη, επαναλάβαμε τη μέτρηση στους 140 παλμούς/λεπτό. Όπως και η εικόνα 6 δείχνει, η μείωση του μήκους κύκλου κατά την ταχυκαρδία είναι εις βάρος της διαστολικής της διαστολικής ροής. Επειδή δεν παρατηρείται αύξηση της πρώιμης διαστολικής ροής, η μέση στιγμιαία ταχύτητα ροής μειώνεται και συνεπώς η στεφανιαία εφεδρεία από 2.4 στους 100 παλμούς/λεπτό μειώνεται σε 1.9 στους 140 παλμούς/λεπτό. Αν και αυτό είναι παρατήρηση σε ένα ασθενή, το εύρημα αυτό υποστηρίζει την υπόθεση μας.

**Συμπεράσματα.**

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι ασθενείς με αποκλεισμό του αριστερού σκέλους του δεματίου του His εμφανίζουν ανεπάρκεια της πρώιμης διαστολικής στεφανιαίας ροής αίματος στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Υποδεικνύουν επίσης ότι τα ελλείμματα αιμάτωσης σε ισοτοπικές μελέτες με άσκηση, που συχνά παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς παρά την απουσία στεφανιαίας νόσου, συσχετίζονται με μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας στην περιοχή άρδευσης του ίδιου αγγείου.

Μελέτες μεγαλύτερης ομάδας ασθενών σε ταχυκαρδία και με μέτρηση της παραγωγής γαλακτικού απαιτούνται για να επιβεβαιώσουμε την υπόθεση που παρουσιάζουμε εδώ.

# Πίνακας 1.

Δεδομένα ασθενών, καρδιακή συχνότητα καταπόνησης, σπινθηρογραφικά ευρήματα και στεφανιαία εφεδρεία των ασθενών με LBBB.

| | Ηλ/Φύλο | Ex HR | Ex Tl-201 SPECT | Dip HR | Dip Tl-201 SPECT | LAD CFR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 61/A | 151 | R-Inf. | | | 3.4 |
| 2. | 67/Γ | 140 | Neg. | | | 4.7 |
| 3. | 70/Γ | 138 | Neg. | | | 3.8 |
| 4. | 58/A | 127 | Neg. | | | 3.4 |
| 5. | 71/Γ | 138 | Neg. | | | 3.2 |
| 6. | 64/A | 149 | Neg. | | | 3.7 |
| 7. | 64/A | 144 | R-Inf,Sep,Ap. | 95 | Neg. | 2.9 |
| 8. | 45/Γ | 152 | R-Sep,Ant,Ap. | 107 | Neg. | 2.7 |
| 9. | 66/Γ | 135 | R-Sep. | 76 | Neg. | 3.1 |
| 10. | 49/A | 149 | R-Sep,Ap. | 79 | Neg. | 2.5 |
| 11. | 57/A | 138 | R-Sep,Ant,Ap. | 102 | Neg. | 2.7 |
| 12. | 62/Γ | 155 | R-Sep. | 85 | Neg. | 2.8 |
| 13. | 63/A | 160 | R-Sep,Ant. | 94 | Neg. | 2.2 |

A – άνδρας, Ant - πρόσθιο, Ap - κορυφαίο, Γ – γυναίκα, CFR – στεφανιαία εφεδρεία, Dip - διπυριδαμόλη, Ex - άσκηση, Ηλ – ηλικία, HR – καρδιακή συχνότητα, Inf – κατώτερο, LAD – πρόσθιος κατιόντας, Neg – αρνητικό, R - αναστρέψιμο, Sep - διαφραγματικό.

## Πίνακας 2.

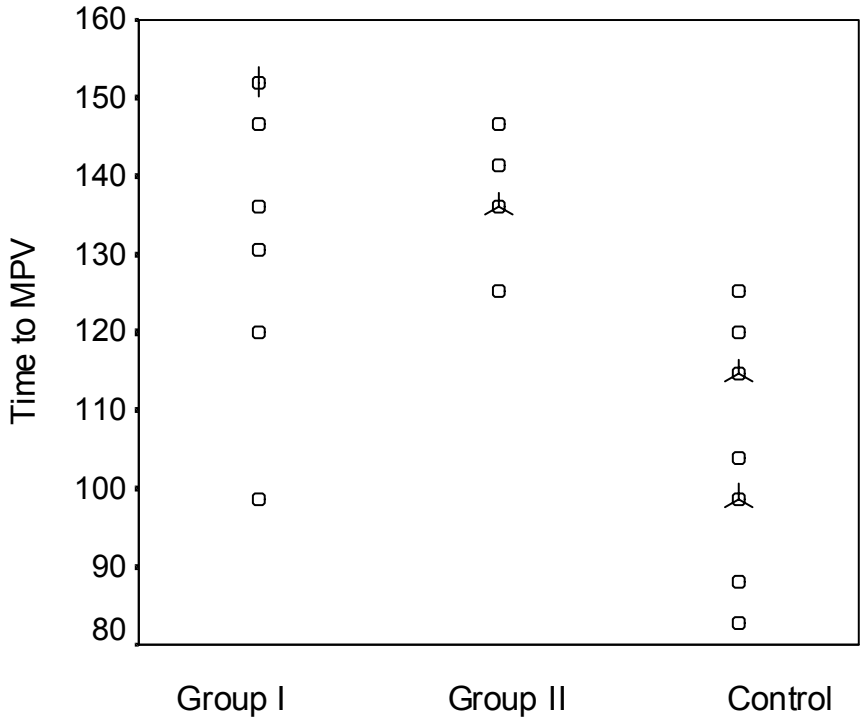
Οι παράμετροι Doppler στη βασική κατάσταση και στη μέγιστη υπεραιμία στους ασθενείς με LBBB και (Ομάδα I) ή χωρίς (Ομάδα II) ελλείμματα αιμάτωσης στην άσκηση καθώς και στην ομάδα ελέγχου.

| | Βασική κατάσταση | | | Μέγιστη υπεραιμία | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ομάδα I | Ομάδα II | Ομάδα ελέγχου | Ομάδα I | Ομάδα II | Ομάδα ελέγχου |
| HR (bpm) | 74 ± 16 | 71 ± 12 | 70 ± 14 | 74 ± 14 | 70 ± 10 | 70 ± 12 |
| SBP (mm Hg) | 129 ± 15 | 133 ± 12 | 132 ± 17 | 129 ± 12 | 135 ± 11 | 130 ± 16 |
| DBP (mm Hg) | 79 ± 14 | 67 ± 11 | 73 ± 10 | 77 ± 11 | 67 ± 9 | 72 ± 9 |
| ESPV (cm/s)* | 15.8 ± 10.2 | 12.3 ± 9.2 | 8.2 ± 4.7 | 40.4 ± 28.5 | 36.1 ± 12.5 | 23.7 ± 13.4 |
| MPV (cm/s)* | 41.4 ± 18.4 | 35.8 ± 13.8 | 35.2 ± 12.4 | 100.2 ± 47.1 | 105.1 ± 36.6 | 106.2 ± 38.1 |
| FVIs (cm/min)* | 297 ± 110 | 294 ± 88 | 253 ± 84 | 1023 ± 543 | 1242 ± 436 | 909 ± 457 |
| FVId (cm/min)* | 1181 ± 473 | 960 ± 409 | 970 ± 362 | 3168 ± 1300 | 3362 ± 1398 | 2901 ± 1451 |
| FVIt (cm/min)* | 1478 ± 578 | 1251 ± 462 | 1223 ± 431 | 4191 ± 1733 | 4604 ± 1759 | 3803 ± 1851 |
| TMPV (ms)† | 134 ± 19 | 136 ± 7 | 105 ± 12 | 134 ± 26 | 133 ± 12 | 104 ± 15 |
| Acc ($cm/s^2$)*† | 170 ± 54 | 186 ± 42 | 279 ± 96 | 463 ± 178 | 523 ± 210 | 807 ± 306 |

* Σημαντική επίδραση φαρμάκου. † Σημαντική επίδραση ομάδας στη βασική κατάσταση και στη μέγιστη υπεραιμία.

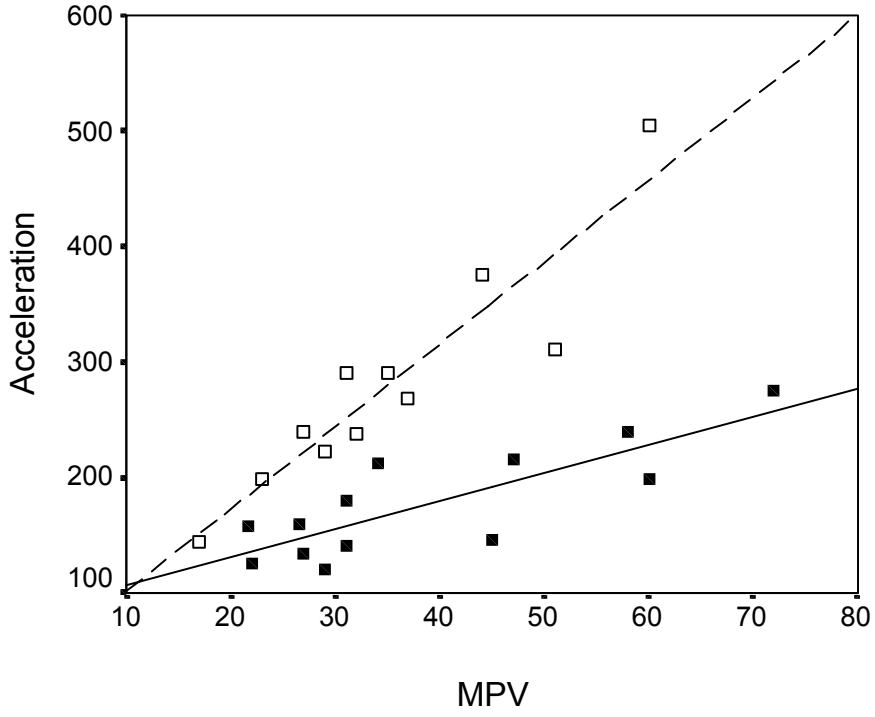
Acc – Επιτάχυνση, DPB – διαστολική αρτηριακή πίεση, ESPV – μέγιστη τελοσυστολική ταχύτητα ροής, FVI – ολοκλήρωμα της ταχύτητας ροής (s/d/t συστολικό/διαστολικό/ολικό), HR – καρδιακή συχνότητα, MPV – μέγιστη στιγμιαία ταχύτητα ροής SBP – συστολική αρτηριακή πίεση, TMPV – χρόνος μέγιστης στιγμιαίας ταχύτητας ροής.

## Εικόνα 1.



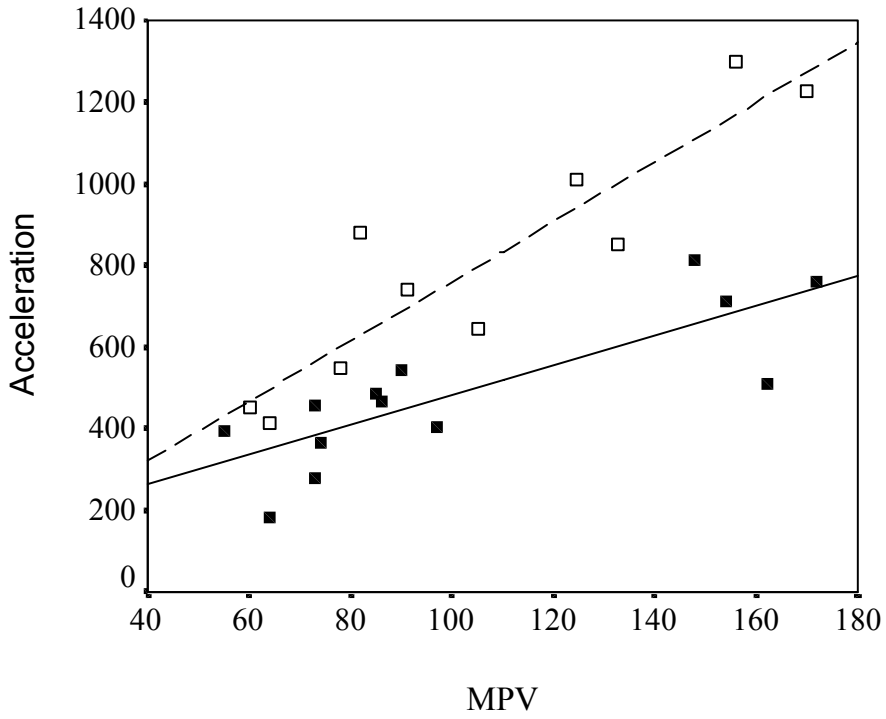

Ο χρόνος μέγιστης στιγμιαίας ταχύτητας ροής (Time to MPV) στους ασθενείς με LBBB και (Group I) ή χωρίς (Group II) ισοτοπικά ελλείμματα αιμάτωσης καθώς και στην ομάδα ελέγχου (Control). Ατομικά σημεία δεδομένων: ακτινωτοί κύκλοι υποδηλώνουν τιμές ασθενών με παρόμοιες μετρήσεις.

# Εικόνα 2Α.



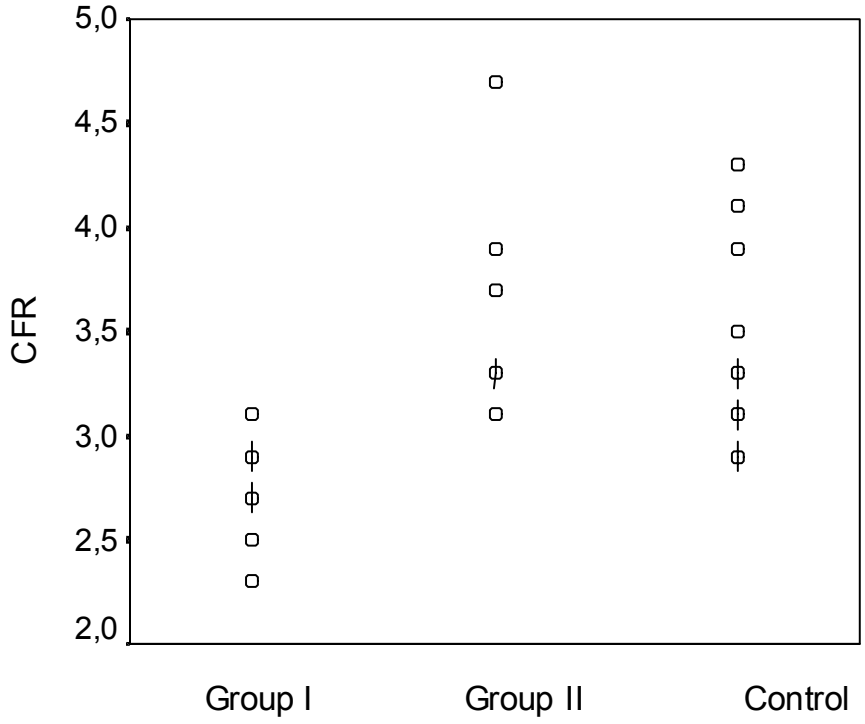

Γραφική παράσταση της επιτάχυνσης (Acceleration) και της μέγιστης στιγμιαίας ταχύτητας ροής (MPV) στη βασική κατάσταση. Υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο μεταβλητών. **Λευκά τετράγωνα**: ομάδα ελέγχου. **Μαύρα τετράγωνα**: ασθενείς με LBBB.

# Εικόνα 2Β.



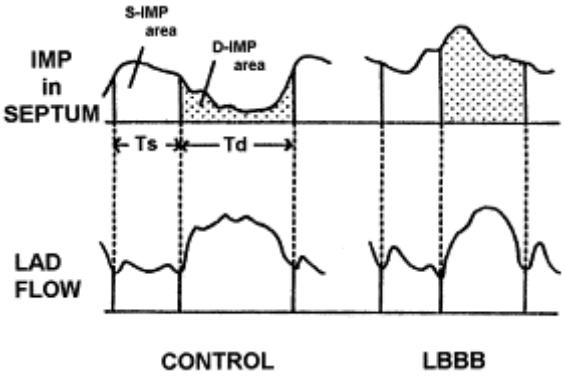

Γραφική παράσταση επιτάχυνσης (Acceleration) και μέγιστης στιγμιαίας ταχύτητας ροής (MPV) στη μέγιστη υπεραιμία. Υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο μεταβλητών. **Λευκά τετράγωνα**: ομάδα ελέγχου. **Μαύρα τετράγωνα**: ασθενείς με LBBB. Σε ένα ασθενή της ομάδας ελέγχου δεν υπήρχε καλή καταγραφή και έτσι παρουσιάζονται δέκα μόνο σημεία.

# Εικόνα 3.




Η στεφανιαία εφεδρεία (CFR) στον πρόσθιο κατιόντα στους ασθενείς με LBBB και (Group I) ή χωρίς (Group II) ισοτοπικά ελλείμματα αιμάτωσης καθώς και στην ομάδα ελέγχου (Control). Ατομικά σημεία δεδομένων: ακτινωτοί κύκλοι υποδηλώνουν τιμές ασθενών με παρόμοιες μετρήσεις.

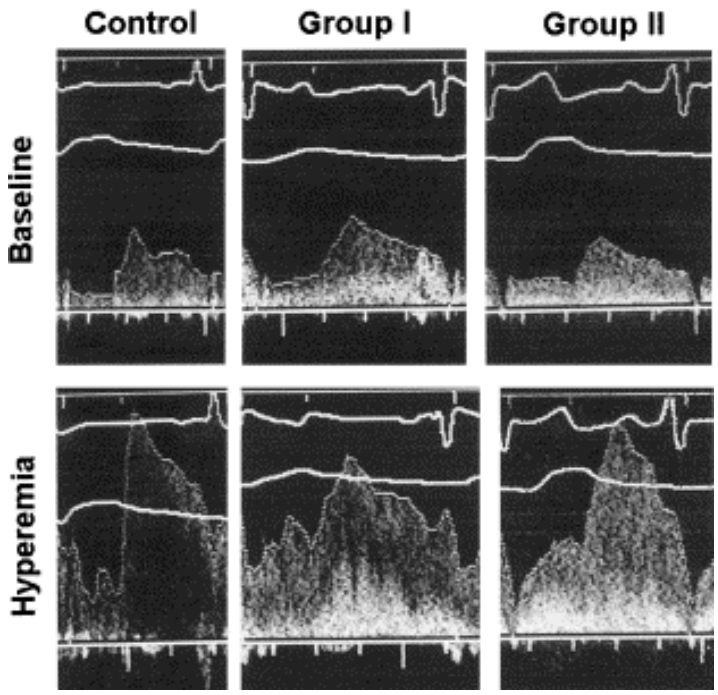
# Εικόνα 4.




Σχηματική απεικόνιση της ενδομυοκαρδιακής πίεσης (IMP) στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα (septum) και ροής στον πρόσθιο κατιόντα (LAD FLOW) σε σκυλιά με προκαλούμενο από βηματοδότηση LBBB και στην ομάδα ελέγχου (Control). Στην ομάδα με LBBB το μέγιστο της πίεσης μετακινείται από τη συστολή στην αρχή της διαστολής, ενώ η μέγιστη στιγμιαία διαστολική ροή έρχεται αργότερα και η επιτάχυνση της ροής είναι μικρότερη από αυτήν της ομάδας ελέγχου.

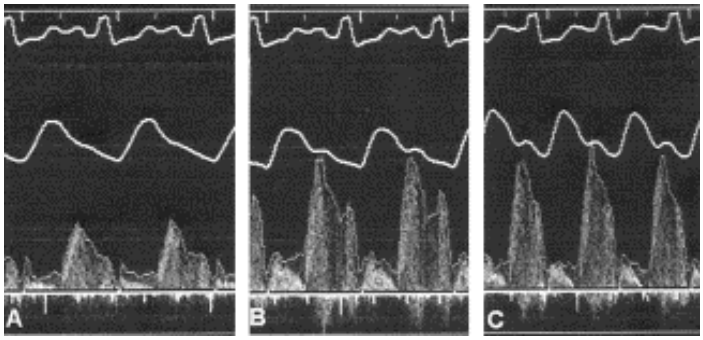
$T_S$ – συστολική ροή, $T_D$ – διαστολική ροή

## Εικόνα 5.




Η μορφολογία της ροής αίματος στον πρόσθιο κατιόντα από ασθενή της ομάδας ελέγχου (Control) και από ασθενείς με LBBB των ομάδων (Group) I και II, στη βασική κατάσταση (baseline) και στη μέγιστη υπεραιμία (hyperemia). Ο χρόνος μέγιστης στιγμιαίας ταχύτητας ροής στη βασική κατάσταση είναι μεγαλύτερος και η επιτάχυνση μικρότερη στις ομάδες I και II από αυτές της ομάδας ελέγχου. Οι διαφορές αυτές παραμένουν και στη μέγιστη υπεραιμία.

# Εικόνα 6.




Καταγραφές της ταχύτητας ροής αίματος στον πρόσθιο κατιόντα από ασθενή της ομάδας Ι στη διάρκεια κολπικής βηματοδότησης. Α: στη βασική κατάσταση με βηματοδότηση 100 bpm; Β: στη μέγιστη υπεραιμία με βηματοδότηση 100 bpm; C: στη μέγιστη υπεραιμία με βηματοδότηση 140 bpm. Η μείωση του μήκους κύκλου στην ταχύτερη βηματοδότηση αποβαίνει εις βάρος της διαστολικής ροής, υποδεικνύοντας ότι η προκαλούμενη από τη βηματοδότηση ταχυκαρδία οδηγεί σε μείωση στη μέση στιγμιαία ταχύτητα ροής (αφού η πρώιμη διαστολική ροή δεν αυξάνει σημαντικά) και επομένως σε μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας.

# ΕΚΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

## Η ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΟΝΙΜΑ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΟΥΜΕΝΗ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ.

## 6.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Περίπου σε ένα εκατομμύριο ασθενείς στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής έχει τοποθετηθεί μόνιμος καρδιακός βηματοδότης και με την πάροδο του χρόνου αυξάνει τόσο ο αριθμός των εμφυτεύσεων όσο και η χρησιμοποίηση συστημάτων βηματοδότησης που είναι καλύτερα προσαρμοσμένα στην φυσιολογία[123].

Οι ασθενείς αυτοί είναι συχνά ηλικιωμένοι και μπορεί να έχουν τυπικά ή μη συμπτώματα ισχαιμικής καρδιακής νόσου, έμφραγμα μυοκαρδίου ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και ως εκ τούτου συχνά παραπέμπονται για μη αιματηρή εκτίμηση με στόχο τον αποκλεισμό συνυπάρχουσας στεφανιαίας νόσου.

Η ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με άσκηση είναι μια ευρέως αποδεκτή μη επεμβατική τεχνική για την ανίχνευση της ισχαιμικής καρδιακής νόσου. Όπως όμως και στους ασθενείς με αποκλεισμό του αριστερού σκέλους του δεματίου του His[110,111], η ύπαρξη βηματοδοτούμενης κοιλιακής διέγερσης κατά την άσκηση έχει συσχετισθεί με υψηλή επίπτωση ελλειμμάτων αιμάτωσης παρά την απουσία σημαντικής στεφανιαίας νόσου[6,124]. Στους ασθενείς με LBBB, φαρμακευτική στεφανιαία αγγειοδιαστολή με ενδοφλέβια διπυριδαμόλη[4,117,114] φαίνεται να συσχετίζεται με υψηλότερη ειδικότητα σε σύγκριση με την άσκηση.

Με βάση προαναφερθείσες μελέτες και την ηλεκτροκαρδιογραφική ομοιότητα μεταξύ LBBB και της κοιλιακής εκπόλωσης που προκύπτει από την βηματοδότηση της κορυφής της δεξιάς κοιλίας, η ίδια προσέγγιση έχει προταθεί

και για την τελευταία ομάδα ασθενών αλλά ποτέ δεν έχει ελεγχθεί η ορθότητα της.

Παρά τις ηλεκτροκαρδιογραφικές ομοιότητες μεταξύ LBBB και βηματοδοτούμενης κοιλιακής διέγερσης, υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην ενδοκαρδιακή ενεργοποίηση και τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας ανάμεσα στις δύο αυτές καταστάσεις[132,125,126,127]. Τα ελλείμματα αιμάτωσης επιπλέον παρατηρούνται σε διαφορετικές περιοχές της αριστερής κοιλίας, με την πλειονότητα εξ αυτών να συμπεριλαμβάνουν το μεσοκοιλιακό διάφραγμα σε ασθενείς με LBBB[110,111,128] και το κατώτερο και κορυφαίο τοίχωμα σε ασθενείς με μόνιμο κοιλιακή βηματοδότηση[6,124].

Η διαφορετική εντόπιση των ελλειμμάτων αιμάτωσης και η έλλειψη δεδομένων από βηματοδοτούμενους ασθενείς, εγείρουν ερωτήματα για τον υποκείμενο μηχανισμό και αξία της προτεινόμενης μεθόδου αξιολόγησης.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να ελέγξει την ειδικότητα της ραδιοϊσοτοπικής απεικόνισης του μυοκαρδίου με διπυριδαμόλη και να διευκρινίσει περαιτέρω την επίδραση της μόνιμης κοιλιακής βηματοδότησης στην στεφανιαία ροή αίματος και στην στεφανιαία εφεδρεία.

## 6.2 ΜΕΘΟΔΟΣ

**Ασθενείς.**

Η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε 19 ασθενείς με μόνιμο, διπλοεστιακό και προσαρμοζόμενο στον ρυθμό, βηματοδότη που είχε εμφυτευτεί για πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό και οι οποίοι είχαν συγκαταθέσει να υποβληθούν ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με θάλλιο-201SPECT υπό καταπόνηση και καρδιακό καθετηριασμό εντός δύο μηνών.

Η επιλογή των ασθενών έγινε από τα εξωτερικά ιατρεία των βηματοδοτούμενων ασθενών.

Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να βρίσκονται σε φλεβοκομβικό ρυθμό, με σύλληψη της δεξιάς κοιλίας και με βηματοδοτούμενη κοιλιακές διέγερση σε ποσοστό ≥ 95 %, που βεβαιώθηκε από την έλεγχο του εσωτερικού monitor παρακολούθησης του βηματοδότη.

Οι παρακάτω ασθενείς αποκλείσθηκαν από τη μελέτη: ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου, σημαντική βαλβιδική νόσο, υπέρταση ή υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας < 50 %, ολική χοληστερόλη πλάσματος > 220 mg/dl ή σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης αποκλείσαμε παχύσαρκους ασθενείς και γυναίκες με ογκώδη στήθη.

**Ομάδα ελέγχου.**

Οκτώ ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιακό καθετηριασμό με βάση τις καθιερωμένες κλινικές ενδείξεις και των οποίων οι στεφανιαίες αρτηρίες βρέθηκαν ελεύθερες από στενωτικές βλάβες, αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Τα ίδια κριτήρια αποκλεισμού εφαρμόστηκαν και σε αυτήν την ομάδα.

Όλοι οι ασθενείς και η ομάδα ελέγχου έδωσαν γραπτή συγκατάθεση μετά από ενημέρωση για να συμπεριληφθούν στην μελέτη. Το πρωτόκολλο της μελέτης έγινε αποδεκτό από την επιστημονική επιτροπή του νοσοκομείου.

**Πρωτόκολλο καταπόνησης.**

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε περιοριζόμενη από τη συμπτωματολογία δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα ακολουθώντας το πρωτόκολλο Bruce. Η αρτηριακή πίεση, η καρδιακή συχνότητα και το

ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών καταγραφόταν κάθε 3 λεπτά ή επί ύπαρξης κλινικής ένδειξης. Για τους σκοπούς της μελέτης η ανώτερη βηματοδοτική συχνότητα προγραμματίστηκε στις 160 παλμούς/λεπτό. Στο μέγιστο της άσκησης γινόταν ενδοφλέβια έγχυση 3 millicuries θαλλίου και ο ασθενής παροτρυνόταν να συνεχίσει την άσκηση για 1 ακόμα λεπτό. Απεικόνιση του μυοκαρδίου γινόταν το ταχύτερο δυνατό μετά το τέλος της άσκησης και 4 ώρες αργότερα.

Ασθενείς με ελλείμματα αιμάτωσης υποβλήθηκαν μετά ένα μήνα σε σπινθηρογραφική μελέτη υπό φαρμακευτική αγγειοδιαστολή με διπυριδαμόλη. Όλοι υποβλήθηκαν δηλαδή σε χορήγηση 0.56 mg/kg διπυριδαμόλης που γινόταν σε ενδοφλέβια έγχυση εντός 4 λεπτών. Υπήρχε συνεχής παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού και καταγραφή της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας και του ηλεκτροκαρδιογραφήματος 12 απαγωγών κάθε 2 λεπτά. Τρία λεπτά μετά το τέλος της έγχυσης της διπυριδαμόλης, γινόταν χορήγηση 3 mCi θαλλίου και απεικόνιση του μυοκαρδίου στα 3 λεπτά και στις 4 ώρες.

**Thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT).**

Η απεικόνιση του μυοκαρδίου γινόταν με διπλής κεφαλής γ-κάμερα (Optima NX, General Electric, Milwaukee, Wisconsin) χρησιμοποιώντας την κατά βήμα και λήψη προσέγγιση σε ωρολογιακή κυκλική τροχιά 180°, ξεκινώντας από την 45° πρόσθια λοξή δεξιά προβολή και καταλήγοντας στην 45° αριστερή οπίσθια. Χρησιμοποιήθηκε φίλτρο Butterworth με συχνότητα αποκοπής 0.4 cycles/pixels για την ανακατασκευή των εγκαρσίων διατομών της αριστερής κοιλίας. Δεν χρησιμοποιήθηκε διόρθωση εξασθένησης. Οι εικόνες

αυτές επεξεργάστηκαν περισσότερο για να ληφθούν οι τομές κατά τον επιμήκη και κατά τον βραχύ άξονα.

Οι διατομές διαιρέθηκαν σε έξι τμήματα για την ποιοτική ανάλυση τους. Οι διατομές κατά τον βραχύ άξονα διαιρέθηκαν σε πέντε τμήματα (κατώτερο-διαφραγματικό, πρόσθιο-διαφραγματικό, πρόσθιο, πλάγιο και κατώτερο). Η κορυφή ερμηνεύθηκε από την κάθετο επιμήκη διατομή στο επίπεδο της μέσης κοιλιακής γραμμής.

Η αιμάτωση βαθμολογήθηκε κατόπιν συμφωνίας δύο πεπειραμένων πυρηνικών ιατρών που δεν γνώριζαν άλλες πληροφορίες για τον ασθενή: 0 = σοβαρό έλλειμμα αιμάτωσης, 1 = μέτριο έλλειμμα, 2 = ήπιο ή αμφίβολο έλλειμμα και 3 = φυσιολογική αιμάτωση. Ελλείμματα κατά τον βραχύ άξονα επιβεβαιωνόταν και στις άλλες δύο διατομές.

Αναστρέψιμα ορίστηκαν τα ελλείμματα που κατά την απεικόνιση στην ηρεμία παρουσίαζαν υψηλότερη βαθμολογία.

Η αντιστοιχία με τις στεφανιαίες αρτηρίες ήταν: πρόσθιο-διαφραγματικό και πρόσθιο τμήμα στον πρόσθιο κατιόντα, πλάγιο στην περισπωμένη, κατώτερο και κατώτερο-διαφραγματικό στη δεξιά ή στην περισπωμένη στεφανιαία αρτηρία (ανάλογα με το ποια από τις δύο αρτηρίες ήταν η επικρατούσα).

**Στεφανιαία αγγειογραφία**.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εκλεκτική αγγειογραφία των στεφανιαίων αρτηριών με καθετήρες 6 F και σε κατάλληλες προβολές. Στο τέλος του διαγνωστικού καθετηριασμού, γινόταν εκτίμηση από την ταινία καταγραφής

της εξέτασης. Μόνο ασθενείς των οποίων οι στεφανιαίες αρτηρίες ήταν φυσιολογικές συμπεριλαμβανόταν στην μελέτη.

**Μέτρηση της ταχύτητας στεφανιαίας ροής.**

Αμέσως μετά από τη στεφανιογραφία, ένα 0.036 cm (0.014 in), 15-MHz οδηγό σύρμα (FloWire, Cardiometrics, Mountain View, California) προωθήθηκε μέσω του καθετήρα στο εγγύς τμήμα του προσθίου κατιόντα και στη συνέχεια στο εγγύς τμήμα της δεξιάς ή της περισπωμένης στεφανιαίας αρτηρίας (ανάλογα με το ποια από τις δύο αρτηρίες ήταν η επικρατούσα).

Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε ενδοφλέβια ηπαρίνη 80 IU/kg βάρους. Χορηγήθηκαν επίσης 200 μg νιτρογλυκερίνης ενδοστεφανιαία (κάθε 30 λεπτά στη διάρκεια της εξέτασης) για την πρόληψη αρτηριακού σπασμού και τη αποφυγή αλλαγών της διαμέτρου της στεφανιαίας αρτηρίας.

Οι μετρήσεις της ταχύτητας ροής του αίματος στη βασική κατάσταση γινόταν αφού είχε επιτευχθεί λήψη σήματος καλής και σταθερής ποιότητας. Αυτό το επιτυγχάναμε με ελαφρά περιστροφή του άκρου του οδηγού σύρματος. Ανάλυση της συχνότητας του σήματος Doppler γινόταν σε πραγματικό χρόνο με ταχεία μετατροπή κατά Fourier, χρησιμοποιώντας ένα ταχύμετρο ( FloMap, Cardiometrics, Mountain View, California).

Αφού είχαν ληφθεί τα δεδομένα της ταχύτητας ροής στη βασική-κατάσταση, γινόταν ταχεία ενδοστεφανιαία χορήγηση αδενοσίνης (18 μg για την αριστερή και 12 μg για τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία) για να ληφθούν τα δεδομένα σε μέγιστη υπεραιμία. Για να επιβεβαιώσουμε ότι η μέγιστη υπεραιμία είχε επιτευχθεί, η στεφανιαία ταχύτητα ροής του αίματος καταγραφόταν μετά

από χορήγηση μεγαλύτερης δόσης αδενοσίνης (4 μg μεγαλύτερης από την αρχική)

Οι μορφολογίες της στεφανιαίας ταχύτητας ροής, η αρτηριακή πίεση και ταυτόχρονο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιδεικνυόταν στην οθόνη και καταγραφόταν σε ταινία. Το σήμα Doppler της ταχύτητας ροής αναλυόταν με τη βοήθεια ειδικού προσωπικού υπολογιστή. Ο φάκελος της ταχύτητας ροής του αίματος στη βασική-κατάσταση και στη μέγιστη υπεραιμία, καθοριζόταν με το χέρι και γινόταν μέτρηση της μέσης στιγμιαίας ταχύτητας ροής του αίματος. Ο μέσος όρος τριών διαδοχικών καρδιακών παλμών χρησιμοποιήθηκε για την ποσοτική ανάλυση.

Σε κάθε μια αρτηρία όλες οι μετρήσεις έγιναν με σταθερή καρδιακά συχνότητα στους 100 παλμούς/λεπτό, τόσο στους ασθενείς με βηματοδότη όσο και στην ομάδα ελέγχου για να αποφύγουμε την επίδραση των μεταβολών της καρδιακής συχνότητας στις μετρήσεις μας. Αυτό έγινε κατορθωτό στους ασθενείς με μόνιμο βηματοδότη με προγραμματισμό της βασικής συχνότητας του και στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου με βηματοδότηση του ωτίου του δεξιού κόλπου στην ίδια συχνότητα μέσω ενός προσωρινού ηλεκτροδίου που εισαγόταν από τη μηριαία φλέβα.

Η στεφανιαία εφεδρεία ορίστηκε σαν το πηλίκο της μέσης στιγμιαίας ταχύτητας ροής μετά τη χορήγηση αδενοσίνης προς τη μέση στιγμιαία ταχύτητα ροής στη βασική-κατάσταση, και για τις δύο στεφανιαίες αρτηρίες. Τα δεδομένα που περιείχαν τη μέγιστη αύξηση της ταχύτητας ροής μετά τη χορήγηση της αδενοσίνης, χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό τόσο της στεφανιαίας εφεδρείας όσο και των υπολοίπων μεταβλητών στη μέγιστη υπεραιμία.

**Στατιστική ανάλυση.**

Τα δεδομένα εκφράστηκαν σαν μέσοι όροι ± σταθερές αποκλίσεις.

Δύο οδών, ανάλυση διακύμανσης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (two-way repeated measures analysis of variance, ANOVA) χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση των επιδράσεων του φαρμάκου ( μέγιστη υπεραιμία προερχόμενη από την αδενοσίνη), της ομάδας και της αλληλεπίδρασης τους.

Μονής οδού, ανάλυση διακύμανσης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA) χρησιμοποιήθηκε για όλες τις υπόλοιπες συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων.

Οι συγκρίσεις ειδικότητας μεταξύ ισοτοπικής απεικόνισης με διπυριδαμόλη και άσκηση έγιναν με McNemar's chi-square test.

Τιμές πιθανότητας < 0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

## 6.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 19 ασθενείς που αρχικά είχαν συμπεριληφθεί στη μελέτη, πέντε είχαν στεφανιαία νόσο. Αυτοί οι ασθενείς αποκλείστηκαν από την τελική ανάλυση των αποτελεσμάτων. Η μέση ηλικία των υπολοίπων 14 ασθενών (10 άνδρες και 4 γυναίκες) ήταν 65 ± 7 έτη. Τρεις από αυτούς τους ασθενείς εμφάνιζαν τυπική στηθάγχη και οκτώ παρουσίαζαν μη τυπικό θωρακικό άλγος.

Στην ομάδα ελέγχου ( 6 άνδρες) η μέση ηλικία ήταν 62 ± 10 (p = NS).

**Θάλλιο-201 SPECT με άσκηση.**

Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν συνεχώς βηματοδοτούμενη κοιλιακή διέγερση στη διάρκεια της εξέτασης. Η καρδιακή συχνότητα που επιτεύχθηκε στη διάρκεια της άσκησης ήταν 138 ± 10 παλμοί/λεπτό.

Εννέα ασθενείς εμφάνιζαν ελλείμματα αιμάτωσης στην ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση με άσκηση, ειδικότητα 36 %. Η κατανομή των ελλειμμάτων αιμάτωσης παρουσιάζεται στον πίνακα 1. Τα ελλείμματα αυτά παρατηρούνταν πιο συχνά στο κατώτερο (78 % [n=7]), κατώτερο-διαφραγματικό (67 % [n = 6]) και στο κορυφαίο (55 % [n = 5]) τμήμα της αριστερής κοιλίας.

Από τα 19 τμήματα με ελλείμματα αιμάτωσης, τρία (16 %) παρουσίαζαν σταθερό έλλειμμα και τα υπόλοιπα παρουσίαζαν μερική ή πλήρη αναστρεψιμότητα.

**Θάλλιο-201 SPECT με διπυριδαμόλη.**

Οι εννέα ασθενείς με ελλείμματα αιμάτωσης στην άσκηση υποβλήθηκαν σε ισοτοπική μελέτη της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με φαρμακευτική αγγειοδιαστολή με διπυριδαμόλη. Υποθέσαμε ότι οι υπόλοιποι πέντε θα παρουσίαζαν φυσιολογική αιμάτωση.

Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν συνεχώς βηματοδοτούμενη κοιλιακή διέγερση στη διάρκεια της εξέτασης. Η μέγιστη καρδιακή συχνότητα κατά τη φαρμακευτική καταπόνηση του μυοκαρδίου ήταν 83 ± 11 παλμοί/λεπτό, σημαντικά λιγότεροι από αυτούς στην άσκηση (138 ± 10 παλμοί/λεπτό, $p < 0.05$).

Επτά ασθενείς εμφάνισαν ελλείμματα αιμάτωσης στην ισοτοπική μελέτη με διπυριδαμόλη (Ομάδα Ι) και επτά παρουσίαζαν φυσιολογική αιμάτωση (Ομάδα ΙΙ), ειδικότητα 50 %. Η ειδικότητα αυτή δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά από την ειδικότητα που βρέθηκε στην μελέτη υπό άσκηση. Η κατανομή των ελλειμμάτων αιμάτωσης φαίνεται στον πίνακα 1. Τα ελλείμματα εντοπιζόταν στο κατώτερο (100 % [n = 7]) και στο κορυφαίο (57 % [n = 4])τμήμα (πίνακας 1).

Από τα 11 τμήματα με ελλείμματα αιμάτωσης, δύο (18 %) ήταν σταθερά και τα υπόλοιπα εμφάνιζαν μερική ή πλήρη αναστρεψιμότητα.

Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ηλικίας στις τρεις ομάδες ασθενών (ομάδα I: 66 ± 6 έτη, ομάδα II: 63 ± 7 έτη και ομάδα ελέγχου: 62 ± 10 έτη).

**Μετρήσεις της στεφανιαίας ταχύτητας ροής αίματος.**

*ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑ.*

Στους ασθενείς με βηματοδότη, η μέση στιγμιαία ταχύτητα στεφανιαίας ροής αίματος ήταν 18.7 ± 5.5 cm/sec στη βασική κατάσταση και 51 ± 12.9 cm/sec στη μέγιστη υπεραιμία. Υπήρχε σημαντική επίδραση της ομάδας ($p = 0.004$), τόσο στη βασική κατάσταση όσο και στη μέγιστη υπεραιμία. Σημαντική επίσης ήταν η επίδραση του φαρμάκου ($p < 0.001$) και της αλληλεπίδρασης τους ($p = 0.026$).

Οι μετρήσεις Doppler της ταχύτητας ροής στις τρεις ομάδες ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Υπήρχε σημαντική επίδραση της ομάδας ($p = 0.006$) τόσο στη βασική κατάσταση όσο και στη μέγιστη υπεραιμία. Η μέση στιγμιαία ταχύτητα ροής ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα II από αυτήν της ομάδας ελέγχου, τόσο στη βασική κατάσταση όσο και στη μέγιστη υπεραιμία. Υπήρχε επίσης σημαντική επίδραση του φαρμάκου ($p < 0.001$) και οριακή ($p = 0.051$).

Η στεφανιαία εφεδρεία ήταν 2.7 ± 0.8 στην ομάδα I, 3.0 ± 0.3 στην ομάδα II και 2.9 ± 0.4 στην ομάδα ελέγχου. Οι διαφορές μεταξύ των τιμών αυτών δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

*ΕΠΙΚΡΑΤΟΥΣΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑ.*

Δύο ασθενείς της ομάδας Ι, ένας της ομάδας ΙΙ και ένας της ομάδας ελέγχου εμφάνιζαν αριστερά επικρατούντα τύπο στεφανιαίων αρτηριών.

Στους ασθενείς με βηματοδότη, η μέση στιγμιαία ταχύτητα ροής αίματος ήταν 16.7 ± 7.0 cm/sec στη βασική κατάσταση και 50.5 ± 15.5 cm/sec στη μέγιστη υπεραιμία. Οι αντίστοιχες τιμές για την ομάδα ελέγχου ήταν 24.8 ± 2.4 cm/sec και 84.8 ± 10.4 cm/sec. Υπήρχε σημαντική επίδραση της ομάδας ($p < 0.001$), τόσο στη βασική κατάσταση όσο και στη μέγιστη υπεραιμία. Υπήρχε επίσης σημαντική επίδραση του φαρμάκου ($p < 0.001$) και αλληλεπίδραση ($p < 0.001$).

Οι μετρήσεις Doppler της ταχύτητας ροής στις τρεις ομάδες ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Υπήρχε σημαντική επίδραση της ομάδας ($p < 0.001$), τόσο στη βασική κατάσταση όσο και στη μέγιστη υπεραιμία. Στη βασική κατάσταση, η μέση στιγμιαία ταχύτητα ροής της ομάδας ΙΙ ήταν σημαντικά μικρότερη από αυτήν της ομάδας ΙΙ και της ομάδας ελέγχου. Στη μέγιστη υπεραιμία, η μέση στιγμιαία ταχύτητα ροής των ομάδων Ι και ΙΙ ήταν σημαντικά μικρότερη από αυτήν της ομάδας ελέγχου(εικόνα 1). Υπήρχε επίσης σημαντική επίδραση του φαρμάκου ($p < 0.001$) και αλληλεπίδραση ($p < 0.001$).

Η στεφανιαία εφεδρεία ήταν 2.6 ± 0.5 στην ομάδα Ι, σημαντικά μικρότερη από αυτήν της ομαδας ΙΙ (3.9 ± 1.0, $p < 0.05$) και της ομάδας ελέγχου (3.5 ± 0.5, $p < 0.05$). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές της στεφανιαίας εφεδρείας μεταξύ ομάδας ΙΙ και της ομάδας ελέγχουν (εικόνα 2).

## 6.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που αναφέρεται στην εκτίμηση της ειδικότητας της σπινθηρογραφικής απεικόνισης

της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με διπυριδαμόλη καθώς και στην μέτρηση της στεφανιαίας ροής αίματος και της στεφανιαίας εφεδρείας σε ασθενείς με μόνιμα βηματοδοτούμενη κοιλιακή διέγερση.

Τα κύρια ευρήματα μας ήταν:

1. Η σπινθηρογραφική απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με άσκηση και με διπυριδαμόλη έχει παρόμοια ειδικότητα ως προς την ανίχνευση της στεφανιαίας νόσου,
2. Παρατηρούνται περιοχικές μεταβολές στην ροή αίματος στο μυοκάρδιο που συσχετίζονται με τη μόνιμη κοιλιακή βηματοδότηση.
3. Η ανεπαρκής λειτουργία της μικροκυκλοφορίας στην περιοχή ανίχνευσης των ελλειμμάτων αιμάτωσης φαίνεται να είναι ο υποκείμενος μηχανισμός που οδηγεί στην ενδιάμεσου βαθμού ειδικότητα των ραδιοϊσοτοπικών μελετών.

**Στεφανιαία ροή αίματος.**

Η παρούσα είναι η πρώτη μελέτη της στεφανιαίας ροής αίματος σε ασθενείς με μακροχρόνια κοιλιακή βηματοδότηση (μέση διάρκεια βηματοδότησης = 32 ± 16 μήνες). Στους ασθενείς αυτούς παρατηρήσαμε μια σημαντική μείωση της ταχύτητας ροής αίματος και στις δύο αρτηρίες που μετρήθηκαν σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Και αυτή η παρατήρηση αφορούσε τόσο τις μετρήσεις στη βασική κατάσταση όσο και αυτές στη μέγιστη υπεραιμία.

Αν και ταχύτητες ροής του αίματος δεν αντανακλούν στην πραγματικότητα σε ροή όγκου αίματος, με δεδομένη την ομοιότητα μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου ως προς την ηλικία, τη συστολική (118 ± 13

mmHg vs 122 ± 16 mmHg) και τη διαστολική (69 ± 8 mmHg vs 67 ± 9 mmHg) αρτηριακή πίεση, τη φαρμακευτική αγωγή και την καρδιακή συχνότητα (όλοι βηματοδοτήθηκαν στους 100 παλμούς/λεπτό), φαίνεται πως είναι ακριβής η υπόθεση ότι οι ταχύτητες ροής αποτελούν αξιόπιστο μέσο σύγκρισης της ροής αίματος μεταξύ των δύο ομάδων. Έτσι οι διαφορές που παρατηρήσαμε μπορούν με μεγάλη πιθανότητα να εξηγηθούν με την έννοια της διαφορετικής ρύθμισης της ροής αίματος στις στεφανιαίες αρτηρίες, που οφείλονται σε τοπικές μεταβολές του μηχανικού έργου[126,129] και προκύπτουν από μακροχρόνιες λειτουργικές ή/και οργανικές ανωμαλίες εξ αιτίας της μόνιμα βηματοδοτούμενης κοιλιακής διέγερσης[130,131,132,133,134].

**Στεφανιαία εφεδρεία.**

Διαφορές στην στεφανιαία εφεδρεία βρέθηκαν μόνο στην επικρατούσα στεφανιαία αρτηρία των ασθενών που παρουσίαζαν ραδιοϊσοτοπικά ελλείμματα αιμάτωσης (Ομάδα Ι). Αυτό υποδηλώνει ότι σ' αυτούς τους ασθενείς υπάρχει μια ανεπάρκεια της μικροκυκλοφορίας στο κατώτερο τοίχωμα επειδή αυτό το τοίχωμα εμπλέκεται σ' όλους τους ασθενείς με ελλείμματα. Αυτό φαίνεται να προκαλείται όχι μόνο από μικρότερες τιμές ταχύτητας ροής στη μέγιστη υπεραιμία συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου όπως ήδη αναφέρθηκε, αλλά και από υψηλότερες τιμές ταχύτητας ροής στη βασική κατάσταση σε σύγκριση με την ομάδα ΙΙ. Το τελευταίο μπορεί να εξηγηθεί από διαφορές στο βαθμό των λειτουργικών και οργανικών μεταβολών που συσχετίζονται με την μόνιμη κοιλιακή βηματοδότηση, επειδή παρόμοιες διαφορές παρατηρήθηκαν στην αντίστοιχες ταχύτητες ροής αίματος στον πρόσθιο κατιόντα.

Η απουσία διαφορών στη στεφανιαία εφεδρεία του πρόσθιου κατιόντα μεταξύ των τριών ομάδων μπορεί να εξηγηθεί από το μικρό αριθμό ασθενών με κορυφαία ελλείμματα αιμάτωσης (n = 4) και τη μικρότερη συνεισφορά της κορυφής στην ολική ροή αίματος στον πρόσθιο κατιόντα.

**Θάλλιο-201 SPECT**.

Ελλείμματα αιμάτωσης στις ραδιοϊσοτοπικές μελέτες υπό άσκηση, κύρια στο κατώτερο, κορυφαίο και κατωτεροδιαφραγματικό τοίχωμα, έχουν παρατηρηθεί σε ποσοστό 65-75% των ασθενών χωρίς στεφανιαία νόσο που εμφανίζουν βηματοδοτούμενη κοιλιακή διέγερση από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας κατά την άσκηση[6,124].

Πολλές υποθέσεις έχουν προταθεί για να εξηγήσουν αυτό το εύρημα:

1. στεφανιαία αυτορύθμιση, σύμφωνα με τις περιοχικές μεταβολές του μηχανικού έργου,

2. πάθηση των μικρών αγγείων σαν αποτέλεσμα συσχετιζόμενων ινωδο-σκληρυντικών αλλοιώσεων,

3. συμπίεση των διαφραγματικών αρτηριών στην ταχυκαρδία και

4. διαφραγματική εξασθένηση της ακτινοβολίας που βασίστηκε στην εντόπιση των ελλειμμάτων[7,9].

Στην μελέτη μας κατά την διάρκεια της άσκησης η καρδιακή συχνότητα ήταν 138 ± 10 παλμοί/λεπτό και τα ελλείμματα αιμάτωσης παρατηρήθηκαν στα ίδια μυοκαρδιακά τμήματα και με την αυτή επίπτωση που βρέθηκαν και στις προηγούμενες μελέτες. Κατά την φαρμακευτική αγγειοδιαστολή με διπυριδαμόλη η καρδιακή συχνότητα ήταν 83 ± 11 παλμοί/λεπτό και τα

ελλείμματα εντοπιζόταν στα ίδια τμήματα του μυοκαρδίου αν και διατηρήθηκε η αιμάτωση στο κατωτεροδιαφραγματικό τμήμα (εικόνα 3).

Οι Ono και συν.[7] βρήκαν ότι στα σκυλιά η βηματοδότηση με συχνότητα 196 ± 16 παλμούς/λεπτό από την δεξιά κοιλία, μπορεί να μειώσει την περιοχική μυοκαρδιακή αιμάτωση στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα εξ αιτίας συμπίεσης των διαφραγματικών αρτηριών παρ' όλο που η ροή στον πρόσθιο κατιόντα δεν άλλαζε σημαντικά.

Συνδυάζοντας τα προηγούμενα ευρήματα, η πιο πιθανή εξήγηση που προκύπτει είναι ότι η μειωμένη αιμάτωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος είναι ένα συχνο-εξαρτώμενο φαινόμενο και η υποάρδευση του όπως βρέθηκε από τους Ono και συν.[7] οφειλόταν σε συμπίεση των διαφραγματικών κλάδων που προέρχονται από τον οπίσθιο μάλλον παρά από τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο των στεφανιαίων αρτηριών.

Εμείς βρήκαμε ότι τα υπόλοιπα από τα ελλείμματα αιμάτωσης που παρατηρήθηκαν, τόσο στη μελέτη άσκησης όσο και στη μελέτη της διπυριδαμόλης, συσχετίζονται με μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία στην αρτηρία που αρδεύει την περιοχή του ελλείμματος, υποδηλώνοντας έτσι ανωμαλία στη ροής αίματος της μικροκυκλοφορίας στην ίδια περιοχή. Αυτά λοιπόν αντιπροσωπεύουν αληθινά μάλλον παρά ψευδή ελλείμματα αιμάτωσης. Έτσι η χαμηλή ειδικότητα των σπινθηρογραφικών μελετών τόσο με άσκηση όσο και με διπυριδαμόλη σε ασθενείς με μόνιμο κοιλιακό βηματοδότη μπορεί να εξηγηθεί από συνυπάρχουσες ανωμαλίες της ροής της μικροκυκλοφορίας.

**Προηγηθείσες μελέτες.**

Υπάρχει μία πειραματική μελέτη σε ζώα[129] και μία σε ανθρώπους[130] που δείχνουν ότι η ασύγχρονη κοιλιακή διέγερση κατά την κοιλιακή βηματοδότηση, σε συχνότητα ελαφρά μεγαλύτερη από την αυτόχθονη, συσχετίζεται με μειωμένη στεφανιαία ροή αίματος στην πρώιμα διεγειρόμενη περιοχή. Επίσης, μείωση περιοχικά του μυοκαρδιακού έργου[126,129], της πρόσληψης οξυγόνου[126] και του μεταβολισμού των ελεύθερων λιπαρών οξέων[136] έχει παρατηρηθεί στην πρώιμα διεγειρόμενη περιοχή κατά την κοιλιακή βηματοδότηση. Αυτό είναι συμβατό με το εύρημα μας, της μειωμένης δηλαδή ταχύτητας στεφανιαίας ροής στη βασική κατάσταση στους βηματοδοτούμενους ασθενείς επειδή ο πρόσθιος κατιόντας αρδεύει την κορυφή και ο οπίσθιος κατιόντας το κατώτερο τοίχωμα. Αυτές οι περιοχές πιθανά αποτελούν τις πρώιμα διεγειρόμενες περιοχές του μυοκαρδίου επί κοιλιακής βηματοδότησης από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας[126].

Παρ' όλο που οι Amitzur και συν.[135] απέδειξαν ότι αυτή η επίδραση εξαφανίζεται μετά από ενδοστεφανιαία χορήγηση αδενοσίνης-ένα εύρημα σε αντίθεση με την παραμονή του στους ασθενείς μας- οι ερευνητές αυτοί έκαναν τις μετρήσεις τους πρώιμα μετά την κοιλιακή βηματοδότηση. Έτσι μπόρεσαν να ανιχνεύσουν μόνο πρώιμες λειτουργικές μεταβολές προκύπτουσες από βηματοδότηση σε ένα προφανώς υγιές υπόστρωμα και δεν υπολόγισαν τις λειτουργικές και ιστολογικές αλλοιώσεις που προκαλεί η μακροχρόνια βηματοδότηση[130,131,132,133,134].

Δύο προηγούμενες μελέτες[137,138] της επίδρασης της βηματοδότησης από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας στη στεφανιαία εφεδρεία δεν ανίχνευσαν διαφορές στην στεφανιαία εφεδρεία του προσθίου κατιόντα, όπως στη δική μας μελέτη, αλλά καμία δεν είχε συμπεριλάβει τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία στις μετρήσεις της ούτε μελετήθηκε η επίδραση της μακροχρόνιας βηματοδότησης.

**Περιορισμοί της μελέτης.**

Τιμές στεφανιαίας εφεδρείας 2.6 φυσιολογικά δεν θεωρούνται ότι συσχετίζονται με την παρουσία ραδιοϊσοτοπικών ελλειμμάτων αιμάτωσης[12]. Επειδή όμως οι μετρήσεις μας πραγματοποιήθηκαν στο εγγύς τμήμα των κύριων στεφανιαίων αρτηριών, στην περίπτωση εντοπισμένων περιοχικών ελλειμμάτων αναμένει κανείς ότι η συνεισφορά άλλων μη προσβεβλημένων περιοχών θα μεγαλώσει (φουσκώσει) τις μετρούμενες τιμές.

Ο μικρός αριθμός ασθενών στην παρούσα μελέτη αποτελεί επίσης περιορισμό. Αυτό οφείλεται κυρίως στα αυστηρά κριτήρια επιλογής των ασθενών της μελέτης μας που είχαν στόχο την αποφυγή ύπαρξης άλλων παραγόντων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία. Παρά ταύτα όμως ή καλύτερα εξ αιτίας αυτών κατορθώσαμε να πάρουμε αποτελέσματα με στατιστική σημαντικότητα.

**Κλινικές επιπτώσεις.**

Αν και τα ευρήματα μας θα πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερη ομάδα ασθενών, φαίνεται ότι η σπινθηρογραφική απεικόνιση του μυοκαρδίου με διπυριδαμόλη σε ασθενείς με μόνιμο κοιλιακό βηματοδότη δεν έχει να προσφέρει τίποτα περισσότερο στον αποκλεισμό της στεφανιαίας νόσου σε σύγκριση με την ισοτοπική μελέτη με άσκηση. Με δεδομένο ότι η ειδικότητα της μεθόδου στην μελέτη μας ήταν 50%, συμπεραίνουμε ότι η καλύτερη προσέγγιση για να αποκλείσουμε τη στεφανιαία νόσο σε τέτοιες περιπτώσεις είναι η αγγειογραφία των στεφανιαίων αρτηριών.

Επίσης, επειδή η βηματοδότηση από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας συσχετίζεται με περιοχικές μεταβολές της αιμάτωσης του μυοκαρδίου και ανεπάρκεια της μικροκυκλοφορίας που θα μπορούσαν να επιδεινώσουν την επίδραση συνυπάρχουσας στεφανιαίας νόσου, υπάρχει ένας επιπλέον λόγος έρευνας για εναλλακτικές και πιο κοντινές στη φυσιολογία θέσεις βηματοδότησης.

**Συμπεράσματα.**

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η μόνιμη βηματοδότηση από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας συσχετίζεται με περιοχικές μεταβολές της αιμάτωσης του μυοκαρδίου και ότι ανεπάρκεια της μικροκυκλοφορίας αποτελεί τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό των ελλειμμάτων αιμάτωσης που παρατηρούνται στις ραδιοϊσοτοπικές μελέτες τόσο υπό άσκηση όσο και υπό διπυριδαμόλη. Η χαμηλή ειδικότητα της τελευταίας μεθόδου υποδηλώνει ότι είναι μικρής χρησιμότητας στον αποκλεισμό της ύπαρξης στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με μόνιμα βηματοδοτούμενη κοιλιακή διέγερση.

# Πίνακας 1.

Δεδομένα ασθενών, σπινθηρογραφικά ελλείμματα και στεφανιαία εφεδρεία στις 100 bpm των ασθενών με μόνιμο κοιλιακή βηματοδότηση.

| | Ηλ/Φύλο | Ex Tl-201 SPECT | Dip Tl-201 SPECT | DCA-CFR |
|---|---|---|---|---|
| 1. | 73/A | R-Inf, Ap, Infsep. | R-Inf,Ap. | 1.8 |
| 2. | 71/A | R- Inf, Ap. | R-Inf,Ap. | 2.5 |
| 3. | 64/Γ | R- Inf, F- Infsep. | F-Inf. | 2.2 |
| 4. | 70/A | F-Inf, Infsep. | F-Inf. | 3.3 |
| 5. | 68/A | R-Inf, Infsep. | R-Inf. | 3.2 |
| 6. | 61/Γ | R-Inf, Ap, Infsep. | R-Inf,Ap. | 2.5 |
| 7. | 57/A | R-Inf, Ap, Infsep. | R-Inf,Ap. | 2.7 |
| 8. | 55/Γ | Rr-Ant. | Neg. | 4.9 |
| 9. | 67/A | R-Ap. | Neg. | 4.0 |
| 10. | 64/A | Neg. | - | 2.5 |
| 11. | 51/Γ | Neg. | - | 4.9 |
| 12. | 67/A | Neg. | - | 4.0 |
| 13. | 65/A | Neg. | - | 2.7 |
| 14. | 71/A | Neg. | - | 4.4 |

A – άνδρας, Ant - πρόσθιο, Ap - κορυφαίο, Γ – γυναίκα, CFR – στεφανιαία εφεδρεία, DCA – επικρατούσα στεφανιαία αρτηρία, Dip - διπυριδαμόλη, Ex - άσκηση, F – σταθερό, Ηλ – ηλικία, HR – καρδιακή συχνότητα, Inf – κατώτερο, Infsep – κατωτεροδιαφραγματικό, Neg – αρνητικό, R - αναστρέψιμο, Rr- ανάστροφος επανακατανομή, Sep - διαφραγματικό.

## Πίνακας 2.

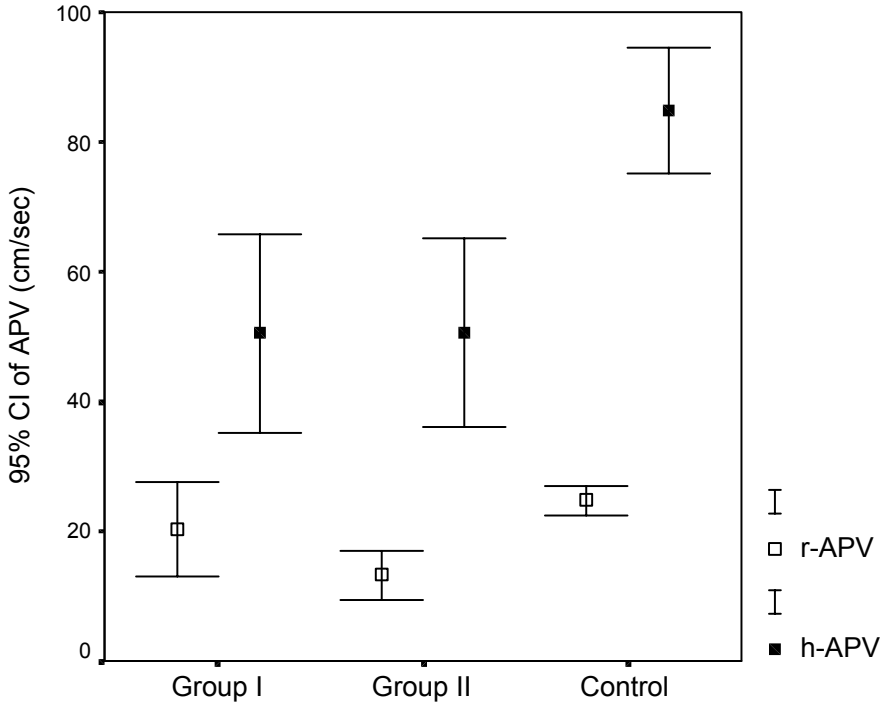
Μετρήσεις ταχύτητας ροής Doppler στον πρόσθιο κατιόντα και στην επικρατούσα στεφανιαία αρτηρία σε ασθενείς με μόνιμη κοιλιακή βηματοδότηση με (Ομάδα I) και χωρίς (Ομάδα II) ισοτοπικά ελλείμματα αιμάτωσης στη διπυριδαμόλη καθώς και στην ομάδα ελέγχου.

| | r-APV (cm/s) | | | h-APV (cm/s) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ομάδα I | Ομάδα II | Ομάδα ελέγχου | Ομάδα I | Ομάδα II | Ομάδα ελέγχου |
| LAD*† | 21.5 ± 4.8 | 15.9 ± 4.8 | 25.1 ± 5.2 | 55.2 ± 12.4 | 46.8 ± 13.0 | 71.7 ± 16.1 |
| DCA*† | 20.3 ± 7.8 | 13.2 ± 4.0 | 24.8 ± 2.9 | 50.5 ± 16.4 | 50.5 ± 15.8 | 84.8 ± 10.4 |

* Σημαντική επίδραση του φαρμάκου. † Σημαντική επίδραση της ομάδας στη βασική κατάσταση και στη μέγιστη υπεραιμία.

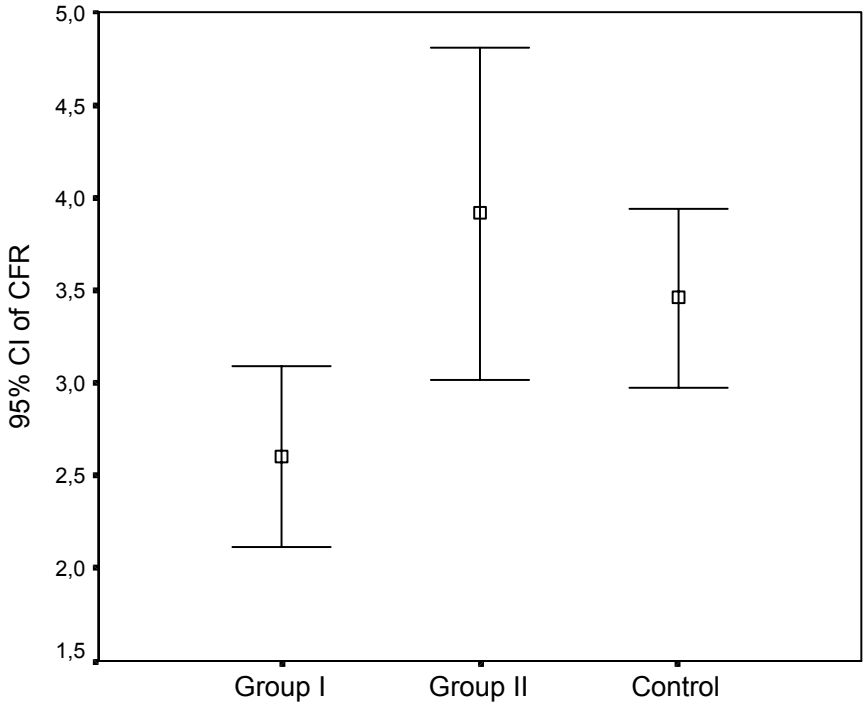
DCA = επικρατούσα στεφανιαία αρτηρία, h-APV = μέση στιγμιαία ταχύτητα ροής στη μέγιστη υπεραιμία, LAD = πρόσθιος κατιόντας, r-APV = μέση στιγμιαία ταχύτητα ροής στη βασική κατάσταση.

# Εικόνα 1.



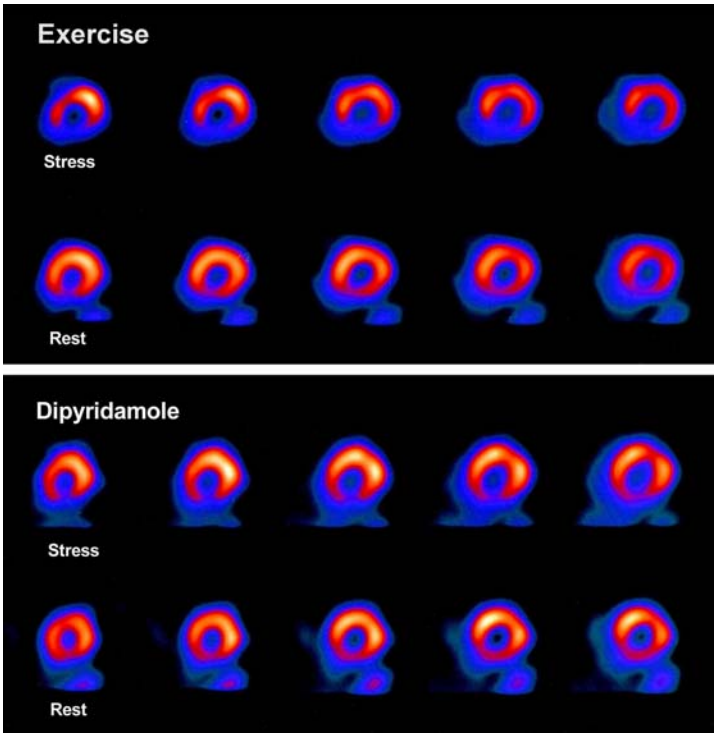

Μέσες τιμές και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) της μέσης στιγμιαίας ταχύτητας ροής στη βασική κατάσταση (r-APV) και στη μέγιστη υπεραιμία (h-APV) στην επικρατούσα στεφανιαία αρτηρία στους ασθενείς της ομάδας (Group) I και II (με και χωρίς ελλείμματα αιμάτωσης) καθώς και στη ομάδα ελέγχου (Control).

# Εικόνα 2.




Μέσες τιμές και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) της στεφανιαίας εφεδρείας στην επικρατούσα στεφανιαία αρτηρία στους ασθενείς της ομάδας (Group) I και II (με και χωρίς ελλείμματα αιμάτωσης) καθώς και στη ομάδα ελέγχου (Control).

# Εικόνα 3.




Απεικονίσεις άσκησης (exercise) και διπυριδαμόλης (dipyridamole) στο Θάλλιο-201 SPECT στην καταπόνηση (stress) και στην ηρεμία (rest) του πέμπτου ασθενή του πίνακα 1, που δείχνει ένα αναστρέψιμο κατώτερο και κατωτεροδιαφραγματικό έλλειμμα στην άσκηση και ένα αναστρέψιμο κατώτερο έλλειμμα με διάσωση του κατωτερο-διαφραγματικού τμήματος στην διπυριδαμόλη.

# ΕΒΔΟΜΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανίχνευση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας στην πλειονότητα των ασθενών της καθημερινής κλινικής πράξης γίνεται με την καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος 12 απαγωγών κατά την καταπόνηση του μυοκαρδίου.

Ο συνδυασμός της μεθόδου με ταυτόχρονη απεικόνιση του μυοκαρδίου μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοϊσοτόπων έχει βελτιώσει την ευαισθησία και την ειδικότητα της χρησιμοποιούμενης μεθόδου.

Σε ασθενείς όμως με διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής του ερεθίσματος το ηλεκτροκαρδιογράφημα κόπωσης γίνεται μη διαγνωστικό για την ανίχνευση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας και η ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση του μυοκαρδίου στερείται διαγνωστικής ακρίβειας αφού συχνά εμφανίζει διαταραχές της αιμάτωσης παρά την απουσία νόσου των μεγάλων επικαρδιακών στεφανιαίων αγγείων.

Στην παρούσα εργασία μελετήσαμε ασθενείς χωρίς αγγειογραφικά ανιχνεύσιμη στεφανιαία νόσο που εμφάνιζαν διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής. Συγκεκριμένα μελετήσαμε 13 ασθενείς με αποκλεισμό του αριστερού σκέλους του δεματίου του His και 14 με μόνιμα βηματοδοτούμενη κοιλιακή διέγερση. Έντεκα και 8 ασθενείς αντίστοιχα, χωρίς διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής και με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Όλοι οι ασθενείς με διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής υποβλήθηκαν σε ραδιοϊσοτοπική εκτίμηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου (θάλλιο-201 SPECT) κατά τη φυσική άσκηση αλλά και κατά την φαρμακευτική αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αγγείων με διπυριδαμόλη. Τόσο οι ασθενείς

με διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής όσο και οι ασθενείς των ομάδων ελέγχου υποβλήθηκαν σε επεμβατική μελέτη της στεφανιαίας κυκλοφορίας που έγινε με την καταγραφή της ταχύτητας ροής του αίματος με τη χρήση του ενδοστεφανιαίου Doppler.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης, οι ασθενείς με αποκλεισμό του αριστερού σκέλους του δεματίου του His εμφανίζουν ανεπάρκεια της πρώιμης διαστολικής ροής αίματος στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας καθώς επίσης και με μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας στην ίδια περιοχή σαν αποτέλεσμα διαταραχών της μικροκυκλοφορίας. Το αποτέλεσμα αυτών των διαταραχών της στεφανιαίας κυκλοφορίας είναι η εμφάνιση, στην περιοχή άρδευσης του προσθίου κατιόντα, ελλειμμάτων αιμάτωσης στο 50% ασθενών κατά την ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση του μυοκαρδίου υπό άσκηση και η απουσία τους κατά την απεικόνιση υπό αγγειοδιαστολή με διπυριδαμόλη[13].

Στους ασθενείς με μόνιμα βηματοδοτούμενη κοιλιακή διέγερση παρατηρήθηκε παρόμοια συχνότητα εμφάνισης ελλειμμάτων αιμάτωσης τόσο στις ραδιοϊσοτοπικές μελέτες υπό άσκηση όσο και στις μελέτες υπό φαρμακευτική αγγειοδιαστολή με διπυριδαμόλη αλλά στην περιοχή του κατωτέρου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας. Η παρατηρούμενη αυτή διαταραχή της αιμάτωσης αποδείχθηκε ότι συσχετίζεται με περιοχικές μεταβολές της στεφανιαίας ροής αίματος και μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας στην αντίστοιχη περιοχή σαν αποτέλεσμα λειτουργικών ή/και οργανικών αλλοιώσεων που προκαλεί η μόνιμα βηματοδοτούμενη κοιλιακή διέγερση[100] .

Έτσι λοιπόν φαίνεται ότι οι διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής του ερεθίσματος συσχετίζονται με διαταραχές της κυκλοφορίας με αποτέλεσμα την χαμηλή ειδικότητα των ραδιοϊσοτοπικών απεικονιστικών μεθόδων υπό άσκηση στον αποκλεισμό συνυπάρχουσας στεφανιαίας νόσου. Επίσης φαίνεται ότι αν και για τους ασθενείς με αποκλεισμό του αριστερού σκέλους του δεματίου του His, η ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου υπό φαρμακευτική αγγειοδιαστολή με διπυριδαμόλη αποτελεί ακριβή μέθοδο για τον αποκλεισμό συνυπάρχουσας μυοκαρδιακής ισχαιμίας δεν ισχύει το ίδιο για τους ασθενείς με μόνιμα βηματοδοτούμενη κοιλιακή διέγερση όπου η αγγειογραφική απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών παραμένει η καλύτερη διαγνωστική προσέγγιση.

# ΟΓΔΟΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Orzan F, Garcia E, Mathur VS, Hall RJ. Is the treadmill exercise test useful for evaluating coronary artery disease in patients with complete left bundle branch block. Am J Cardiol 1978; 42:36-40.
2. Tawarahara K, Kurata C, Taguchi T, Kobayashi A, Yamazaki N. Exercise testing and thallium-201 emission computed tomography in patients with intraventricular conduction disturbances. Am J Cardiol 1992; 69:97-102.
3. Jazmati B, Sadaniantz A, Emaus SP, Heller GV. Exercise thallium-201 imaging in complete left bundle branch block and the prevalence of septal perfusion defects. Am J Cardiol 1991; 67:46-9.
4. Lebtahi NE, Stauffer JC, Delaloye A. Left bundle branch block and coronary artery disease: Accuracy of dipyridamole thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with exercise anteroseptal perfusion defects. J Nucl Cardiol 1997; 4:266-73.
5. Vaduganathan P, Zuo-Xiang HE, Raghavan C, Mahmarian JJ, Verani MS. Detection of left anterior descending coronary artery stenosis in patients patients with left bundle branch block: exercise, adenosine or dobutamine imaging? J Am Coll Cardiol 1996; 28:543-50.
6. Lakkis N, Zuo-Xiang E, Verani M. Diagnosis of coronary artery disease by exercise thallium 201 tomography in patients with a right ventricular pacemaker. J Am Coll Cardiol 1997;29:1221-5.
7. Ono S, Nohara R, Kambara H, Okuda K, Kawai C. Regional myocardial perfusion and glucose metabolism in experimental left bundle branch block. Circulation 1992; 85:1125-31.

8. Hirzel HO, Senn M, Nuesch K, Buettner C, Pfeiffer A, Hess OM, Krayenbuehl HP. Thallium-201 scintigraphy in complete left bundle branch block. Am J Cardiol 1984; 53:764-9.

9. Olsson RA, Bunger R. Metabolic control of coronary blood flow. Prog Cardiovasc Dis 1987; 29:369-87.

10. Doucette JW, Corl PD, Payne HM, Flynn AE, Goto M, Nassi M, Segal J. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. Circulation 1994; 85:1899-1911.

11. Wilson RF, Laughlin DE, Ackell PH, Chilian WM, Holida MD, Hartley CJ, Armstrong ML, Marcus ML, White CW. Transluminal, subselective measurement of coronary artery blood flow velocity and vasodilator reserve in man. Circulation 1985; 72:82-92.

12. Joye JD, Schulman DS, Lasorda D, Farah T, Donohue BC, Reichek N. Intracoronary Doppler guide wire versus stress single-photon emission computed tomographic thallium-201 imaging in assessment of intermediate coronary stenoses. J Am Coll Cardiol 1994; 24:940-7.

13. Boerth RC, Covell JW, Pool PE, et al. Increased myocardial oxyzen consumption and contractile state associated with increased heart rate in dogs, Circ. Res. 1969;24:725.

14. Sparks HV, Bardenheuer H. Regulation of adenosine formation by the heart. Circ. Res. 1986;58:193.

15. Belardinelli L, Linden J, Berne RM. The cardiac effects of adenosine. Prog. Cardiovasc. Dis. 1989;32:73.

16. Ely SW, Matherne GP, Goleman SD, et al. Inhibition of adenosine metabolism increases myocardial interstitial adenosine concentrations and coronary flow. J. Moll. Cell. Cardiol. 1992;24:1321.
17. Martin SE, Lenhard SD, Schmarkey LS, et al. Adenosine regulates coronary blood flow during increased work and decreased supply. Am. J. Physiol. 1993;264:H1438.
18. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288:373.
19. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, et al. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacological and chemical properties identical of nitric oxide radical. Circ. Res. 1987;61:866.
20. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N. Engl. J. Med. 1986;315:1046.
21. Lefroy DC, Crake T, Uren NG, et al. Effect of inhibition of nitric oxide synthesis on epicardial coronary artery caliber and coronary blood flow in humans. Circulation 1993;88:43.
22. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, et al. Endothelial dysfunction of coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. Circulation 1991;84:1984.
23. Jonhnson PC. Autoregulation of blood flow. Circ. Res. 1986;59:483.

24. Harrison DG, Florentine MS, Brooks LA, et al. The effect of hypertension and left ventricular hypertrophy on the lower range of coronary autoregulation. Circulation 1988;77:1108.

25. Oien AH, Aukland K. A mathematical analysis of the myogenic hypothesis with special references to autoregulation of renal blood flow. Circ. Res. 1983;52:241.

26. Chilian WM, Marcus ML. Effects of coronary and extravascular pressure on intramyocardial and epicardial blood velocity. Am. J. Physiol. 1985;248:H170.

27. Austin Re, Smedira NG, Squiers TM, et al. Influence of cardiac contraction and coronary vasomotor tone on regional myocardial blood flow. Am. J. Physiol. 1994;266:H2542.

28. Hoffman JI, Spaan JA. Pressure-flow relations in coronary circulation. Physiol. Rev. 1990;70:331.

29. Young MA, Vatner SF. Regulation of large coronry arteries. Circ. Res. 1986;59:579.

30. Vatner SF. Alpha adrenergic tone in the coronary circulationof the conscious dogs. Fed. Proc. 1984;43:2867.

31. Cox DA, Hintze TH, Vatner SF. Effects of acetylcholine on large and small coronary arteries in conscious dogs. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1983;225:764.

32. Klabunde RE. Dipyridamole inhibition of adenosine metabolism in human body. Eur. J. Pharmacol. 1983 ;93 :21.

33. Kramer WG, Romagnoli A. Papaverine disposition in cardiac surgery patients and the effect of cardiopulmonary bypass. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1984 ;27:127.

34. Wilson RF, Wyche R, Christensen B, et al. Effect of adenosine on human coronary arterial circulation. Circulation 1990;82:1595.

35. Marcus MI, Schelbert HR, Skorton DJ, et al. Cardiac imaging. Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1991.

36. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. J. Am. Coll. Cardiol. 1990;15:459.

37. Ganz W, Tamura K, Marcus HS, et al. Measurement of coronary sinus blood flow by continuous thermodilution in man. Circulation 1971;44:181.

38. Hartley CJ, Cole JS. An ultrasonic pulsed Doppler system for measuring blood flow in small vessels. J. Appl. Physiol. 1974;37:626.

39. Kern MJ, Courtois M, Ludbrook P. A simplified method to measure coronary blood flow velocity in patients: validation and application of a new Judkins style Doppler tipped angiographic catheter. Am. Heart J. 1990;120:1002.

40. Suyhir K, Hargrave V, Johnson E, et al. Measurement of volumetric coronary blood flow with a Doppler catheter : Validation in an animal model. Am. Heart J. 1992;124:870.

41. Labovitz A, Anthonis D, Cravens T, et al. Validation of volumetric flow measurements by means of a Doppler-tipped coronary angioplasty guide wire. Am. Heart J. 1993;126:1456.

42. Markou C, Ku D. Accuracy of velocity and shear rate measurements using pulsed Doppler ultrasound: A comparison of signal analysis technique. Ultrasound Med. Biol. 1991;17:803.

43. Yamagishi M, Hotta D, Tamai J, et al. Validity of catheter-tip Doppler technique in assessment of coronary flow velocity and application of spectrum analysis method. Am. J. Cardiol. 1991;67:758.

44. Sibley D, Millar H, Hartley C, et al. Subselective measurement of coronary blood flow velocity using a steerable Doppler catheter. J. Am. Coll. Cardiol. 1986;8:1332.

45. Tadaoka S, Kagiyama M, Hiramatsu O. Accuracy of 20 MHz Doppler catheter coronary artery velocimetry for measurement of coronary blood flow velocity. Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1990;19:205.

46. Beanlands RB, Muzik O, Melon P, et al. Nonivasive quantification of regional myocardial flow reserve in patients with coronary atherosclerosis using nitrogen-13 ammonia positron emission tomography: determination of extent of altered vascular reactivity. J. Am.

47. Cannon R, Schenke W, Maron B et al. Differences in coronary flow and myocardial metabolism at rest and during pacing between patients with obstructive and patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol. 1987;10:53.

48. Rossen J, Winniford M. Effect of increases in heart rate and arterial pressure on coronary flow reserve in humans. J. Am. Coll. Cardiol. 1993;21:343.

49. Baumgart D, Ge J, Jeremias A, et al. Increased coronary baseline flow byt decreased coronary floe reserve due to calcium channel blockers in

symptomatic patients with normal coronary arteries. Circulation 1996;94:63.

50. Hutchins GD, Schwaiger M, Rosenspire KC, et al. Nonivasive quantification of regional blood flow in the human heart using N-13-ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging. J. Am. Coll. Cardiol. 1990;15:1032.

51. McGinn A, Wilson RF, Olivari M, et al. Coronary vasodilator reserve after human orthotopic cardiac transplantation. Circulation 1988;78:1200.

52. Erbel R, Ge J, Kearney P, et al. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris. Eur. Heart J. 1996;17:880.

53. Moses JW, Undemir C, Glein GW, et al. Physiologic correletion of intravascular ultrasound coronary lumen parameters in patients with coronary artery disease. Circulaion 1995;92:546.

54. Perchet H, Dupouy P, Duval-Moulin A, et al. Improvement of subendocardial myocardial perfusion after PTCA : A myocardial contrast echocardiography study with correlation between myocardial contrast reserve and Doppler coronary reserve, Circulation 1995;91:1419.

55. Mullins P, Chauhan A, Cary N, et al. Impairment of coronary flow reserve in orthotopic cardiac transplant recipients with minor coronary occlusive disease. Br Heart J. 1992;68:266.

56. Glagov S, Weisenberg E, Zarins SK, et al. Compensatory enlargement og human atheroslerotic coronary arteries. N. Engl. J. Med. 1987;316:1371.

57. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD et al. Atherosclerosis in angiographically normal coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlation. J. Am. Coll. Cardiol. 1995;25:1479.

58. Kern MJ, Bach RG, Mechem C, et al. Variations in normal coronary vasodilator reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol. 1996;28:1154.

59. Senneff M, Geltman E, Bergman S, et al. Nonivasive delination of the effects of moderate aging on myocardial perfusion. J. Nucl. Med. 1991;32:2037.

60. McGinn A, White C, Wilson RF et al. Interstudy variability of coronary flow reserve: influence of heart rate, arterial pressure and ventricular preload. Circulation 1990;81:1319.

61. Tron C, Donohue T, Kern MJ, et al. Normal coronary flow velocity patterns: considerations of artifacts, arrhythmias and anomalies. Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1995;34:337.

62. Dayaniki F, Grambow D, Muzik O, et al. Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. Circulation 1994;90:808.

63. Yeung A, Hodgson J, Winniford M, et al. Assessment of coronary vascular reactivity after cholesterol lowering. Circulation 1996;94:402.

64. Memmola C, Iliceto S, Napoli v, et al. Coronary flow dynamics and reserve assessed by transesophageal echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Am. J. Cardiol. 1994;74:1147.

65. Strauer B. Left ventricular hypertrophy, myocardial blood flow and coronary flow reserve. Cardiology 1992;81:274.

66. Dellsperger K, Marcus ML. Effects of left ventricular hypertrophy on the coronary circulation. Am. J. Cardiol. 1990;65:1504.

67. Marcus ML, Doty D, Hiratzka L, et al. Decresead coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. N. Engl. J. Med. 1982;307:1362.

68. Cannon R, Watson R, Rosing D, et al. Angina caused by reduced reserve of the small coronary arteries. J. Am. Coll. Cardiol. 1983;1:1359.

69. Opherk D, Zebe H, Weihe E, et al. Reduced coronary vasodilator capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary angiograms. Circulation 1981;68:817.

70. Cannon R, Quyyumi A, Schenke W. Abnormal cardiac sensitivity in patients with chest pain and normal coronary arteries. J. Am. Coll. Cardiol. 1990;16:1359.

71. Poole-Wilson PA, Crake T. The enigma of syndrome X. Int. J. Microcirc. Clin. Exp. 1989;8:423.

72. Chauhan A, Mullins P, Petch M, et al. Is coronary flow reserve in response to papaverine really normal in syndrome X? Circulation 1994;89:1998.

73. Cannon R, Epstein S. Microvascular angina as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. Am. J. Cardiol. 1988;61:1338.

74. Epstein S, Cannon R, Bonow R. Exercise testing in patients with microvascular angina. Circulation 1991;83:73,

75. Bolli R, Triana J, Jeroudi M. Prolonged impairment of coronary vasodilation after reversible ischemia: evidence of microvascular stunning. Circ. Res. 1990;67:332.

76. Vogel RA. Assesing stenosis significance by coronary arteriography : are the best variables good enough? J. Am. Coll. Cardiol. 1988;12:692.

77. Fedele FA, Sharaf B, Most AF, et al. Details of coronary stenosis morphology influences its hemodynamic severity and distal flow reserve. Circulation 1989;80:636.

78. Miller DD, Donohue TJ, Younis LT, et al. Correlation of pharmacologic 99mTc-sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenosis. Circulation 1994;89:2150.

79. Deychak YA, Segal J, Reiner JS,et al. Doppler guide wire flow velocity indexes measured distal to coronary stenosis associated with reversible thallium perfusion defects. Am. Heart J. 1995;129:219.

80. Heller LI, Cates C, Popma J, et al. Intracoronary Doppler assesment of moderate coronary artery disease: comparison with Tl-201 imaging and coronary angiography. Circulation 1997;96:484.

81. Donohue TJ, Miller DD, Bach RG, et al. Correlation of poststenotic hyperemic coronary flow velocity and pressure with abnormal stress myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. Am. J. Cardiol. 1997;77:948.

82. Schulman DS, Lasorda D, Farah T, et al. Correlations between coronary flow reserve measured with a Doppler guide wire and treadmill exercise testing. Am. Heart J. 1997;134:99.

83. Froelicher VF. Exercise and the heart. Clinical concepts. 2nd ed. Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc., 1987.

84. Ellestad MH. Stress testing. Principles and practice. 3rd ed. Philadelphia, FA Davis, 1986.

85. Hays JT, Mahmarian JJ, Cochran AJ, et al. Dobutamine thallium 201 tomography for evaluating patients with suspected coronary artery disease unable to undergo exercise or vasodilator pharmacologic stress testing. J. Am. Coll. Cardiol. 1993;21:1583.

86. Picano E, Mathias W, Pingitore A, et al. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: A prospective multicenter study. Lancet 1994;344:1190.

87. Gould KL. Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. Physiologic basis and experimental validation. Am. J. Cardiol. 1978;41:267.

88. Ranhosky A, Rawson J. The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. Circulation 1990;81:1205.

89. Lette J, Tatum JL, Fraser S, et al. Safety of dipyridamole testing in 73.806 patients: The multicenter dipyridamole safety study. J. Nucl. Cardiol. 1995;2:3.

90. Verani MS, Mahmarian JJ, HixsonJB, et al. Diagnosis of coronary artery disease by controlled coronary vasodilation with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise. Circulation 1990;82:80.

91. Nguyen T, Heo J, Ogilby J, et al. Single photon computed emmission tomography with thallium 201 during adenosine induced coronary hyperemia: Correlation with coronary arteriography, exercise thallium imaging and two dimensional echocardiography. J. Am. Coll. Cardiol. 1990:16:1375.

92. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D et al. Exercise induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. Circulation 1989;80:87.

93. Detrano R, Gianrossi R, Mulvihill D, et al. Exercise induced ST segment depression in the diagnosis of multivessel coronary artery disease: A meta analysis. J. Am. Coll. Cardiol. 1989;14:1501.

94. Maddahi J, van Train K, Prigent F, et al. Quantitative single photon emission computed thallium 201 tomography for detection and localization of coronary artery disease : Optimazation and prospective validation of a new technique. J. Am. Coll. Cardiol. 1989;14:1689.

95. Tamaki N, Yonekura Y, Mukai T, et al. Stress thallium-201 transaxial emission computed tomography : Quantitative versus qualitative analysis for evaluation of coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol. 1984;4:1213.

96. Fintel DJ, Links JM, Brinker JA, et al. Improved diagnostic performance of exercise thallium-201 single photon emission computed tomography over planar imaging in the diagnosis of coronary artery disease: A

receiver operating characteristic analysis. J. Am. Coll. Cardiol. 1989;13:600.

97. Mahmarian JJ, Boyce TM, Goldberg RK, et al. Quantitative exercise thallium-201 single photon emission computed tomography for the enhanced diagnosis of ischemic heart disease. J. Am. Coll. Cardiol. 1990;15:318.

98. Picano E, Parodi O, LattanziF, et al. Assessment of anatomic and physiological severity of single vessel coronary artery lesions by dipyridamole echocardiography. Circulatio 1994;89:753.

99. Segar DS, Brown SE, Sawada SG, et al. Dobutamine stress echocardiography: Correlation with coronary lesion severity as determined by quantitative angiography. J. Am. Coll. Cardiol. 1992;19:1197.

100. Marcovitz PA, Armstrong WF. Accuracy of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease. Am. J. Cardiol. 1992;69:1269.

101. Durrer D., VanDam R,T., Freud G,E., et al. Total excitation of the isolated human heart. Circulation 1970;41:899.

102. Flowers N.C. Left bundle branch block. A continuously evolving concept. J. Am. Coll. Cardiol. 1987;9:684.

103. Prinzen FW, Augustijn CH, Allessie MA, et al. The time sequence of electrical and mechanical activation during spontaneous beating and ectopic stimulation, Eur. Heart J. 1992;13:535-43.

104. Schneider JF, Thomas HE Jr, Sorlie P, Kreger BE, McNamara PM, Kannel WB. Comparative features of newly acquired left and right bundle

branch block in the general population: the Framingham study. Am J Cardiol 1981; 47:931-40.

105. Rothbart RM, Beller GA, Watson DD, Nygaard TW, Gibson RS. Diagnostic accuracy and prognostic significance of quantitative thallium-201 scintigraphy in patients with left bundle branch block. Am J Nonivasive Cardiol 1987; 1:197-205.

106. De Puey EG, Guertler-Krawezynska E, Rolbins WL. Thallium-201 SPECT in coronary artery disease patients with left bundle branch block. J Nucl Med 1988; 29:1479-85.

107. Braat SH, Brugada P, Bar FW, Gorgels AP, Wellens HJ. Thallium-201 exercise scintigraphy and left bundle branch block. Am J Cardiol 1985; 55:224-6.

108. Rowe DW, De Puey EG, Sonnemaker RE, Hall RJ, Burdine JA. Left ventricular performance during exercise in patients with left bundle branch block: Evaluation by gated radionuclide ventriculography. Am Heart J 1983; 105:66-71.

109. Burns RJ, Galligan L, Wright LM, Lawand S, Burke RJ, Gladstone PJ. Improved specificity of myocardial thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with left bundle branch block by dipyridamole. Am J Cardiol 1991; 68:504-8.

110. Rockett JF, Wood WC, Moinuddin M, Loveless V, Parrish B. Intravenous dipyridamole thallium-201 SPECT imaging in patients with left bundle branch block. Clin Nucl Med 1990; 15:401-7.

111. Jukema JW, Van der Wall EE, Van der Vis-Melsen MJ, Kruyswijk HH, Bruschke AV. Dipyridamole thallium-201 scintigraphy for improved

detection of stenosis in patients with left bundle branch block. Eur Heart J 1993; 14:53-6.

112. O'Keefe JH Jr, Bateman TM, Barnhart CS. Adenosine thallium-201 is superior to exercise thallium-201 for detecting coronary artery disease in patients with left bundle branch block. J Am Coll Cardiol 1993; 21:1332-8.
113. Hirzel HO, Senn M, Nuesch K, et al. Thallium-201 scintigraphy in complete left bundle branch block. Am J Cardiol 1984; 53:764-9.
114. Garcia EV, DePuey G, Sonnemaker RE, et al. Quantification of the reversibility of stress-induced thallium-201 myocardial perfusion defects: a multicenter trial using bull's-eye polar maps and standard normal limits. J Nucl Med 1990; 31:1761-5.
115. Porter WT. The influence of the heart beat on the flow of blood through the walls of the heart. Am J Physiol 1898;1:145-63.
116. Wigger CL. The interplay of coronary vascular resistance and myocardial compression in regulating coronary flow. Circ Res 1954; 2:271-8.
117. Carew TE, Covell JW. Effect of intramyocardial pressure on the phasic flow in the intraventricular septal artery. Cardiovasc Res 1976; 10:56-64.
118. Masuyama T, Uematsu M, Doi Y, et al. Abnormal coronary flow dynamics at rest and during tachycardia associated with impaired left ventricular relaxation in humans: Implication for tachycardia-induced myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol 1994; 24:1625-32.
119. Sadaniantz A, Saint Laurent L. Left ventricular Doppler diastolic filling patterns in patients with isolated left bundle branch block. Am J Cardiol 1998; 81:643-5.

120. Sugiyama M, Hiraoka k, Okhawa S. A clinico-pathological study on 25 cases of complete left bundle branch block. Jpn Heart J 1979;20:163-76.
121. Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG. Differing effects of right ventricular pacing and left bundle branch block on left ventricular function. Br Heart J 1993; 69:166-73.
122. Sugihara H, Tamaki N, Nozawa M, et al. Septal perfusion and wall thickening in patients with left bundle branch block assessed by technetium-99m-Sestamibi gated tomography. J Nucl Med 1997; 38:545-7.
123. Bernstein AD, Parsonnet V. Survey of cardiac pacing and defibrillation in the United states in 1993. Am J Cardiol 1996; 78:187-96.
124. Tse HF, Lau CP. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. J Am Coll Cardiol 1997; 29:744-9.
125. Vassallo JA, Cassidy DM, Marchlinski FE et al. Endocardial activation of left bundle branch block. Circulation 1984; 69:914-23.
126. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, McVeigh ER. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. J Am Coll Cardiol 1999; 33:1735-42.
127. Vassallo JA, Cassidy DM, Miller JM, Buxton AE, Marchlinski FE, Josephson ME. Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing: effect of underlying heart disease. J Am Coll Cardiol 1986; 7:1228-33.
128. Skalidis EI, Kochiadakis GE, Koukouraki SI, Parthenakis FI, Karkavitsas NS, Vardas PE. Phasic coronary flow pattern and flow reserve in

patients with left bundle branch block and normal coronary arteries. J Am Coll Cardiol 1999; 33:1338-46.

129. Delhaas T, Arts T, Prinzen FW et al. Regional fibre stress-fibre strain area as an estimate of regional blood flow and oxygen demand in the canine heart. J Physiol (Lond) 1994; 477:481-96.

130. Adomian GE, Beazell J. Myofibrillar disarray produced in normal hearts by chronic electrical pacing. Am Heart J 1986; 112:79-83.

131. Karpawich PP, Justice CD, Cavitt DL, Chang CH. Developmental sequelae of fixed-rate ventricular pacing in the immature canine heart: An electrophysiologic, hemodynamic and histopathologic evaluation. Am Heart J 1990; 119:1077-1083.

132. Lee MA, Dae MW, Langberg JJ et al. Effects of long-term right apical pacing on left ventricular perfusion, innervetion, function and histology. J Am Coll Cardiol 1994; 24:225-32.

133. Prinzen FW, Cheriex EC, Delhaas T et al. Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electric activation: a study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block. *Am Heart J* 1995; 130:1045-53.

134. Van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T et al. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 1998; 98:588-95.

135. Amitzur G, Manor D, Pressman A et al. Modulation of the arterial coronary blood flow by asynchronous activation with ventricular pacing. PACE 1995; 18:697-710.

136. Yoshida H, Shirotami M, Mochizuki M, Sakata K. Assessment of myocardial fatty acid metabolism in atrioventricular synchronous pacing: analysis of iodine 123-labeled beta-methyl iodophenyl pentadecanoic acid SPECT. J Nucl Cardiol 1999; 6:33-40.

137. Kolettis TM, Kremastinos DT, Kyriakides ZS, Tsirakos A, Toutouzas PK. Effects of atrial, ventricular and atrioventricular sequential pacing on coronary flow reserve. PACE 1995; 18:1628-35.

138. Takeuchi M, Nohtomi Y, Kuroiwa A. Effect of ventricular pacing on coronary blood flow in patients with normal coronary arteries. PACE 1997; 20:2463-9.