

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ: ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ  
ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΣΤΟΥΣ  
DOPPLER ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΜΙΤΡΟΕΙΔΙΚΗΣ ΡΟΗΣ,  
ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΚΑΤΑΠΟΝΗΣΗΣ  
ΜΕ ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

**ΚΩΝ/ΝΟΥ-ΑΓΓΕΛΟΥ ΣΠ. ΚΑΡΥΔΗ  
ΙΑΤΡΟΥ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΥ**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2001**

Στους σεβαστούς γονείς, δασκάλους και καθηγητές μου.

**Αγγελική και Σπύρο**

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΗΡΙΟ

Ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερώς τον διευθυντή της κλινικής καθηγητή κύριο Παναγιώτη Ε. Βάρδα για την δυνατότητα που μου έδωσε να εκπονίσω αυτή τη διατριβή, καθώς και για τη πολύτιμη και συνεχή παρουσία του σε κάθε φάση της μελέτης.

Η Διατριβή αυτή πραγματοποιήθηκε στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Κρήτης, σε συνεργασία με την Καρδιολογική Κλινική του Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος «Σωτηρία».

Αν και είχα την πλήρη ευθύνη για τον σχεδιασμό του πρωτοκόλλου, την μελέτη των ασθενών, την ανάλυση των ευρημάτων και την εγγραφή της διατριβής θα πρέπει να τονίσω την σημαντική βοήθεια της καρδιολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης.

Τον συνάδελφο κύριο Φραγκίσκο Παρθενάκη, ευχαριστώ για την πολύτιμη βοήθειά του στις εργαστηριακές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν και στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών.

Επίσης ευχαριστώ τα μέλη τα τριμελούς Επιτροπής κυρίους:

**Βάρδα Παναγιώτη Καθηγητή.**

**Κατσαμούρη Αστέριο Καθηγητή.**

**Παρθενάκη Φραγκίσκο Επίκ. Καθηγητή.**

Καθώς επίσης και τα μέλη της επταμελούς Επιτροπής κυρίους:

**Βάρδα Παναγιώτη Καθηγητή**

**Γεωργούλια Βασίλη Καθηγητή**

**Ηλιόπουλο Γεώργιο Καθηγητή**

**Κατσαμούρη Αστέριο Καθηγητή**

**Μπούρο Δημοσθένη Καθηγητή**

**Παρθενάκη Φραγκίσκο Επ. Καθηγητή**

**Μανιό Εμμανουήλ Επιμελητή**

Τέλος ευχαριστώ τους ασθενείς που συνειδητά και με προθυμία συνέβαλαν στο έργο μου.

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

<b>ΕΠΙΘΕΤΟ</b>	ΚΑΡΥΔΗΣ
<b>ΟΝΟΜΑ</b>	ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ – ΑΓΓΕΛΟΣ
<b>ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ</b>	ΣΠΥΡΟΣ
<b>ΟΝΟΜΑ ΜΗΤΡΟΣ</b>	ANNA
<b>Δ/ΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ</b>	ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΤΟΥ ΜΕΓΑΛΟΥ 17 Ν. ΣΜΥΡΝΗ Τ.Τ.17122, ΤΗΛ. 9322694
<b>ΟΙΚ. ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ</b>	ΕΓΓΑΜΟΣ / πατέρας ενός τέκνου
<b>ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ</b>	ΙΑΤΡΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ
<b>ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ</b>	ΚΑΛΑΜΙΤΣΙ ΛΕΥΚΑΔΑΣ
<b>ΗΜΕΡΟΜ. ΓΕΝΝΗΣ.</b>	3-10-1945
<b>ΜΟΡΦΩΣΗ</b>	ΠΤΥΧΙΟΥΧΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝ/ΜΙΟΥ ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ ΑΠΟ ΜΑΡΤΙΟ ΤΟΥ 1971 ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΟ 1978
<b>ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ</b>	ΑΓΓΛΙΚΑ Καλά, ΓΑΛΛΙΚΑ Μέτρια

### **ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ:**

Από 30-4-71 μέχρι 24-4-73 υπηρέτησα τη στρατιωτική θητεία μου σαν "οπλίτης ιατρός".

Από 22- 5- 73 μέχρι 21-5-74 υπηρέτησα σαν αγροτικός ιατρός.

Από 23-11-74 μέχρι 24-9-77 εκπαιδευτήκα στην Παθολογία για την Καρδιολογία στην Α΄ Παθολογική Κλινική και Καρδιολογικό Κέντρο του Γενικού Νοσοκομείου Αθήνας

Από 24-9-77 μέχρι 24-9-78 στην Καρδιολογία στο Νοσοκομείο του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού.

Το Νοέμβρη του 1978 πήρα την ειδικότητα της Καρδιολογίας.

Εργάστηκα στο Γενικό Νοσοκομείο της Αθήνας από τις 27-1-79 μέχρι τις 20-12-82 σαν ειδικευμένος βοηθός, και από τις 20-12-82 μέχρι 20-1-86 σαν Επιμελητής εκπαιδεύτηκα στα αντικείμενα:

α) της Μονάδας Εμφραγματιών το 1979 και 1980

β) στην αναίμακτη διαγνωστική (Ηχοκαρδιογραφία, δοκιμασία κόπωσης και ανυσματοκαρδιογραφία) το 1981-1982 στα εξωτερικά ιατρεία και κλινικές

γ) και από το 1982 σαν Επιμελητής περιοδικά ανά 6μηνο στο Ηχοκαρδιογραφικό εργαστήριο στη Μονάδα Εντατικής παρακολούθησης των Εμφραγματιών και στο υπόλοιπο τμήμα της Κλινικής.

Ιδιαίτερα για το Εργαστήριο της Ηχοκαρδιογραφίας υπήρξα ο κύριος οργανωτής του και εργάστηκα 4 χρόνια εκπαιδεύοντας ικανό αριθμό γιατρών στην Ηχοκαρδιογραφία.

Από τις 20-1-1986 εργάστηκα σαν Επιμελητής Α΄ στο Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος "Η ΣΩΤΗΡΙΑ" στο Καρδιολογικό Τμήμα.

Συνέβαλα στη δημιουργία και ανάπτυξη σύγχρονων εργαστηρίων (Ηχοκαρδιογραφικό, δοκιμασιών κόπωσης, HOLTER, βηματοδότησης) και Μονάδα Εμφραγματιών στα οποία και ήμουν υπεύθυνος για την καλή λειτουργία τους, ενώ συνεχίζεται η προσπάθεια δημιουργίας και αιμοδυναμικού τμήματος. Υπήρξα σύμβουλος καρδιολόγος στα υπόλοιπα τμήματα του Νοσοκομείου και ειδικότερα στη Μονάδα Αναπνευστικής Ανεπάρκειας.

Παράλληλα, στο διάστημα της υπηρεσίας μου στο Νοσοκομείο συνέχισα τη μετεκπαίδευσή μου στην Ηχοκαρδιογραφία–Dopple στο Ναυτικό Νοσοκομείο, στον κ. Χ. Βενέτη, στο Νοσοκομείο HAMMERSMITH του Λονδίνου για 6 μήνες, και επί ένα χρόνο στο Γενικό Νοσοκομείο της Αθήνας για βηματοδοτήσεις, ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο και στεφανιογραφίες.

Από το Μάιο του 1989 είμαι Διευθυντής του Καρδιολογικού Τμήματος του Π.Γ.Ν.Ν.Θ.Α. "Η ΣΩΤΗΡΙΑ".

Ήμουν για 2 χρόνια Αντιπρόεδρος (1990-1992) και 2 χρόνια Πρόεδρος (1993-1994) της Ομάδας Εργασίας της Ηχοκαρδιογραφίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας.

Έχω λάβει μέρος σε πάνω από 80 συνέδρια, Meetings, σεμινάρια κλπ τόσο στην Ελλάδα όσο και στο εξωτερικό (στα περισσότερα συμμετοχή με ανακοινώσεις ή posters), και σε 20 στρογγυλά τραπέζια. Μέλος της επιστημονικής επιτροπής της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (1995-1999).

Έχω δημοσιεύσει 50 περίπου εργασίες σε ελληνικά και διεθνή περιοδικά, ενεργό συμμετοχή σε ελληνικές και διεθνείς μελέτες, όπως ISIS 3, ISIS 4, EPIP-FR, ELSA, H.O.T. CORE, PERSUIT, FRAXIS, OASIS II κ.ά. και πάνω από 100 ανακοινώσεις ελληνικά και διεθνή συνέδρια.

Από το υλικό της διατριβής έχουν δημοσιευθεί 2 εργασίες σε διεθνές περιοδικό που περιλαμβάνεται στο MEDICUS INDEX.

.Left Ventricular diastolic filling during dipyridamole – Induced ischemia. An echo-Doppler study. (Coronary Artery Disease 1997, 8:449-454).

.Assessment of left ventricular ejection dynamics in patients with coronary artery disease during dipyridamole – stress Doppler echocardiography. (Coronary Artery Disease 1999, 10:471-477).

Και μια εργασία έχει ανακοινωθεί στο 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, στην Θεσσαλονίκη, 23-25 Οκτωβρίου 1997. Περίληψη της δε δημοσιεύτηκε στον τόμο 38, συμπλήρωμα Β/1997 της Ελληνικής Καρδιολογικής Επιθεώρησης με θέμα: Η επίδραση της ισχαιμίας στους διαστολικούς δείκτες της αριστερής κοιλίας, κατά την ηχοκαρδιογραφία κόπωσης με διπυριδαμόλη.

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

ΣΕΛΙΔΑ

**A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ** 9

B. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ**

Μελέτη της στεφανιαίας κυκλοφορίας 11

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ**

Φυσιολογία της στεφανιαίας κυκλοφορία -Στεφανιαία εφεδρεία 13

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ**

Παθοφυσιολογία της στεφανιαίας κυκλοφορίας 23

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ**

Φυσιολογική λειτουργικότητα του μυοκαρδίου 30

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ**

Επίδραση της οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου  
στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας 32

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ**

Επιπτώσεις της χρόνιας ισχαιμίας στη δομή  
και λειτουργικότητα του μυοκαρδίου 40

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ**

Διαγνωστική προσπέλαση της ισχαιμικής καρδιακής νόσου  
Δοκιμασίες πρόκλησης ισχαιμίας του μυοκαρδίου 44

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΟΓΔΟΟ**

Μέθοδοι ανίχνευσης της ισχαιμίας του μυοκαρδίου 52

Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΝΑΤΟ**

Η επίδραση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου στους Doppler δείκτες της διαμετροειδικής ροής, στη διάρκεια ηχοκαρδιογραφικής δοκιμασίας καταπόνησης με διπυριδαμόλη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο 94

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ**

Οι μεταβολές των παραμέτρων της αορτικής ροής στη διάρκεια φαρμακευτικής δοκιμασίας με διπυριδαμόλη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Μια ηχοκαρδιογραφική-Doppler μελέτη 110

Δ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 131

Ε. SUMMARY AND CONCLUSIONS 135

ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 139



## **A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η στεφανιαία νόσος είναι μια παλαιά οντότητα. Η πρώτη περιγραφή της στηθάγχης προσπάθειας γίνεται από τον Willian Heberden (1710-1801) αν και ο Isodore de Sevilia (1560-1636) είχε περιγράψει τον προκάρδιο πόνο πολλά χρόνια ενωρίτερα.

Κατά την διάρκεια του πρώτου ημίσεως αυτού του αιώνα υπήρξε μια δραματική αύξηση των θανάτων από στεφανιαία νόσο ιδιαίτερα στις αναπτυγμένες χώρες με μεγάλη απόκλιση μεταξύ των χωρών Ιαπωνία (30/100.000) και Τσεχοσλαβακίας (370/100.000 κατοίκους).

Έκτοτε παρατηρείται μια προοδευτική μείωση του αριθμού των θανάτων λόγω τόσο της πρωτογενούς όσο και της δευτερογενούς πρόληψης (ρύθμιση αρτηριακής πίεσης, υπερλιπιδαιμίας, αποφυγή καπνίσματος, παχυσαρκίας και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας) καθώς και του σύγχρονου τρόπου θεραπευτικής αντιμετώπισης (μονάδες εμφραγμάτων, χρήση φαρμάκων και επαναιμάτωση με αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη).

Παρά τις προόδους όμως που αφορούν τη πρόληψη και τη θεραπεία, η στεφανιαία νόσος παραμένει η κύρια αιτία θνητότητας στον δυτικό κόσμο τα τελευταία χρόνια.

Όλες οι μεγάλες ερευνητικές μελέτες (EDIC 1995, Tocaró T et al 1982, ECSSG 1982, CASS 1983, Brown K.A) έχουν δείξει ότι η επιβίωση των στεφανιαίων ασθενών βρίσκεται σε συνάρτηση με:

- α) Την έκταση της στεφανιαίας νόσου.
- β) Την έκταση της τμηματικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.
- γ) Τον βαθμό έκπτωσης της λειτουργικότητας της και
- δ) Την ύπαρξη ή μη βιώσιμου μυοκαρδίου και της έκτασης αυτού.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι ο σημαντικότερος παράγοντας για την πρόγνωση των στεφανιαίων ασθενών είναι η λειτουργική κατάσταση της

αριστερής κοιλίας και σε δεύτερη θέση έρχεται η κατάσταση των στεφανιαίων αρτηριών.

Παρόλο που οι περισσότεροι κλινικοί χρησιμοποιούν το συνολικό κλάσμα εξώθησης ως το κύριο μέσο εκτίμησης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, πρέπει να τονισθεί ότι η στεφανιαία νόσος προσβάλλει τμηματικά το μυοκάρδιο και η κατά τμήματα εκτίμηση του αποτελεί μια πολύ ακριβέστερη προσέγγιση στην αξιολόγηση της λειτουργικότητας του.

Σήμερα διαθέτουμε ικανά θεραπευτικά μέσα που μπορούν να επηρεάσουν την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, όπως διάνοιξη της αποφραγμένης αρτηρίας, με επιδιωκόμενο αποτέλεσμα τη βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και θεραπευτικές επιλογές που στοχεύουν στην αποτροπή της επέκτασης του εμφράγματος.

Η διάθεση των θεραπευτικών αυτών επιλογών καθιστά περισσότερο από ποτέ αναγκαία τη στενή παρακολούθηση των αποτελεσμάτων τους μέσω της εκτίμησης των προκαλούμενων μεταβολών της απόδοσης της αριστερής κοιλίας, με τις σύγχρονες διαθέσιμες διαγνωστικές μεθόδους.

Καθίσταται λοιπόν σαφές πόσο απαραίτητη είναι η πρώιμη διάγνωση και αντιμετώπιση της ισχαιμικής καρδιακής νόσου προτού εκδηλώσει τις δυσμενείς επιπτώσεις της στη δομή και λειτουργία του μυοκαρδίου. Κρίσιμα σημεία είναι αφ' ενός η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μεταβολών που προκαλεί η ισχαιμία στο μυοκάρδιο και αφ' ετέρου η σωστή χρήση των μεθόδων που μας παρέχει η τεχνολογία για την πρώιμη ανίχνευση και αντιμετώπισή της.

## **B. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ**

#### **ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Το μυοκάρδιο λαμβάνει οξυγονωμένο αίμα από τις 2 στεφανιαίες αρτηρίες.

Το 85% της ολικής στεφανιαίας παροχής προσφέρεται από την αριστερή στεφανιαία αρτηρία, 50% από την περισπώμενη αρτηρία και 50% από τον πρόσθιο κατιόντα, το 25% του οποίου αρδεύει το μεσοκοιλιακό διάφραγμα (Gregg D.E, 1963).

Το οπίσθιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας κατά 50% αιματώνεται από τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία, κατά 20% από την περισπώμενη και κατά 30% συγχρόνως από τη δεξιά και την περισπώμενη αρτηρία.

Η δεξιά κοιλία αιματώνεται από τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία (James T.H, 1961).

Οι επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες διακλαδίζονται σε μικρές περιφερειακές αρτηρίες, αρτηρίδια και τριχοειδή.

Παράπλευρη κυκλοφορία μεταξύ της δεξιάς και αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας στη φυσιολογική καρδιά είναι ασυνήθης και ο αριθμός των αναστομώνσεων μεταξύ των δύο αρτηριών για αρτηρίες διαμέτρου μεγαλύτερης των 100 μ. κυμαίνεται μεταξύ 30-50.

Αντίθετα, μεταξύ κλάδων της ίδιας αρτηρίας υπάρχουν εκατοντάδες αναστομώνσεις.

Μετά όμως από απόφραξη κύριου κλάδου ή σε προοδευτική στένωση αρτηρίας αναπτύσσονται σχεδόν αμέσως παράπλευρα αγγεία και τα οποία υποχωρούν μετά την αποκατάσταση της στένωσης (Winterscheid L.C, 1986).

Το φλεβικό σύστημα είναι πιο πολύπλοκο από το αρτηριακό, οι πρόσθιες καρδιακές φλέβες απάγουν το 80% του αίματος της δεξιάς κοιλίας και η μεγάλη καρδιακή φλέβα απάγει το 70-80% του αίματος της αριστερής κοιλίας στο δεξιό

κόλπο. Υπάρχουν επίσης και άλλες φλεβικές οδοί που απάγουν μικρότερη ποσότητα αίματος.

Έχει υπολογιστεί ότι το 49% της στεφανιαίας ροής καταλήγει στο δεξιό κόλπο δια του στεφανιαίου κόλπου, και το 24% διαμέσου των προσθίων καρδιακών φλεβών, 5% διαμέσου των φλεβικών κόλπων στην αριστερή κοιλία και 22% διαμέσου των θεβεσιανών φλεβών στη δεξιά κοιλία (Hammond GL, Austen WG, 1967).

Οι κεντρικές στεφανιαίες αρτηρίες και οι φλέβες είναι αγγεία αγωγής και χωρητικότητας του αίματος

Οι μικρές αρτηρίες και τα αρτηρίδια (διαμέτρου 140μ...) είναι το τμήμα της στεφανιαίας κυκλοφορίας, στο οποίο κατά κύριο λόγο επιδρούν οι αυτορρυθμιστικοί μηχανισμοί.

Τα τριχοειδή επιτελούν λειτουργίες ημιδιαπερατής μεμβράνης για την ανταλλαγή μεταβολικών ουσιών, ενώ όλα τα τμήματα του στεφανιαίου δικτύου λειτουργούν σαν μεταβολική μονάδα ανάπλασης νέων αγγείων, σύνθεσης και μεταβολισμού πολλών ουσιών (Marcus M.L, 1985).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

### ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

#### ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΕΦΕΔΡΕΙΑ

Οι γνώσεις μας για τη φυσιολογία της στεφανιαίας κυκλοφορίας στηρίζονται βασικά πάνω στις αρχικές μετρήσεις που έκαναν ο Bing και οι συν. 1949 οι οποίοι είχαν καθετηριάσει το στεφανιαίο κόλπο και χρησιμοποίησαν το πρωτοξείδιο του N<sub>2</sub>.

Η στεφανιαία κυκλοφορία έχει σκοπό να προσφέρει αίμα στο μυοκάρδιο για να καλύψει τις μεταβολικές του ανάγκες.

Το φαινόμενο αυτό εκφράζεται με την ισότητα της «προσφοράς – ζήτησης» του O<sub>2</sub>, δηλαδή προσφορά O<sub>2</sub> = κατανάλωση O<sub>2</sub>

$$(AO_2 - VO_2) \times Q = MVO_2$$

Η προσφορά του O<sub>2</sub> βρίσκεται ως το γινόμενο της διαφοράς του O<sub>2</sub> μεταξύ του αρτηριακού και του αίματος του στεφανιαίου κόλπου και της στεφανιαίας ροής. Η δε κατανάλωση του O<sub>2</sub> (MVO<sub>2</sub>) ισούται με το ρυθμό μεταβολισμού του μυοκαρδίου.

Οι στεφανιαίες αρτηρίες έχουν την ιδιαιτερότητα να αιματώνουν το όργανο που παρέχει αίμα σε ολόκληρο τον οργανισμό, και κάθε μεταβολή της στεφανιαίας ροής θα προσαρμοστεί κυρίως δια μεταβολής του οξειδωτικού μεταβολισμού του μυοκαρδίου, που εκφράζεται σαν βαθμός κατανάλωσης O<sub>2</sub> και που είναι ανάλογος της στεφανιαίας ροής. Και τούτο διότι το μυοκάρδιο έχει ελάχιστες και περιορισμένης διάρκειας δυνατότητες αναερόβιου μεταβολισμού με αποτέλεσμα οι μεταβολικές του ανάγκες να εξυπηρετούνται αποκλειστικά και μόνο με τους μηχανισμούς του οξειδωτικού μεταβολισμού (Klocke J.J, 1979).

Το μυοκάρδιο έχει μια βασική ιδιαιτερότητα σε αντίθεση με τα άλλα όργανα, και αυτή είναι η μεγάλη απόληξη O<sub>2</sub> με αποτέλεσμα ο κορεσμός του αίματος στο στεφανιαίο κόλπο να είναι 20-30% με ελάχιστη μείωση στην

κόπωση, δηλαδή, εάν χρειαστεί να αυξηθεί η κατανάλωση O<sub>2</sub> του μυοκαρδίου (π.χ. στην κόπωση) αυτή γίνεται μόνο με αύξηση της στεφανιαίας ροής και όχι με αύξηση της απόληξης του O<sub>2</sub> (Xhonneux R., Schaper W. 1969) και επομένως η φυσιολογική ή παθολογική (π.χ. ισχαιμία) κατανάλωση O<sub>2</sub> μπορεί να εκτιμηθεί μόνο με τον προσδιορισμό της στεφανιαίας ροής.

Η στεφανιαία ροή όμως, όπως και η καρδιακή παροχή, υπόκεινται σε τεράστιες μεταβολές από στιγμή σε στιγμή γιατί υπεισέρχονται διάφοροι παράγοντες στη ρύθμισή τους, όπως: ανατομικοί, υδραυλικοί, μεταβολικοί, τοπικοί, κυκλοφορούντες μεταβολίτες και νευροχυμικοί.

Στον Πίνακα 1 αναγράφονται οι τιμές της στεφανιαίας ροής, της οξυγόνωσης του στεφανιαίου κόλπου, της αρτηριοφλεβικής διαφοράς O<sub>2</sub> των στεφανιαίων αγγείων και της κατανάλωσης του O<sub>2</sub> από το μυοκάρδιο σε φυσιολογικές συνθήκες (Bing και συν. 1949).

- Στεφανιαία ροή (ml / min / Gr μυός)	0,7 – 0,9
- Κατανάλωση O <sub>2</sub> μυοκαρδίου (ml/ min/Gr μυός)	0,08 – 0,1
- A – Φ διαφορά O <sub>2</sub> στεφ. Αγγείων (όγκος %)	11,0 – 12,0
- Κορεσμός O <sub>2</sub> στεφανιαίου κόλπου (%)	25 – 35
- Τάση O <sub>2</sub> στεφανιαίου κόλπου (mmHg)	18-20

πίνακας 1

Η στεφανιαία ροή (Q) είναι ανάλογη της οδηγού πίεσης (ΔP) και αντιστρόφως ανάλογη του συνόλου των αντιστάσεων (R) του στεφανιαίου αγγειακού δικτύου  $Q = \Delta P/R$  εξίσωση 1

Η ΔΡ (διαφορά πίεσης μεταξύ αορτής και δεξιού κόλπου) πρακτικά αντιστοιχεί με την πίεση της αορτής, διότι η πίεση του δεξιού κόλπου είναι πολύ μικρή. Σε περίπτωση όμως που η τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας είναι αυξημένη και υπερβαίνει σημαντικά τη μέση πίεση του δεξιού κόλπου, θα πρέπει να υπολογίζεται η πίεση του δεξιού κόλπου, γιατί σ' αυτή την περίπτωση η ενδομυοκαρδιακή πίεση είναι αυξημένη και η πίεση που ασκείται στις μικρές ενδοτοίχωματικές αρτηρίες κατά τη διαστολή είναι υπολογίσιμη.

Η αντίσταση R είναι η υδραυλική αντίσταση του στεφανιαίου δικτύου και αποτελεί το άθροισμα 3 επί μέρους αντιστάσεων.

α) των αντιστάσεων τριβής (R1)

β) των αυτορρυθμιζόμενων αντιστάσεων (R2) και

γ) των αντιστάσεων σύσπασης (R3)

Οι (R1) είναι οι αντιστάσεις του στεφανιαίου δικτύου κατά τη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου, όταν υπάρχει πλήρης αγγειοδιαστολή και οφείλονται στην τριβή του αίματος στο τοίχωμα των μεγάλων επικαρδιακών αρτηριών και στην τυρβώδη ροή του αίματος, όπου αυτή παρατηρείται.

Ο Klockg G.J, 1979 ως R1 αντιστάσεις θεωρεί αυτές που προέρχονται από τη γλοιότητα του αίματος σ' όλο το μήκος του στεφανιαίου δικτύου και που υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν ξεπερνούν το 10% των συνολικών, αλλά προσλαμβάνουν μεγαλύτερες τιμές, όταν υπάρχουν στενώσεις ή σπασμός στα μεγάλα αγγεία.

Οι (R2) προκαλούνται από τις μικρές ενδομυοκαρδιακές αρτηρίες και τα αρτηριόλια και επηρεάζονται από μυογενείς, μεταβολικούς και νευρογενείς παράγοντες, είναι δε 4-5 φορές μεγαλύτερες των R1.

Οι (R3) προκαλούνται από τη συμπίεση που υφίστανται τα ενδομυοκαρδιακά αγγεία από τη σύσπαση του μυοκαρδίου κατά τη συστολική φάση του καρδιακού κύκλου και αυξάνονται προοδευτικά από το επικάρδιο προς το ενδοκάρδιο, το αντίθετο δε συμβαίνει κατά τη διαστολή.

Είναι δε οι R3 3-4 φορές μεγαλύτερες του αθροίσματος (R1 + R2 Klocke FJ, 1979, Berne RM, 1964).

Οι στεφανιαίες αντιστάσεις ρυθμίζονται με αυτορρυθμιστικούς μηχανισμούς.

Η αυτορρύθμιση γίνεται κυρίως με μεταβολικούς και κατά δεύτερο λόγο με νευρολογικούς μηχανισμούς.

Όσο αφορά στους **μεταβολικούς παράγοντες** βάσει των οποίων γίνεται η ρύθμιση της στεφανιαίας ροής ανάλογα με τις μεταβολικές ανάγκες του μυοκαρδίου, φαίνεται ότι οι τοπικά παραγόμενοι μεταβολίτες είναι οι σπουδαίοι ρυθμιστικοί παράγοντες, οι οποίοι επιπλέον παίζουν το σημαντικότερο ρόλο στη ρύθμιση των στεφανιαίων αντιστάσεων συγκριτικά με τους νευρογενείς.

**Οι νευρογενείς παράγοντες αναφέρονται** στην πλούσια νεύρωση του στεφανιαίου δικτύου, τόσο από το συμπαθητικό όσο και από το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα (Belloni FL, 1979).

Η διέγερση των  $\alpha_1$  και  $\alpha_2$  υποδοχέων του συμπαθητικού συστήματος προκαλεί αγγειοσύσπαση.

Η δε διέγερση των  $\beta_1$  και  $\beta_2$  υποδοχέων, αγγειοδιαστολή. Οι μεγάλες αρτηρίες έχουν κυρίως  $\alpha$  ενώ οι μικρότερες  $\beta$  υποδοχείς.

Το παρασυμπαθητικό, είτε έμμεσα είτε άμεσα διεγερόμενο, προκαλεί αγγειοδιαστολή, ιδιαίτερα των φυσιολογικών ενδομυοκαρδιακών αρτηριών.

Σε περίπτωση όμως που το ενδοθήλιο είναι αθηρωματικό, τότε η διέγερση του παρασυμπαθητικού, δηλ. η ακετυλχολίνη, προκαλεί αγγειοσύσπαση, διότι στην περίπτωση αυτή δεν υπάρχει ο ενδοθηλιακός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας (EDRF), μέσω του οποίου δεχόμαστε σήμερα ότι δρα η ακετυλχολίνη.

Ο ρόλος του ANS στη ρύθμιση των  $R_2$  αντιστάσεων δεν μπορεί να θεωρηθεί πλήρως διευκρινισμένος, ιδιαίτερα σε καταστάσεις ηρεμίας.

Φαίνεται όμως ότι έχει σημαντικότερο ρόλο κατά τη διάρκεια της άσκησης (Vatner SF και συν, 1970).

Σύμφωνα με τη μεταβολική θεωρία, τα μυοκαρδιακά κύτταρα εκλύουν αγγειοδιασταλτικές ουσίες ανάλογα με το ρυθμό της δραστηριότητάς τους.



Δυνατόν η θεωρία αυτή να έχει δύο απόψεις ανάλογα με το ερέθισμα που προκαλεί αγγειοδιαστολή.

Σύμφωνα με την πρώτη άποψη, η σύσπαση των μυοκαρδιακών ινών προκαλεί παροδική δυσαρμονία μεταξύ παρεχόμενου και απαιτούμενου  $O_2$ , με συνέπεια κάποια ανοξία, η οποία είναι το ερέθισμα για την απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών ουσιών. Σύμφωνα δε με την άλλη άποψη οι αγγειοδιασταλτικοί μεταβολίτες είναι συνδεδεμένοι με την αποικοδόμηση του ATP και στην κορυφή της λίστας των μεταβολιτών είναι η αδενοσίνη (Berne RM, 1963).

Τη δε λίστα συμπληρώνουν το  $CO_2$ , τα ιόντα του υδρογόνου και καλίου, οι προσταγλανδίνες ( $E_2$   $I_2$ ) και άλλα. Όλα αυτά προκαλούν αγγειοδιαστολή και δρουν αντίθετα στο μηχανισμό που προκαλεί το βασικό τόνο των αγγείων.

Υπάρχει δηλαδή ένα διαστολικό feed-back σαν απάντηση στο συστολικό feed-back του μυογενούς φαινομένου.

Σήμερα είναι γνωστό ότι το ενδοθήλιο των αγγείων παράγει αγγειοδιασταλτικές και αγγειοσυσπαστικές ουσίες ανεξάρτητα από τη μεταβολική κατάσταση του καρδιακού μυός. Προέχουσα θέση στις αγγειοδιασταλτικές ουσίες κατέχει ο EDRF, ένα οξειδίο του αζώτου πολύ ασταθές και με βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής (Palmer RMJ και συν, 1987, Feigl ED, 1983).

Απελευθερώνεται περισσότερο στα αρτηριακά απ' ότι στα φλεβικά αορτοστεφανιαία μοσχεύματα και έχει μεγαλύτερη επίδραση στα αγγεία αντίστασης απ' ότι στα αγωγά αγγεία.

Οι παράγοντες που διεγείρουν την απελευθέρωσή του δυνατόν να είναι: (Luscher TF και συν, 1989, Harrison GD, 1989, Editorial EDRR, 1987):

α) Νευροδιαβιβαστικές ουσίες, όπως η ακετυλχολίνη, η ισταμίνη, η βραδυκινίνη και τα αγγειοκινητικά πεπτίδια SP και CGRP.

β) παράγοντες που ελευθερώνονται από τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, όπως: η σεροτονίνη, η θρομβίνη, το ATP και

γ) Φυσικοχημικά ερεθίσματα, όπως είναι η υποξία ή η αυξημένη αιματική ροή (Bassenge E, 1989).

Οι δε παράγοντες που μειώνουν την παραγωγή του είναι η μειωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία, όπως αυτή συμβαίνει στην αθηρωμάτωση, υπερχοληστερολαιμία, ισχαιμία, στην οξεία ή χρόνια υπέρταση και στην ενδοθηλιακή βλάβη (Verbeuren TJ και συν, 1986, Linder και συν, 1990, Banza JA και συν, 1990, Freiman και συν, 1986).

Από το ενδοθήλιο παράγεται επίσης η ενδοθηλίνη (πεπτίδιο) που είναι και η ισχυρότερη αγγειοσυσπαστική ουσία που έχει μέχρι σήμερα περιγραφεί.

Η ενδοθηλίνη παράγεται από το ενδοθήλιο σε θέση όπου υπάρχει μεγάλη αιμοπεταλιακή δραστηριότητα, και φυσικά ερεθίσματα, όπως η ισχαιμία, συντελούν στην απελευθέρωσή της (Yamagisawa M και συν, 1988, Boulanger και συν, 1990).

Αγγειοκινητικές ουσίες παράγονται και από τις απολήξεις των περιαγγειακών νευρώνων του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος και είναι πεπτίδια που δρουν ανεξάρτητα από τις νευρομεταβιβαστικές ουσίες.

Τα κυριότερα αγγειοδιασταλτικά πεπτίδια είναι : Η ουσία P (SP), το εξαρτώμενο από το γονίδιο της καλσιτονίνης πεπτίδιο (CGRP) και το εντερικό αγγειοκινητικό πεπτίδιο (VIP) (Amara SG και συν, 1982, Rosenfeld MG και συν, 1983, Mulderry PD και συν, 1985, Girgis SL και συν, 1985).

Το κυριότερο αγγειοσυσπαστικό νευροπεπτίδιο είναι το Y (Taternoto K και συν, 1982).

Ο ακριβής ρόλος αυτών των πεπτιδίων στη ρύθμιση της στεφανιαίας ροής δεν είναι γνωστός. Επειδή δε πολλά από αυτά τα πεπτίδια είναι μιτογόνα, πολλοί ερευνητές πιστεύουν πως πιθανώς να έχουν σχέση με την ανάπτυξη της παράπλευρης κυκλοφορίας.

**Η στεφανιαία ροή** είναι φασική, με την έννοια ότι παρουσιάζει αυξομειώσεις στη διάρκεια του καρδιακού κύκλου.

Στο στέλεχος, στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο και στην περισπώμενη, η στεφανιαία ροή κατά την ισοογκωτική συστολή ελαττώνεται ή και σταματά.

Στη δε φάση της ταχείας εξώθησης, η ροή αυξάνει για να μειωθεί πάλι στο τέλος της συστολής.

Παίρνει τη μεγαλύτερη τιμή της στη φάση της ισοογκωτικής χάλασης και μειώνεται μετά απ' αυτή προοδευτικά μέχρι το τέλος της διαστολής.

Στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία η ροή έχει λιγότερες διακυμάνσεις, διότι το μυοκάρδιο συμπιέζει λιγότερο τις ενδομυοκαρδιακές αρτηρίες, με αποτέλεσμα η ροή να είναι εξίσου στη συστολή και στη διαστολή.

**Η φλεβική ροή** του στεφανιαίου κόλπου έχει αντίθετη φορά από τη ροή της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, συγκεκριμένα η φλεβική ροή αυξάνεται κατά τη συστολή, λόγω σύνθλιψης των φλεβών από τη σύσπαση του μυοκαρδίου και πρακτικά μηδενίζεται κατά τη διαστολή (Abel FL, Mc Cutcheon EP, 1979).

Η στεφανιαία ροή είναι άμεσα συνυφασμένη με τη χρησιμοποίηση του  $O_2$  από το μυοκάρδιο.

Επειδή η μερική πίεση του  $O_2$  στο στεφανιαίο κόλπο είναι 15-20 mmHg, αύξηση του προσφερόμενου  $O_2$  στο μυοκάρδιο δεν είναι δυνατό να γίνει για μειώσεις της αρτηριοφλεβικής διαφοράς, αλλά κυρίως με την αύξηση της στεφανιαίας ροής (Xhonneux R, Schaper W, 1969).

Η δε ρύθμισή της γίνεται με διάφορους μηχανισμούς, κυριότεροι των οποίων είναι:

- A) Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, που προκαλεί αύξηση της ροής.
- B) Η αύξηση της ενδομυοκαρδιακής πίεσης, που προκαλεί ελάττωση της ροής.
- Γ) Η αύξηση της κατανάλωσης του  $O_2$ , που προκαλεί αύξηση της ροής και
- Δ) Αυτορρυθμιστικοί μηχανισμοί
  - α) Η αύξηση του τόνου του παρασυμπαθητικού λόγω αγγειοδιαστολής, που προκαλεί αύξηση της ροής
  - β) Η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού λόγω αγγειοσύσπασης, που προκαλεί ελάττωση της ροής (Bernier RM, 1964).

Σαν αυτορρύθμιση ροής ενός οργάνου εννοείται η ικανότητά του να διατηρεί σταθερή τη ροή του ανεξάρτητα από τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης για να καλύπτει τις μεταβολικές του ανάγκες (Jonson PC, 1964). Κατ' εξοχήν η αυτορρύθμιση της στεφανιαίας κυκλοφορίας επιτυγχάνεται χάρη σ' ένα ενδογενές φαινόμενο των λείων μυϊκών των αγγείων, που ονομάζεται μυογενές ή

του BAYLIS φαινόμενο, και κατά το οποίο η διάταση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων που προκαλείται από αύξηση της οδηγού πίεσης διεγείρει αυτές για σύσπαση, με αποτέλεσμα την αύξηση των αντιστάσεων και επαναφορά της ροής στα προηγούμενα επίπεδα. Το φαινόμενο αυτό δεν έχει σχέση με νευρικούς ή χημικούς παράγοντες, αλλά με τη μετακίνηση ιόντων  $Ca^{++}$  στο ενδοκυττάριο, η οποία προκαλείται από την αύξηση της οδηγού πίεσης.

Ως στεφανιαία εφεδρεία καθορίζεται η σχέση της μέγιστης στεφανιαίας ροής μετά από μέγιστη αγγειοδιαστολή προς τη στεφανιαία ροή σε κατάσταση ηρεμίας.

Η δε μέγιστη στεφανιαία ροή είναι μια λειτουργία που προφανώς έχει σχέση με την ολική εγκάρσια επιφάνεια του στεφανιαίου δικτύου στη φάση που έχουμε τη μέγιστη μείωση των αντιστάσεων και κυρίως των  $R_2$ . Οι  $R_2$  αντιστάσεις μειώνονται όταν οι  $R_1$  και  $R_3$  αυξάνουν ή όταν οι μεταβολικές ανάγκες το επιβάλλουν π.χ. στεφανιαία νόσος, άσκηση ή όταν χορηγούμε ενδοστεφανιαίως αγγειοδιασταλτικά φάρμακα – παπαβερίνη, – αδενοσίνη (Klocke FJ, 1987, Hoffman Jig, 1987).

Η παπαβερίνη και η αδενοσίνη μετά από ενδοστεφανιαία χορήγηση αυξάνουν τη στεφανιαία ροή μέχρι και 6 φορές πάνω από τις τιμές της σε κατάσταση ηρεμίας. Η άσκηση αυξάνει τη στεφανιαία ροή 2-4 φορές.

Η διπυριδαμόλη με ενδοφλέβια χορήγηση 3-5 φορές.

Η παροδική απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας για 20 sec. 5,5 – 6,3 φορές.

Η βηματοδότηση αυξάνει τη στεφανιαία ροή 2 – 2,5 φορές.

Η στεφανιαία εφεδρεία δεν μειώνεται στο υγιές επικάρδιο, ακόμα και με συχνότητα 250 /min, ενώ στο ενδοκάρδιο πέφτει γραμμικά. Οι Mosher και συν. μελέτησαν επισταμένως τη σχέση της στεφανιαίας ροής και της πίεσης άρδευσης και παρά το μειονέκτημα αυτής της μελέτης, δηλαδή την αδυναμία να έχουμε τιμή που να παριστάνει την στεφανιαία εφεδρεία λόγω κύριας εξάρτησής της από την πίεση άρδευσης που μεταβάλλει τη μεταβολική κατάσταση του μυοκαρδίου, διατηρεί τη θεωρητική της αξία.

Η στεφανιαία εφεδρεία δεν είναι η ίδια στο ενδοκάρδιο και το επικάρδιο.

Το ενδοκάρδιο έχει χρησιμοποιήσει ήδη ένα μέρος της εφεδρείας, διότι βρίσκεται κάτω από μεγαλύτερο φόρτο, και έτσι η εφεδρεία του εξαντλείται γρηγορότερα επί αυξημένων μεταβολικών αναγκών και ισχαιμεί ευκολότερα.

Η μελέτη και η μέτρηση της στεφανιαίας εφεδρείας έχει πολύ μεγάλη αξία διότι μιας επιτρέπει να εκτιμήσουμε καλύτερα το βαθμό στένωσης, την επαναγγείωση μετά από αγγειοπλαστική (P.T.C.A), την αορτοστεφανιαία παράκαμψη (by-pass) και να μελετήσουμε με ακρίβεια ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία και προκάρδια άλγη.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η στεφανιαία εφεδρεία εξαρτάται από την αρτηριακή πίεση και τη μεταβολική κατάσταση του μυοκαρδίου.

Γενικά, φάρμακα που προκαλούν αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αρτηριών μειώνουν τη στεφανιαία εφεδρεία, διότι ξοδεύουν ένα μέρος αυτής.

Σ' αυτά ανήκουν:

1. Τα νιτρώδη (νιτρογλυκερίνη, δινιτρικός ισοσορβίτης, νιτροπρωσσικό νάτριο), που προκαλούν διαστολή των επικαρδιακών αρτηριών,
2. Η διπυριδαμόλη και η υδραλαζίνη, που προκαλούν διαστολή των αρτηριδίων, και
3. Οι αναστολείς του ασβεστίου (νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη, νιλτιαζήμη) προκαλούν διαστολή των επικαρδιακών αρτηριών και αρτηριδίων, όταν βρίσκονται σε σπασμό. δε διαστέλλουν τις φυσιολογικές αρτηρίες, διότι δρουν διαμέσου του νευρογενούς μηχανισμού αποκλεισμού του Ca.

Αντίθετα, φάρμακα που ελαττώνουν τις βασικές ανάγκες του μυοκαρδίου και αυξάνουν τη στεφανιαία εφεδρεία είναι:

1. Οι β-αναστολείς του συμπαθητικού και η επινεφρίνη, που προκαλούν μετρίου βαθμού σύσπαση επικαρδιακών αρτηριών λόγω υπερίσχυσης (β-αναστολείς) ή διέγερσης (επινεφρίνη) των α-υποδοχέων.

2. Η εργονοβίνη προκαλεί σύσπαση των επικαρδιακών αρτηριών σημαντικού βαθμού, λόγω διέγερσης.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

### ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Όπως ήδη έχει αναφερθεί, η στεφανιαία ροή (Q) είναι ανάλογη της οδηγού πίεσης ( $\Delta P$ ) και αντιστρόφως ανάλογη των στεφανιαίων αντιστάσεων (R)

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

Εάν εφαρμόσουμε τον νόμο του Poiseuille σε ένα επικαρδιακό αγγείο έχουμε:  $Q = \Delta P$  πρ  $4/8$  λμ, όπου r η ακτίνα του αγγείου,  $\mu$  = η γλοιότητα του αίματος, λ το μήκος του αγγείου και  $\Delta P$  η πίεση άρδευσης του αγγείου. Από το συνδυασμό των δύο αυτών εξισώσεων προκύπτει πως  $R=1.63/\delta^4$ , δηλαδή την R αντίσταση που προβάλλουν τα στεφανιαία αγγεία στην ροή του αίματος και η οποία αυξάνεται ανάλογα με το μήκος της στένωσης και κυρίως είναι αντιστρόφως ανάλογη της 4ης δύναμης της διαμέτρου ( $\delta$ ) του αγγείου (Epstein SE και συν, 1985).

Στην περίπτωση της στεφανιαίας νόσου, αν ξεκινήσουμε από την εξίσωση:  $Q = \frac{P_1 - P_2}{R_1 + R_2 + R_3}$  θα έχουμε αύξηση των  $R_1$  αντιστάσεων λόγω στενώσεων στα μεγάλα αγγεία και, για να διατηρηθεί η ροή Q σταθερή μέσω του αυτορρυθμιστικού μηχανισμού, μειώνονται οι  $R_2$  αντιστάσεις, αλλά αυτό γίνεται μέχρι ενός σημείου, όπου και η στεφανιαία εφεδρεία εξαντλείται, οπότε η στεφανιαία ροή αρχίζει να μειώνεται.

Η στεφανιαία εφεδρεία εξαντλείται σε στενώσεις πάνω από 70-75%, οπότε η περαιτέρω αύξηση των  $R_1$  αντιστάσεων προκαλεί ταχεία πτώση στην στεφανιαία ροή.

Στην πράξη και σε συνθήκες ηρεμίας, αυτό συμβαίνει όταν η στένωση είναι 80-90% σε αρτηρίες διαμέτρου 3-4 mm (Ellis AK, Klocke FJ, 1980).

Στην κόπωση, όπου η στεφανιαία ροή αυξάνεται 3-4 φορές περισσότερο, παρατηρείται ισχαιμία και σε μικρότερου βαθμού στένωση (50-60%), διότι λόγω στένωσης έχει εξαντληθεί μέρος της εφεδρείας (Gould KL, 1980, Gould KL και συν. 1979), ενώ στα φυσιολογικά άτομα η ροή αυξάνει ανάλογα με την κατανάλωση του O<sub>2</sub>.

Στο στεφανιαίο ασθενή με στένωση των επικαρδιακών αρτηριών, η στεφανιαία ροή αυξάνει ανάλογα με την κατανάλωση O<sub>2</sub> μέχρι ενός ορίου, πέραν του οποίου εξαντλείται η διαστολή των αρτηριδίων (R<sub>2</sub>) και η ροή δεν μπορεί να αυξηθεί παρά την αυξανόμενη ζήτηση O<sub>2</sub> από το μυοκάρδιο, επομένως δημιουργείται έλλειμμα στεφανιαίας ροής που εκφράζεται ως ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Η επίδραση της ροής

α) στην αντίσταση από τη στένωση

β) στην πτώση της πίεσης από τη στένωση

**Σε σταθερή ανατομική στένωση**, οι αντιστάσεις δεν είναι σταθερές και τούτο οφείλεται στην απώλεια ενέργειας δηλαδή πίεσης από δυνάμεις τριβής και από ανάπτυξη τυρβώδους ροής (Ellis AK, Klocke FJ, 1980). Η δε πτώση της πίεσης δίνεται από την ισότητα  $\Delta P = (F \times Q) + (S \times Q^2)$ , όπου F=σταθερά τριβής και S=σταθερά στροβιλώδους ροής.

Σε χαμηλή ροή, η τριβή είναι μεγαλύτερη, ενώ σε υψηλή ροή (π.χ. άσκηση), ο συντελεστής της στροβιλώδους ροής είναι υψηλός με συνέπεια μεγάλη τιμή της  $\Delta P$ , οπότε, σύμφωνα με την εξίσωση  $R = \Delta P / Q$ , η αντίσταση R αυξάνεται. Η σχέση της ροής με την πτώση της

Στο στεφανιαίο άρρωστο με ανατομική στένωση, η στεφανιαία ροή είναι:

- 1) Κατά την ηρεμία, φυσιολογική ανεξάρτητα από το βαθμό στένωσης της αρτηρίας.
- 2) Κατά την κόπωση (εργομετρική, δυναμική, κολπική βηματοδότηση), μειωμένη ανάλογα με το βαθμό, το μήκος και τον αριθμό των στενώσεων στην ίδια αρτηρία (Lichtlen PR, 1986).



Σε στενώσεις 50%, οι στεφανιαίες εφεδρείες αρχίζουν να μειώνονται και εξαντλούνται όταν οι στενώσεις είναι > 90% από τη μορφολογία τους και τη συνεργασία της κινητικότητας του μυοκαρδίου, το οποίο αρδεύεται από τη στενωμένη αρτηρία. Όσον αφορά για τη μορφολογία της στένωσης (Bove AA, Santamore WP, 1987), όπως είναι γνωστό από παθολογοανατομικές παρατηρήσεις, μεγάλο ποσοστό στενώσεων δεν εκτείνεται σ' όλη την περίμετρο της αρτηρίας και μέρος του τοιχώματος περιέχει φυσιολογικό μυϊκό τοίχωμα, το οποίο αντιδρά στα νευρικά ερεθίσματα. Πρόκειται για τις έκκεντρες στενώσεις των στεφανιαίων, τις οποίες συχνά παρατηρούμε στις στεφανιαίες αρτηριογραφίες. Το φυσιολογικό τοίχωμα, ανάλογα με το μυϊκό του τόνο, μπορεί να συσπάται μέχρι παύσης της ροής, ή, αντίστροφα, να διαστέλλεται με αποτέλεσμα να μεταβάλλει έτσι τη στεφανιαία ροή της αναφερόμενης αρτηρίας (Gorlin R και συν, 1986).

Η αύξηση του τόνου της αρτηρίας συμβαίνει κατά την ηρεμία (στηθάγχη ηρεμίας) και ενδεχόμενα κατά την κόπωση, οπότε μπορεί αυτό το φαινόμενο να εξηγήσει το διάφορο βαθμό κόπωσης για την εμφάνιση της στηθάγχης (Figueras I, Cinca J, 1981, Conti RC και συν, 1983)

Το ενδιαφέρον της πάθησης των μικρών αγγείων της καρδιάς και ο αγγειόσπασμος σε αυτές τις περιπτώσεις ευθύνεται για το πλείστο των ισχαιμικών επεισοδίων, και κυρίως στα διαβητικά άτομα (Van Hoesven KH, Factor SM, 1991).

Εν τούτοις, η κύρια αιτία της νόσου των μικρών αγγείων είναι προφανώς η αριστερή κοιλιακή υπερτροφία, όπου η αγγειακή συμπίεση μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία του υπερτροφικού μυοκαρδίου ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη ή μη επικαρδιακής στεφανιαίας νόσου.

Τέλος, όσον αφορά στη συνεργασία της κινητικότητας του μυοκαρδίου που αρδεύεται από τη στενωμένη αρτηρία, περιοχές που είναι ακινητικές και περιέχουν ινώδη ιστό από προηγούμενο έμφραγμα ή από μακροχρόνια ισχαιμία, έχουν ροή κατά 30-50% λιγότερη από αντίστοιχες φυσιολογικές περιοχές, η οποία και μειώνεται ακόμη περισσότερο κατά την κόπωση (Gorman DJ, Sheriday DJ, 1991).

Η στεφανιαία ροή αυξάνει στην **οξεία αύξηση της πίεσης ή του όγκου της αριστερής κοιλίας**, διότι σε αυτές τις καταστάσεις έχουμε αύξηση του τοιχωματικού stress και συνεπώς αύξηση των μεταβολικών αναγκών του μυοκαρδίου (Bove AA και συν, 1982, Sarnoff SJ και συν, 1958). Σε χρόνια αύξηση της πίεσης ή του όγκου, η μεν συστολική ροή αυξάνει, ενώ η ροή στη μονάδα μάζας του μυοκαρδίου παραμένει φυσιολογική, όταν η αναπτυχθείσα υπερτροφία αποκαθιστά στο φυσιολογικό το τοιχωματικό stress.

Και στις δύο αναφερόμενες περιπτώσεις έχουμε μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας (Bove AA, Santamore WP 1987, Marcus ML και συν. 1987).

Η αύξηση της τοιχωματικής τάσης αυξάνει την μυοκαρδιακή κατανάλωση  $O_2$ , και συγκεκριμένα:

Η αύξηση της συστηματικής πίεσης και του μεγέθους της αριστερής κοιλίας αυξάνει τις ανάγκες σε  $O_2$ .

Η αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας, αν και φαινομενικά ελαττώνει την τοιχωματική τάση και έτσι θα έπρεπε να ελαττώνει και τη μυοκαρδιακή κατανάλωση του  $O_2$  – εφόσον, βάσει του τύπου  $Wall\ stress = P \cdot r/2h$ , η αύξηση του  $h$  προκαλεί ελάττωση της τοιχωματικής τάσης – έχει ως τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της μυοκαρδιακής κατανάλωσης  $O_2$ , διότι στην πραγματικότητα ο προηγούμενος τύπος ισχύει μόνο ανά μονάδα μάζας μυοκαρδίου (Bove AA, Santamore WP 1987).

Η πτώση της ιστικής τάσης του  $O_2$  προηγείται της μεταβολής των αντιστάσεων και αυτή αποτελεί το σημαντικότερο ερέθισμα για την ελάττωση των στεφανιαίων αντιστάσεων με αποτέλεσμα αύξηση της στεφανιαίας ροής.

**Σε χρόνια υπερτροφία** του μυοκαρδίου, η μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία δεν οφείλεται στο υπερτροφικό μυοκάρδιο, αλλά στο αυξημένο πάχος των λείων μυικών ινών των στεφανιαίων αγγείων λόγω της αυξημένης αρτηριακής πίεσης. Σ' αυτό συντείνει και η παρατήρηση, ότι η στεφανιαία εφεδρεία δεν είναι μειωμένη στην αορτική στένωση ή την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, παρά μόνο σε προχωρημένο στάδιο (Wicker P, Tazazi RC, 1982).

Ενδιαφέρουσα είναι επίσης η παρατήρηση των τελευταίων χρόνων, ότι τα αντιυπερτασικά φάρμακα που μειώνουν τη μάζα της αριστερής κοιλίας δεν επιφέρουν βελτίωση και της στεφανιαίας εφεδρείας, διότι δε φαίνεται να δρουν και στις λείες μυικές ίνες του τοιχώματος των αγγείων.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις της χρόνιας υπερτροφίας, παρατηρείται επίσης ανισότιμη κατανομή της τοπικής μυοκαρδιακής ροής με μείωση στην επενδοκαρδιακή περιοχή σε σχέση με την επικαρδιακή (Marcus ML και συν, 1987).

Το φαινόμενο αυτό γίνεται πιο έντονο όταν υπάρξει ανάγκη αύξησης της στεφανιαίας ροής, όπως σε ταχυκαρδία ή κόπωση (Einzig S και συν, 1980).

Η μη ομοιόμορφη κατανομή της ροής δυνατό να προκαλέσει στηθάγχη, διότι το ενδοκάρδιο έχει μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία που επιτείνεται με την ταχυκαρδία, ακόμα και σε συχνότητες όπως αυτές που απαντούν σε εμπύρετες καταστάσεις, σε καρδιακή ανεπάρκεια, shock και επί χορήγησης φαρμάκων.

Η ήδη υπάρχουσα μειωμένη στεφανιαία ροή και στεφανιαία εφεδρεία στο ενδοκάρδιο σε υπερτασικούς ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ή και σε στεφανιαίους αρρώστους θα πρέπει να μας προβληματίζει όσον αφορά στη χορήγηση των αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων, διότι έχει βρεθεί ότι υπάρχει κίνδυνος σοβαρής ισχαιμίας και επιπλοκών, όταν η διαστολική πίεση πέφτει κάτω των 85 mmHg.

Άλλοι παράγοντες που καθορίζουν τη στεφανιαία ροή και την προσφορά O<sub>2</sub> στο μυοκάρδιο είναι:

### **Η περιεκτικότητα σε O<sub>2</sub> του αρτηριακού αίματος**

(φυσιολογικά είναι 20 mlO<sub>2</sub> ανά 100 ml αίματος).

Καταστάσεις με χαμηλή περιεκτικότητα O<sub>2</sub> στο αρτηριακό αίμα, όπως σε αναιμία, δηλητηρίαση με CO, αρτηριακή υποξία δευτεροπαθής σε πνευμονική πάθηση, ελαττώνουν την προσφορά O<sub>2</sub> στο μυοκάρδιο.

Επειδή ο καρδιακός μυς χρησιμοποιεί το μέγιστο του προσφερόμενου O<sub>2</sub> στην ηρεμία (70-80% του O<sub>2</sub> που φθάνει στα μιτοχόνδρια των μυοκαρδιακών ινών) (Factor SM 1990), μπορεί να γίνει πολύ μικρή επιπρόσθετη χρησιμοποίηση

O<sub>2</sub> επί αυξημένων μεταβολικών αναγκών, όπως κατά την άσκηση, και έτσι ο μόνος μηχανισμός που απομένει στο μυοκάρδιο για να αντιμετωπίσει τις αυξημένες μεταβολικές του ανάγκες είναι η αύξηση της στεφανιαίας ροής (Cannon PJ και συν, 1977). Όταν η αύξηση της στεφανιαίας ροής δεν μπορεί να ανταποκριθεί στις υπάρχουσες ανάγκες, αναπτύσσεται ισχαιμία, η οποία, όταν είναι σοβαρού βαθμού, χαρακτηρίζεται από εξάντληση του αερόβιου μεταβολισμού και χρησιμοποίηση της αναερόβιας γλυκόλυσης για προμήθεια ενέργειας.

Αποτέλεσμα αυτών είναι η μεγάλη ελάττωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και η ηλεκτρική αστάθεια.

**Η καρδιακή συχνότητα** που πιθανότατα έχει τη μεγαλύτερη άμεση σχέση με τη μυοκαρδιακή κατανάλωση ενέργειας (Factor SM, 1990).

Η αύξηση της συχνότητας αυξάνει άμεσα την κατανάλωση του O<sub>2</sub> από το μυοκάρδιο και έμμεσα λόγω αύξησης και της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου (φαινόμενο Bowditch).

Η άρδευση από την αριστερή στεφανιαία αρτηρία γίνεται κυρίως στη διαστολή. Η στεφανιαία ροή κατά τη συστολή είναι σημαντικά ελαττωμένη αλλά όχι τελείως απύουσα (Olsson RA, Bugni WJ 1986). Η συστολή φαίνεται να ελαττώνει τη ροή του αίματος περισσότερο στο υπενδοκάρδιο παρά στο επικαρδιακό τμήμα του μυοκαρδίου (Sabbah HN, Stein PD 1982). Η άρδευση, αντίθετα, από τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία γίνεται εξίσου στη συστολή και στη διαστολή (Brooks HL και συν, 1971).

Συνολικά, επειδή η αριστερά στεφανιαία αρτηρία αρδεύει το μεγαλύτερο τμήμα του μυοκαρδίου, η στεφανιαία ροή γίνεται κυρίως στη διαστολική περίοδο του καρδιακού κύκλου.

Η αύξηση της καρδιακής συχνότητας ελαττώνει το χρόνο της διαστολικής περιόδου με αποτέλεσμα ελάττωση της στεφανιαίας ροής.

Επομένως, η διατήρηση φυσιολογικής καρδιακής συχνότητας είναι σημαντική για την πρόληψη της ισχαιμίας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

**Η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου** της οποίας αύξηση, είτε ποιοτική

(δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος) είτε ποσοτική (νόμος του Frank –Starling), προκαλεί αύξηση των αναγκών του μυοκαρδίου σε  $O_2$  (Ross J, 1990).

**Η τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας** Αύξησή της μπορεί να επηρεάσει την προσφορά  $O_2$  στο μυοκάρδιο κυρίως μέσω της υπενδοκάρδιας ισχαιμίας την οποία προκαλεί.

**Η διαστολική πίεση της αορτής** Αποτελεί πρακτικά την οδηγό πίεση άρδευσης των στεφανιαίων αρτηριών (διαστολική πίεση αορτής – πίεση στεφανιαίου κόλπου).Ελάττωση της διαστολικής πίεσης της αορτής όπως π.χ. σε ανεπάρκεια της αορτής, συνεπάγεται ελάττωση της στεφανιαίας ροής και ελάττωση της προσφοράς  $O_2$  στο μυοκάρδιο.

Και **η παράπλευρη κυκλοφορία** Στη φυσιολογική καρδιά υπάρχουν αναστομώσεις μεταξύ τελικών κλάδων των στεφανιαίων αρτηριών, οι οποίες όμως είναι συνήθως ανεπαρκείς για να προλάβουν το οξύ έμφραγμα που συνεπάγεται η αιφνίδια απόφραξη μιας κύριας αρτηρίας.

Η προοδευτική απόφραξη μια στεφανιαίας αρτηρίας μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας τέτοιας, που να εξασφαλίζει ικανοποιητική στεφανιαία ροή και προσφορά  $O_2$  στην ηρεμία.

Αντίθετα στην κόπωση, η στεφανιαία ροή μέσω της παράπλευρης κυκλοφορίας δεν είναι αρκετή για να καλύψει τις μεταβολικές ανάγκες και το μυοκάρδιο που αρδεύεται από τα παράπλευρα αγγεία βρίσκεται σε άμεσο κίνδυνο ισχαιμίας (Gregg DE, Patterson RE 1980, Sabzi MN και συν, 1991, Shen Y και συν, 1989).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

### ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Η φυσιολογική λειτουργικότητα του μυοκαρδίου είναι στενά συνδεδεμένη με τη συμπεριφορά του ενδοκαρδιακού ασβεστίου  $Ca^{++}$ .

Κατά τη διάρκεια της κυτταρικής εκπόλωσης, το  $Ca^{++}$  εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα, αναχαιτίζει τη σύνδεση της ακτίνης με την τροπονίνη και επιτρέπει το δεσμό της ακτίνης με τη μυοσίνη, που προκαλεί και τη σύσπαση του μυοκαρδίου. Στο τέλος της συστολής, η συγκέντρωση του  $Ca^{++}$  πέφτει και επιτρέπει στην τροπονίνη να ενωθεί ξανά με την ακτίνη, με αποτέλεσμα τη χάλαση του μυοκαρδίου, (Ford LE 1991, Gwathney JK, Hazzar R1, 1990).

Τόσο η αύξηση όσο και η ελάττωση του  $Ca^{++}$  απαιτεί ενέργεια που παράγεται από την υδρόλυση του αδενοτριφωσφορικού οξέος (ATP) κυρίως του αερόβιου μεταβολισμού, στις φυσιολογικές καταστάσεις (Katz AM 1991).

Όταν αυξάνει το καρδιακό έργο προκαλείται αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της συσπαστικότητας, ενώ αυξάνεται και η υδρόλυση του ATP που κυρίως παράγεται από την οξειδωτική φωσφορυλίωση (Heineman FW, Baladan RS, 1991).

Ο ρόλος του αερόβιου μεταβολισμού στην παραγωγή ενέργειας του μυοκαρδίου είναι μεγάλος και προκαλεί τη μυοκαρδιακή κατανάλωση του  $O_2$  ( $MVO_2$ ), που συσχετίζεται δραστικά με το καρδιακό κύκλο και καθορίζεται κυρίως από την καρδιακή συχνότητα, τη μυοκαρδιακή τάση και τη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου.

Για να προκληθεί ισχαιμική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου απαιτείται κάποια τεχνική ανίχνευσης της ισχαιμίας (stress tests), που θα αυξήσει έναν ή και περισσότερους από τους αναφερόμενους καθοριστές.

Οι διάφορες τεχνικές που εφαρμόζονται για να διαγνώσουν ή να εκτιμήσουν τη στεφανιαία νόσο προκαλούν ανισορροπία μεταξύ των απαιτήσεων

του μυοκαρδίου σε  $O_2$  και της προσφοράς  $O_2$  και προκαλούν ισχαιμία του μυοκαρδίου, η οποία με τη σειρά της συνεπάγεται επιδείνωση της κοιλιακής λειτουργικότητας (Could KL και συν, 1979).

Όταν το ισοζύγιο μεταξύ προσφοράς και ζήτησης  $O_2$  στο μυοκάρδιο είναι αρνητικό, τότε προκαλείται ισχαιμία (Factor SM, 1990).

Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι μεταβολικές ανάγκες καλύπτονται πλήρως από την προσφορά  $O_2$  στο μυοκάρδιο, παρά τις ευρείες διακυμάνσεις της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

### ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Η ισχαιμία του μυοκαρδίου συνοδεύεται με 3 κλινικές εκδηλώσεις: Παθολογική τμηματική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και στηθαγχικό σύνδρομο.

Η σύγχρονη έρευνα, όσον αφορά στην επίδραση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας στην κοιλιακή λειτουργία, άρχισε από το 1935 με τις κλασσικές αναφορές των Tennant T. και Wiggers CJ 1935

Οι συγγραφείς αυτοί μελέτησαν τις μεταβολές της μυοκαρδιακής συσπαστικότητας που συνέβαιναν σε βραχείες περιόδους ισχαιμίας που προκαλούνται από απόφραξη των στεφανιαίων σε κύνες με ανοικτό θώρακα και έδειξαν ότι το μυοκάρδιο στη διάρκεια της ισχαιμίας αλλάζει από κατάσταση ενεργητικής συστολικής βράχυνσης σε μια παθητική συστολική επιμήκυνση.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η ισχαιμία επιδεινώνει την κοιλιακή λειτουργικότητα παραμένει ακαθόριστος.

Η ισχαιμία πολύ γρήγορα ελαττώνει τη συχνότητα χρησιμοποίησης του ATP (10-15sec), αυτό όμως δεν μπορεί να ευθύνεται για τη δυσλειτουργία, διότι η αρχή της προηγείται της ελάττωσης της περιεκτικότητας του μυοκαρδίου σε ATP (White και συν, 1984).

Συστολική δυσλειτουργία μπορεί να προέλθει από μια ελαφρά αρχικά ελάττωση του ATP που προκαλεί ελάττωση εισροής του  $Ca^{++}$  κατά μήκος του σαρκειλήμματος και στο σαρκοπλασματικό δίκτυο.

Εν τούτοις, λειτουργικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας είναι απίθανο μόνο να ελαττώνουν το ενδοκυττάριο  $Ca^{++}$ , το οποίο φυσικά πέφτει κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας (Gorlin και συν, 1986).



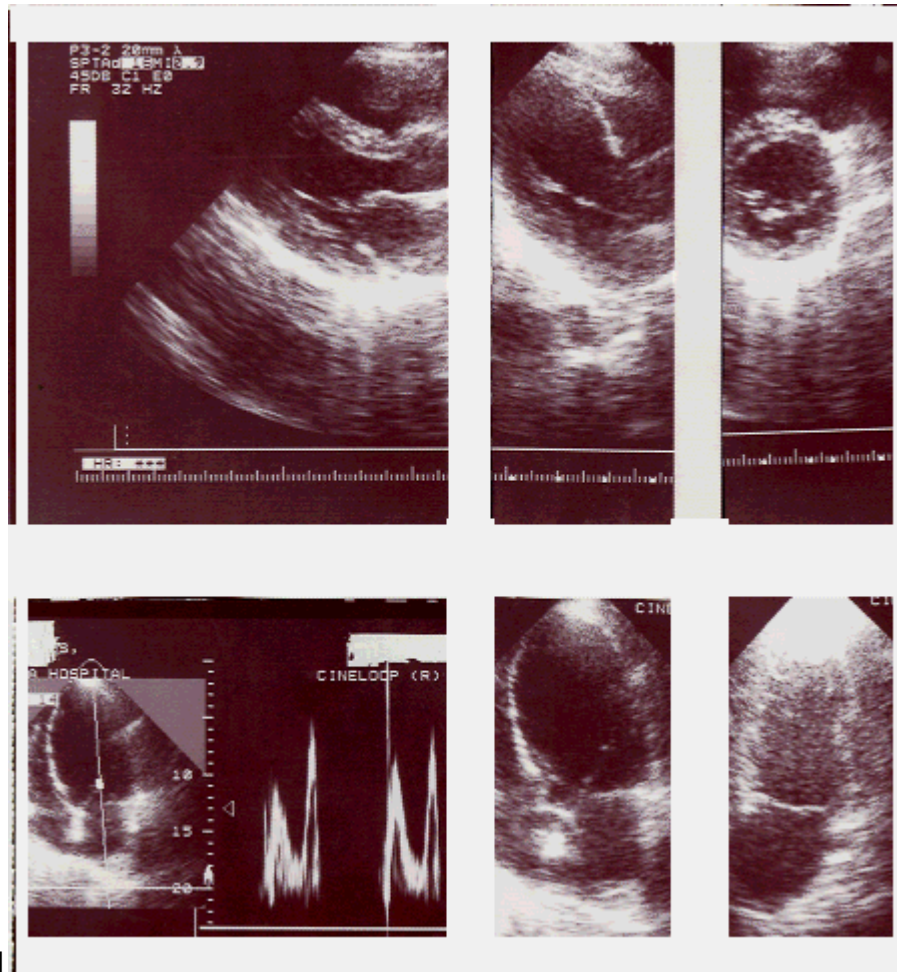
Ένας άλλος ενδιαφέρων μηχανισμός μπορεί να σχετίζεται με την ελάττωση της ευαισθησίας του  $\text{Ca}^{++}$  των μυοϊνιδίων και την ικανότητα του  $\text{Ca}^{++}$  να τροποποιεί τις ιδιότητες των συστέλλομενων πρωτεϊνών που σχετίζονται με την παραγωγή ισχύος.

Τέλος η υψηλή συγκέντρωση  $\text{H}^+$  που προκαλείται από την ισχαιμία μπορεί να συναγωνίζεται με το  $\text{Ca}^{++}$  στους υποδοχείς της τροπονίνης, με αποτέλεσμα την επιδείνωση της αντεπίδρασης ακτίνης – μυοσίνης και την αδυναμία της σύσπασης.

Η φυσιολογική καρδιά μπορεί να αναπτύξει μόνο ένα έλλειμμα  $\text{O}_2$  και χρειάζεται μια συνεχή παροχή  $\text{O}_2$  για να διατηρήσει τη συστολική της δραστηριότητα, σε αύξηση του έργου παλμού (Ardehali A, Ports T A, 1990).

Αυτή η παροχή εξαρτάται από τη στεφανιαία αιματική ροή, η οποία κατά την εγκατάσταση στεφανιαίας πάθησης είναι επηρεασμένη από την παρουσία των ανατομικών στενώσεων (Young MA, Vatner SF 1986). Επιπλέον, η ισχαιμία εμπλέκει όχι μόνο την εξασθένηση του  $\text{O}_2$ , αλλά επίσης την ανεπαρκή μετακίνηση των μεταβολιτών που οφείλονται στην ελαττωμένη αιμάτωση και σε διαφορές από υποξία ή ανοξία.

Στο υπενδοκάρδιο ο συνδυασμός ενός μεγαλύτερου τοιχωματικού stress, μιας μεγαλύτερης αντίστασης στη ροή και μιας υψηλότερης μεταβολικής απαίτησης έχει ως αποτέλεσμα λιγότερη αιμάτωση και μεγαλύτερη ευαισθησία για ισχαιμία (Bell, Fox AC 1974



ΕΙΚΟΝΑ1

### Κινητικότητα τοιχωμάτων αριστεράς κοιλίας

- Ανω Αριστερά, φυσιολογική κινητικότητα μεσοκοιλιακού και κατωτέρου
- Μέσο, δυσκινησία μεσοκοιλιακού και υπερκινητικότητα κατωτέρου
- Δεξιά, υποκινησία κατωτέρου
- Κάτω Αριστερά, δυσκινησία μεσοκοιλιακού και πλαγίου με παθολογική Doppler διαμετροειδική ροή
- Μέσο, δυσκινησία μεσοκοιλιακού και πλαγίου
- Δεξιά, ακινητικό κατώτερο και δυσκινησία προσθίου

Η οξεία απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας προκαλεί παράδοξη κινητικότητα, συστολική προβολή ή δυσκινησία στο ισχαιμούν τμήμα του μυοκαρδίου που ισχαιμεί, ελαττώνει τη συσταλτικότητα (υποκινησία ή ακινησία ή δυσκινησία) στο γειτνιάζον τμήμα και την υπερκινητικότητα στο μη προσβαλλόμενο υγιές μυοκάρδιο, που απεικονίζονται με την ηχοκαρδιογραφία (Kerber RE και συν, 1975 Lew NYW και συν, 1985). (ΕΙΚΟΝΑ1) Μελέτες σε ανθρώπους που έπασχαν από αγγειοσυσπαστική στηθάγχη έδειξαν ότι με την

ελάττωση της τμηματικής μυοκαρδιακής αιμάτωσης, ακολούθησε αξιοσημείωτη ελάττωση της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου. (Chierchia S και συν, 1980, Bishop VS και συν, 1974). Αργότερα, ειδικοί έδειξαν ότι η διαστολική δυσλειτουργία κατά κανόνα προηγείται της συστολικής δυσλειτουργίας και ότι η παρατεταμένη διαστολική δυσλειτουργία μπορεί να ακολουθεί βραχείες περιόδους της στεφανιαίας απόφραξης (Bishop VS και συν, 1974, Heyndrick G, και συν., 1975, Jennings RB, Ganote CE, 1974 Jennings RB και συν, 1985).

Οι Wijns και συν, 1986 έδειξαν μια τμηματική αύξηση του Stiffness της αριστερής κοιλίας μέσα σε 20 sec από την απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας. Έδειξαν επίσης ότι η αριστερή κοιλιακή διαθεσιμότητα ελαττώνεται πριν τη συστολική (Aroesty JM και συν, 1985). Όμοια αποτελέσματα έχουν ληφθεί και πιο πρόσφατα κατά τη διάρκεια στεφανιαίας αγγειοπλαστικής (Wijns W και συν, 1986, Piscione F και συν, 1987).

Η σειρά των λειτουργικών συμβαμάτων που προκαλούνται από την ισχαιμία αρχίζει με την ελάττωση της ενδοτικότητας της αριστερής κοιλίας (παράταση της χάλασης του μυοκαρδίου ( $dp/dt$ ) και αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης και ακολουθείται από έκπτωση της συστολικής λειτουργικότητας ( $dp/dt$ ).

Αυτές οι μεταβολές φαίνονται με την ηχοκαρδιογραφία-Doppler από τις μεταβολές της διαμιτροειδικής ροής, της διαορτικής, της τμηματικής αλλά και της ολικής λειτουργικότητας και διάτασης της αριστερής κοιλίας.

Ο Armstrong WF, 1988 έχει δείξει μια καλή συσχέτιση μεταξύ ελάττωσης της ροής και της λειτουργικότητας, αλλά για να εκδηλωθούν παθολογικές κινήσεις του τοιχώματος η ροή πρέπει να ελαττωθεί στο 50% και στο 5% τουλάχιστον του τμήματος του μυοκαρδίου. Οι μεταβολές στη διαστολική και συστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας προηγούνται δευτερόλεπτα των μεταβολών του ST διαστήματος και ακολουθούνται από προοδευτική κοιλιακή διάταση : (Wijns W και συν, 1986, Piscione F και συν, 1987). Όλες οι αναφερόμενες μεταβολές γρήγορα αποκαθίστανται όταν αποκατασταθεί έγκαιρα η αιμάτωση.

Όταν αποκαθίσταται η ροή μέσα σε 1 ώρα δεν συμβαίνει φανερή νέκρωση (Lavalley και συν 1983). Εν τούτοις πολλές κυτταρικές λειτουργίες μπορεί να παραμένουν επηρεασμένες για μακρό χρονικό διάστημα.

15 λεπτά στεφανιαίας απόφραξης μπορούν να προκαλέσουν παθολογικά χαμηλά επίπεδα ATP για περισσότερο από 3 ημέρες (De Boer LWV, 1998), και αυτά με τη σειρά τους να οδηγήσουν σε μεταβολές δομικές (κένωση γλυκογόνου) και κυτταροπλασματικές, οι οποίες είναι δυνατόν να επιμένουν για μερικές ημέρες (Jennings RB, και συν, 1985, De Boer και συν, 1998) και να μειώσουν τη συστολική και διαστολική λειτουργικότητα μέχρι και 10 ημέρες (Tilton GD και συν, 1985). Αντίθετα, μια βραχεία ισχαιμική περίοδος μπορεί να ζαλίσει, να καταπλήξει το μυοκάρδιο χωρίς να το νεκρώσει, η δε δημιουργία μια σοβαρής ισχαιμίας μπορεί να προκαλέσει καθυστερημένη ανάληψη της μυοκαρδιακής λειτουργίας (Fragasso G, 1991).

**Η κατάσπαση του ST του ΗΚΓ** αντανακλά την ειδική ευαισθησία της υπενδοκάρδιας ισχαιμίας. Τα ισχαιμικά μυοκύτταρα συνεισφέρουν λιγότερη ενέργεια στην  $Na^+/K^+$  αντλία, με αποτέλεσμα απώλεια του ενδοκυτταρικού  $K^+$  και μερική εκπόλωση των κυττάρων της ισχαιμικής περιοχής. Αυτά τα κύτταρα είναι όμως στην πιο αρνητική δυναμική απ' ό,τι τα φυσιολογικά εκπολούμενα κατά τη διάρκεια της συστολής, δημιουργώντας ένα ηλεκτρικό ρεύμα από το επικάρδιο στο ενδοκάρδιο (δηλ.: μακριά από την επιφάνεια των ηλεκτροδίων) με αποτέλεσμα την πτώση του ST διαστήματος (Sugishita και συν, 1988).

**Στη σταθερή στηθάγχη**, ο κύριος μηχανισμός ανάπτυξης ισχαιμίας είναι η αύξηση των αναγκών του μυοκαρδίου σε  $O_2$  χωρίς ανάλογη αύξηση τη προσφοράς.

Θεωρείται ότι η ανατομική βλάβη στη σταθερή στηθάγχη είναι η σταθερή αθηρωματική πλάκα της στεφανιαίας αρτηρίας (Collins P, Fox KM, 1990 Kaski JC και συν, 1991).

**Στην ασταθή στηθάγχη**, ο κύριος μηχανισμός πρόκλησης της ισχαιμίας είναι η ελάττωση της προσφοράς  $O_2$  στο μυοκάρδιο χωρίς να υπάρχει αύξηση των αναγκών του σε  $O_2$  (Braunwald E 1989, Chierchia S και συν, 1980). Κύριοι

παράγοντες υπεύθυνοι για την ελαττωμένη προσφορά  $O_2$  θεωρούνται η εξελκωμένη αθηρωματική πλάκα, η θρόμβωση και ο σπασμός των στεφανιαίων αρτηριών (Fuster V και συν, 1990).

Η οξειδωση και η αύξηση της συγκέντρωσης  $K^+$  στους προσβεβλημένους ιστούς μπορεί να πυροδοτεί έκκριση από τα μυοκαρδιακά κύτταρα ουσιών όπως αδενοσίνης, βραδυκινίνης, ισταμίνης, ή σεροτονίνης και ευαισθητοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Οι αναφερόμενες εκδηλώσεις της μυοκαρδιακής ισχαιμίας μπορεί να αλλοιωθούν από τα επίπεδα ενδορφίνης κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών που προκαλούν ισχαιμία (Sheps και συν, 1987). Κλινικές εμπειρίες δηλώνουν ότι παθολογικές τμηματικές κινητικότητες μπορεί να παρέχουν στηθάγχη ή ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές (Battler A και συν, 1980. Gallagher KP και συν, 1983. Sugishita και συν, 1983. Hanser AM και συν 1985. Wohlgeleuter D και συν, 1986).

Κατά τη διάρκεια πλήρους και οξείας διακοπής της αιματικής ροής κατά τη στεφανιαία αγγειοπλαστική, οι Hauser και συν, 1985 σημείωσαν ότι η απόφραξη της στεφανιαίας ακολουθούνταν από παθολογική κινητικότητα του τοιχώματος στο 86%,  $19 \pm 8$  δευτερόλεπτο μετά το φούσκωμα το μπαλονιού και προκάρδιο άλγος στο 41%,  $39 \pm 10$  δευτερόλεπτα μετά το φούσκωμα του μπαλονιού.

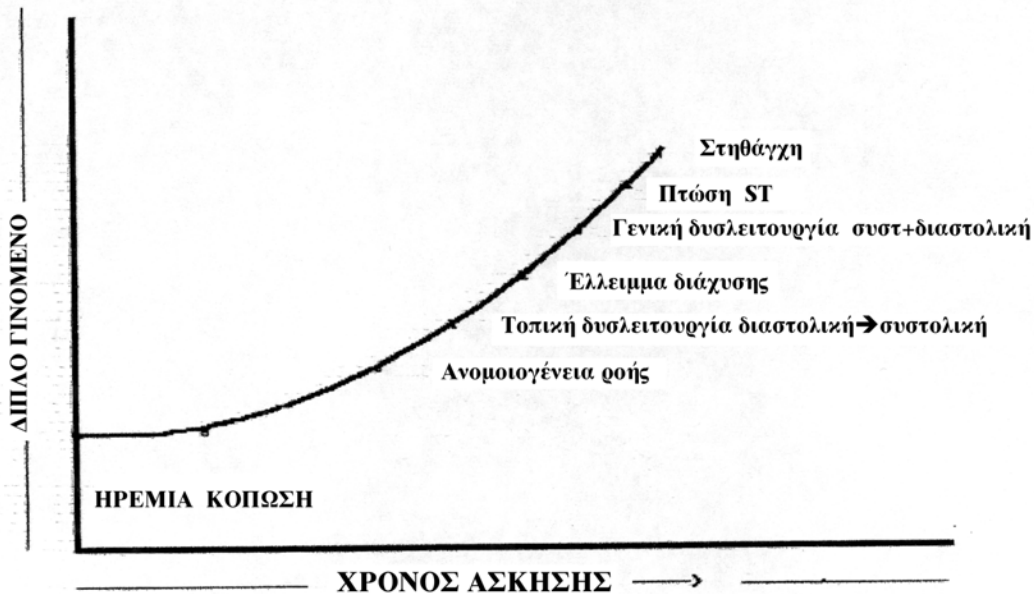
Αν και η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, οι ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές κυρίως πτώση του ST και η στηθάγχη είναι εκδηλώσεις της ισχαιμίας, ο χρόνος εμφάνισής τους μπορεί να είναι διαφορετικός και ασύμφωνος π.χ. παρουσία της μιας μόνο βάσει του ισχαιμικού κυττάρου της.

Βάσει του τροποποιημένου σχήματος του Beller GA, 1988, προκύπτει ότι ο βαθμός βαρύτητας της ισχαιμίας και οι εκδηλώσεις που συνεπάγεται δίνουν πολλές διαβαθμίσεις αποτελεσμάτων, τα οποία επηρεάζονται σημαντικά από το βαθμό της στένωσης.

Αν αυτή είναι >83% παρατηρείται μείωση της ροής σε ηρεμία, ενώ για να παρατηρηθεί μείωση της μέγιστης αντιδραστικής υπεραιμίας αρκεί στένωση διαμέτρου 30%.

Η στένωση όμως των στεφανιαίων μπορεί να ποικίλει από στιγμή σε στιγμή ανάλογα με την εμφάνιση σπασμού ή με την αύξηση του τόνου των στεφανιαίων, με αποτέλεσμα να είναι αναρίθμητες οι πιθανές ποικιλίες εκδήλωσης της δυσαρμονίας ροής – μυοκαρδιακών απαιτήσεων.

Ο ισχαιμικός αυτός καταρράκτης (πίνακας 2) περιγράφει την παθοφυσιολογική συνέχεια που αρχίζει με την αρχή της παθολογικής αιμάτωσης μέχρι και την εκδήλωση των κλινικών συμπτωμάτων. (Nesto RW και Kowalchuck EJ, 1987. Wyatt HL και συν, 1975. Beller GA, 1988).



ΕΙΚΟΝΑ:2.Η πορεία των διαταραχών λειτουργίας του μυοκαρδίου κατά την δοκιμασία κόπωσης, κατά τον Beller, 1998.

Με βάση τα παραπάνω, για πρόληψη της ισχαιμίας του μυοκαρδίου στην κλινική πράξη, οι στόχοι πρέπει να είναι:

α) θεραπευτικοί χειρισμοί που να αυξάνουν την προσφορά  $O_2$  στο μυοκάρδιο

β) θεραπευτικοί χειρισμοί που να ελαττώνουν τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε  $O_2$ .

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ**

### **ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗ ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ**

Ο όρος ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια πρωτοχρησιμοποιήθηκε από τους Burch και συνεργάτες του στο 1970 και αναφέρεται στην κατάσταση κατά την οποία η στεφανιαία νόσος έχει σαν αποτέλεσμα τη σοβαρή μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και η οποία συχνά είναι δυσδιάγνωστη από τις εκδηλώσεις της πρωτοπαθούς μυοκαρδιοπάθειας (Burch GE και συν, 1972).

Η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια παραμένει μια πάθηση με καθορισμένο κλινικό σύνδρομο, αν και η σταθερή στηθάγχη μπορεί να είναι η κύρια κλινική εκδήλωσή της σε κάποια στιγμή του χρόνου.

Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να εξαφανιστούν και να αντικατασταθούν από δύσπνοια και κόπωση με την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας.

Σύνηθες είναι ένα προηγούμενο ιστορικό οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, όμως σε μερικούς ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς ιστορικό στηθάγχης, πρωτοπαθής καρδιομυοπάθεια μπορεί να είναι λάθος διαγνωσμένη, εκτός εάν έχει γίνει στεφανιογραφία.

Αμφότερες, πρωτοπαθής και ισχαιμική διατακτική καρδιομυοπάθεια, χαρακτηρίζονται από προοδευτική καρδιακή διάταση ακολουθούμενη από ανάπτυξη της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Ιστολογική εξέταση, του μυοκαρδίου δεν οδηγεί εύκολα στο διαχωρισμό τους και παθολογοανατομικές μελέτες μετά θάνατο συνήθως δείχνουν εκτεταμένες interstitial και περιαγγειακές ινώσεις (Yatteau RF και συν, 1974. Hudson RED, 1973).

Επομένως η διαφορική διάγνωση μπορεί μόνο να στηριχτεί στην παρουσία ή απουσία αξιόλογης επικαρδιακής στεφανιαίας νόσου ή εργαστηριακής ένδειξης της ισχαιμίας. Η δε στεφανιογραφία θα δώσει τη διάγνωση.



Σε μερικές όμως περιπτώσεις μπορεί να πρόκειται για σύνδρομο (X).

- στεφανιογραφία φυσιολογική,
- θετικό τεστ κόπωσης,
- στηθάγχη

και επιδείνωση της κοιλιακής διαστολικής πλήρωσης εκτιμώμενη από μετρήσεις του Doppler της διαμυτροειδικής ροής. Οι αιτίες αυτού του ευρήματος παραμένουν αδιαφανείς (unclear), αλλά η παρατήρηση ότι σ' αυτούς τους ασθενείς το pattern της διαστολικής πλήρωσης είναι σταθερώς βελτιούμενο, στους έχοντες στηθάγχη με μακρό χρόνο θεραπείας με β-blockers δηλώνει ότι η ισχαιμία μπορεί τελικά να είναι η αιτία (Fragasso G και συν, 1996). Παθολογική διαστολική πλήρωση θα μπορούσε να είναι το πρώτο σημείο της προοδευτικής επιδείνωσης της αριστερής κοιλίας, το οποίο σε μερικές φορές παρατηρήθηκε σε ασθενείς με σύνδρομο X (Opherk D και συν, 1989. Romeo F και συν, 1993). Σύμφωνα με μορφολογικές ενδείξεις, ο κολλαγονικός ιστός μπορεί να έχει υποστεί σοβαρή βλάβη από αναστρέψιμη ισχαιμική βλάβη (Zhao H και συν, 1987). Επαναλαμβανόμενα επεισόδια της ισχαιμίας μπορεί να έχουν μια συσσωρευμένη επίδραση και να προκαλούν εστιακή νέκρωση και έτσι πιθανό να εξηγούνται τα νεκροτομικά ευρήματα των πολλαπλών μικρών εστιών ίνωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο χωρίς κλινικές ενδείξεις εμφράγματος του μυοκαρδίου (Geft IL και συν, 1982).

Μέχρι πρόσφατα, επιμένουσα επιδείνωση της αριστερής κοιλιακής λειτουργικότητας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο θεωρείτο ως αποτέλεσμα νέκρωσης των καρδιακών κυττάρων.

Η παρατήρηση ότι σε πολλούς τέτοιους ασθενείς φυσικές και φαρμακολογικές δοκιμασίες ή μετά εκτακτοσυστολική εκπόλωση, (Ouka SH και συν. 1982), η εξάσκηση (Rozanski A και συν, 1982) και η έγχυση επινεφρίνης (Horn HR και συν, 1974) μπορούσαν να προκαλέσουν αξιοσημείωτη βελτίωση της τμηματικής λειτουργικότητας, οδήγησε στον όρο του Hibernation myocardium (λαθρόβιον μυοκάρδιο)

Πράγματι, τμήματα του μυοκαρδίου τα οποία υποαιματώνονται και συστέλλονται παθολογικά «εν ζωή», μπορεί να φαίνονται μικροσκοπικά φυσιολογικά όταν εξεταστούν με βιοψία (Mamlin JI και συν, 1964) και να ανανήψουν τη συστολική τους λειτουργία μετά από εγχείρηση επαναιμάτωσης (Bourassa M και συν, 1972. Porcio KA και συν, 1977. Chesebro JH και συν, 1978).

Μια ποικιλία από δοκιμασίες χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για να ελέγξουν αν πράγματι υπάρχουν τμήματα του μυοκαρδίου που μπορούν να ανανήψουν μετά από επαναιμάτωση, όπως η χρήση της ισομετρικής ή ιστοτονικής άσκησης, η έγχυση διπυριδαμόλης, η ενδοφλέβια έγχυση κατεχολαμινών, η κολπική βηματοδότηση και μετά έκτακτη συστολή.

Μια ανασκόπηση των διαθέσιμων μεθόδων και των περιορισμών τους έχει ανακοινωθεί πρόσφατα (Fragasso G και συν, 1993).

Μεταξύ των πρόσφατων τεχνικών η PET (positron emission tomography) έχει προταθεί σαν το gold standard για τον καθορισμό του ζώντος μυοκαρδίου.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει την αυξημένη χρησιμοποίηση γλυκόζης στις εμφραγματικές περιοχές και περιγράφηκαν διάφορα ποικίλα patterns της πρόσληψης της [ $^{18}\text{F}$ ] φλουοροδεοξυγλυκόζης (FDG), μιας γλυκόζης ανάλογης με εκείνη των αρχικών βημάτων του γλυκολυτικού μεταβολισμού (Brunken R και συν, 1986 Ratib O και συν, 1982).

Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η παρουσία της μεταβολικής δραστηριότητας του μυοκαρδίου καθορίζεται από την FDG πρόσληψη (Tillich J και συν, 1986).

Έχει πρόσφατα επιβεβαιωθεί η παρουσία αναστρεψιμότητας ζώντος ιστού στην πλειονότητα των ασθενών με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (Fragasso G και συν 1993): Έχουμε επίσης δείξει ότι η έκταση αναστρέψιμου ζώντος ιστού φαίνεται να συσχετίζεται με το χρόνο από την αρχή του οξέος συμβάντος, και δηλώνει, ότι περισσότερος ζων ιστός παρουσιάζεται στα πρόσφατα εμφράγματα.

Επομένως, το μυοκάρδιο το οποίο επιβίωσε στις αρχικές ισχαιμικές προσβολές, αλλά παραμένει σοβαρά υποαιματούμενο για παρατεταμένη χρονική

περίοδο, μπορεί να μεταπέσει σε νεκρωτικό και να αντικατασταθεί από ουλώδη ιστό.

Ο καθορισμός της παραμένουσας βιωσιμότητας σε κριτικά όρια αυξάνει την ανάγκη για ένα απλό, αναίμακτο, σχετικά φθηνό διαγνωστικό εργαλείο ανίχνευσής της. Για το σκοπό αυτό ένας αριθμός τεχνικών έχει χρησιμοποιηθεί. Μεταξύ δε αυτών η δυναμική ηχοκαρδιογραφία με ντομπουταμίνη ως η πιο συνηθισμένη.

Άλλοι έχουν χρησιμοποιήσει τη δοκιμασία κόπωσης με ΗΚΓ, κατά την οποία η ανάσπαση του ST τμήματος στην πρώιμη μετεμφραγματική περίοδο είναι πράγματι ένας αξιόπιστος κλινικός δείκτης της παραμένουσας μυοκαρδιακής βιωσιμότητας (Margonato A και συν, 1992 και 1995).

Αυτό το σημείο μεταξύ των άλλων ΗΚΓ-φικών μεταβολών, όπως και μια αποκατάσταση στο φυσιολογικό του κύματος T, μπορεί να βοηθήσουν για επεμβάσεις επαναγγείωσης (Pizzetti G και συν. 1994. Salustri A και συν, 1995).

Σε ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία πάθηση, η αύξηση της άσκησης προκαλεί ισχαιμία, με αποτέλεσμα αξιοσημείωτη συστολική και διαστολική δυσλειτουργία.

Πράγματι, σε μια σχετικά μικρή ομάδα ασθενών με σοβαρή πολυαγγειακή πάθηση, η οποία ανέπτυξε με άσκηση σοβαρή αναστρέψιμη ισχαιμία, παρατηρήσαμε ότι η αριστερή κοιλιακή λειτουργικότητα διατηρήθηκε για περίοδο παρακολούθησης πάνω από 4 χρόνια (Chesebro JH και συν, 1978).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ**

### **ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΤΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ**

Οι περισσότεροι ασθενείς στην ηρεμία δεν έχουν συμπτώματα (π.χ. στηθάγχη), διότι δεν έχουν διαταραχή του ισοζυγίου προσφοράς- ζήτησης O<sub>2</sub>. Αυτός είναι και ο λόγος που όλες οι απεικονιστικές μέθοδοι (ραδιοϊσότοπα, ηχοκαρδιογράφημα) χρησιμοποιούν κάποια μορφή stress (σωματικό ή φαρμακολογικό ή συνδυασμό) για να προκαλέσουν διαταραχή του ισοζυγίου λόγω δυσανάλογης αύξησης της ροής αίματος μέσω της στενωμένης αρτηρίας σε σχέση με τις φυσιολογικές. Αυτή η δυσαναλογία έχει τοπικό χαρακτήρα και προκαλεί στην αρχή ανομοιομέρεια της ιστικής αιμάτωσης (Hypoperfusion), που ανιχνεύεται με τεχνικές που «βλέπουν» την ιστική αιμάτωση, π.χ. ραδιοϊσότοπα, ηχοκαρδιογράφημα αντίθεσης (contrast echo).

Ακολουθούν οι διαστολικές διαταραχές, διότι η διαστολική λειτουργία είναι πιο ευαίσθητη στην ισχαιμία από τη συστολική.

Στη συνέχεια εμφανίζονται οι συστολικές διαταραχές, που έχουν τοπικό χαρακτήρα και που περιορίζονται μόνο στην ισχαιμική περιοχή.

Η συστολική αυτή δυσλειτουργία ανιχνεύεται με το ηχοκαρδιογράφημα κόπωσης, το οποίο «βλέπει» την τμηματική αυτή δυσλειτουργία.

Όσο αφορά στο ηλεκτροκαρδιογραφικό σημείο της ισχαιμίας (πτώση του ST) που ανιχνεύεται στην κόπωση και τη στηθάγχη (κλινικό σημείο), αποτελούν μεθύτερα φαινόμενα.

Η σειρά αυτή των γεγονότων και οι τεχνικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν φαίνονται παραστατικά στον πίνακα 2.

## ΣΤΕΝΩΣΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ

- Στεφανιογραφία

## ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΙΣΤΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ (HYPOPERFUSION)

- Ραδιοϊσότοπα

- Ηχοκαρδιογραφία αντίθεσης "Contrast Echo"

## ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

		<b>Δείκτης</b>	
1) ΧΑΛΑΣΗ	- Καθετηριασμός	<b>T =</b>	Χρονική σταθερά χάλασης
	- Ηχοκαρδιογραφία	<b>IVRT =</b>	Χρόνος ισοογκωτικής χάλασης
2) ΠΛΗΡΩΣΗ	- Καθετηριασμός	<b>PFR, TPFR</b>	PFR: μέγιστος ρυθμός πλήρωσης
	- ραδιοϊσότοπα	<b>PFR, TPFR</b>	
	- ηχοκαρδιογράφημα	<b>PFR, TPFR</b>	TPFR: χρόνος μέχρι το μέγιστο ρυθμό πλήρωσης
	- Doppler	<b>E max, A max, DT κλπ.</b>	E max= μέγιστη ταχύτητα διαμυροειδικής ροής A max= μέγιστη ταχύτητα κατά τη συστολή του κόλπου DT = χρόνος επιβράδυνσης
3) STIFFNESS	- καθετηριασμό	<b>K.C</b>	K.C: σταθερά

## **ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ**

- Ηχοκαρδιογραφία κόπωσης

## **ΣΤΗΘΑΓΧΗ**

- Ιστορικό – κλινική εικόνα
- **Πίνακας 2**

## **ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΤΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ**

Η πρόκληση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου γίνεται με πολλούς δοκιμασίες που εφαρμόζονται με σκοπό να υπάρξει δυσαρμονία μεταξύ στεφανιαίας ροής και απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο.

Διακρίνονται δε αυτές σε:

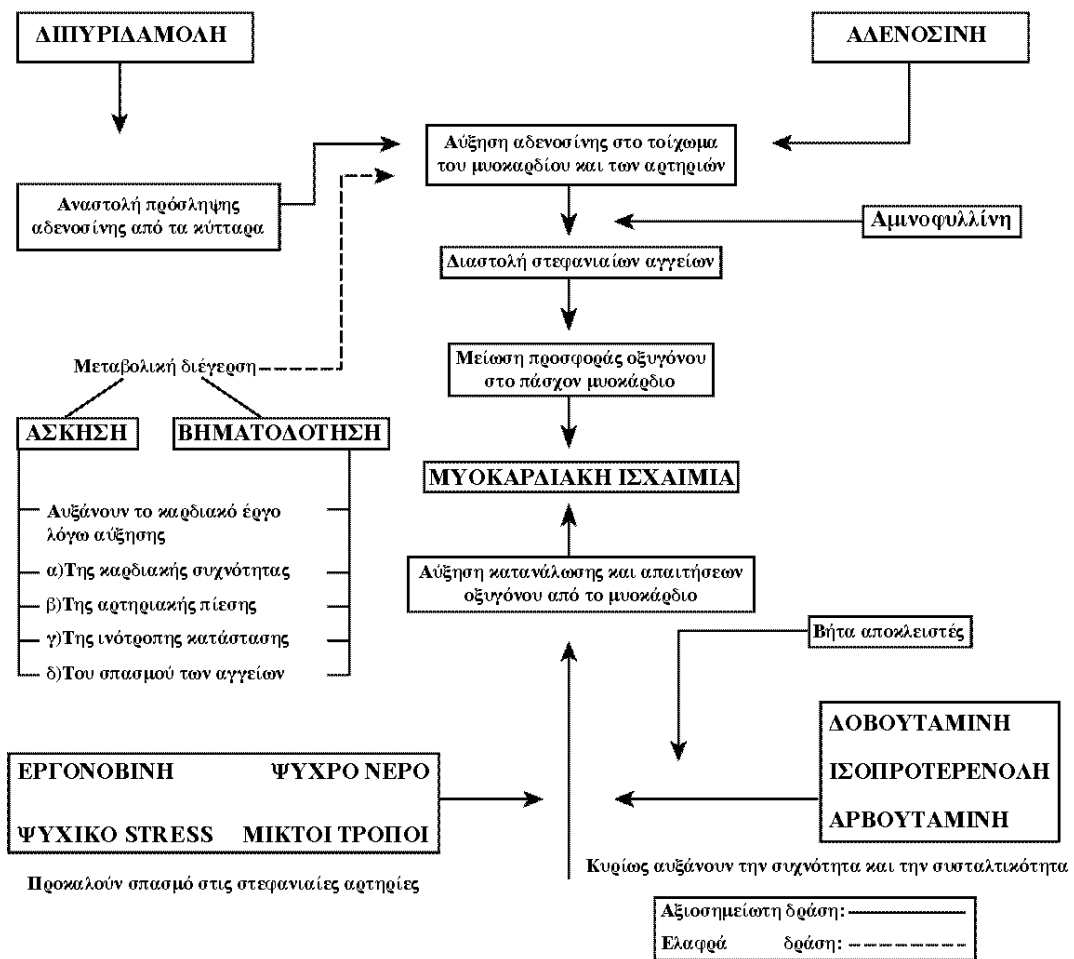
A) Δοκιμασίες που αυξάνουν την κατανάλωση του οξυγόνου, όπως:

- Διάφορα είδη κόπωσης (κυλιόμενο τάπητα ή κυκλοεργόμετρο ή ισομετρική άσκηση).
- Διάφοροι δοκιμασίες αύξησης της καρδιακής συχνότητας ή της συσταλτικότητας, όπως; ταχεία βηματοδότηση ή χορήγηση ισοπροτερενόλης ή δοβουταμίνης ή αρβουταμίνης.

B) Με δοκιμασίες που επιφέρουν μεταβολή της στεφανιαίας κυκλοφορίας (ελάττωση της προσφοράς του οξυγόνου):

- Λόγω υποκλοπής (διπυριδαμόλη, αδενοσίνη)
- Λόγω σπασμού (εργονοβίνη), δοκιμασία ψυχρού ύδατος, ψυχικό stress μικτοί τρόποι ή και

Γ) Με συνδυασμό των παραπάνω. ΕΙΚΟΝΑ 3.



ΕΙΚΟΝΑ:3.Τρόποι ανέγνυσης της ισχαιμίας του μυοκαρδίου



## **A. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΗΝ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΤΟΥ O<sub>2</sub>**

### **α) Κόπωση**

Κατά τη διάρκεια της κόπωσης 3 είναι οι κύριοι καθοριστές της κατανάλωσης του O<sub>2</sub> : α) Η καρδιακή συχνότητα, β) η αρτηριακή πίεση και γ) η ινότροπη κατάσταση. Όλοι αυξάνουν αυξάνοντας το καρδιακό έργο.

Μια αλλαγή από την ύπτια στην όρθια θέση έχει ως αποτέλεσμα να ελαττώνεται η φλεβική επιστροφή, ο τελοδιαστολικός όγκος αίματος και η αρτηριακή πίεση, ο όγκος παλμού και ο καρδιακός δείκτης, το καρδιακό έργο, και να καθυστερεί η εμφάνιση της ισχαιμίας (Froelicher VF 1987 Likewise).

Δυναμικές μεταβολές στον τόνο των στεφανιαίων αρτηριών στις θέσεις των αθροσκληρυντικών πλακών μπορούν να παραχθούν κατά τη διάρκεια της άσκησης και λόγω αγγειόσπασμου (Flamm SD και συν, 1990).

### **β) Βηματοδότηση**

Ο πρωτοπαθής μηχανισμός για την παραγωγή της ισχαιμίας κατά τη διάρκεια βηματοδότησης είναι η ανάπτυξη ταχυκαρδίας και μπορεί να είναι ίση με αυτή της άσκησης.

Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης και η ινοτροπική κατάσταση είναι μικρές και δευτεροπαθείς και μπορεί και να οφείλονται και σε αγγειόσπασμο.

Ο Nebel EG και συν, 1990 έχει δείξει ότι μια απλή αύξηση της καρδιακής συχνότητας προκαλούμενη από βηματοδότηση έχει σαν αποτέλεσμα την μεγαλύτερη αγγειοδιαστολή σε ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, αλλά ότι οι στενώσεις των στεφανιαίων αρτηριών συνοδεύονται με παράδοξη απώλεια στο μέγεθος του αυλού, δηλώνοντας ότι μια ελάττωση στη στεφανιαία παροχή μπορεί επίσης να προκαλέσει την αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

## γ) Δοβουταμίνη

Η ινότροπος δράση της δοβουταμίνης, αντανakλά ένα συνδυασμό των  $\alpha$  και  $\beta_1$  διεγέρτη και ισούται σε δραστικότητα με εκείνη της επινεφρίνης (Ruffolo RR 1987). Στην αγγειολογία η  $\alpha_2$  αγγειοδιασταλτική επίδραση της Ντοπαμίνης αντισταθμίζεται από τη  $\beta_1$  αγγειοσυσπαστική δραστηριότητα, όμως οριακά οι καθαρές μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, που ακολουθούνται από την έγχυση της δοβουταμίνης και που παράγουν μια δυναμική περιορισμού της δοκιμασίας, οφείλονται στην ανάπτυξη υπότασης.

Όμως, αν και η ινότροπη κατάσταση μεγαλώνει από τη χορήγηση δοβουταμίνης, οι πιο ενδιαφέροντες καθοριστές της κατανάλωσης του  $O_2$  (καρδιακή συχνότητα και αρτηριακή πίεση) αυξάνονται σε ένα μικρότερο βαθμό απ' ότi όταν χρησιμοποιούμε υπομεγίστη κόπωση.

Η ανάπτυξη της ισχαιμικής απάντησης στην παρουσία στεφανιαίων στενώσεων είναι ανάλογη με την άσκηση – με μια ελάττωση αρχικώς της θετικής ινότροπου δράσης, με αποτέλεσμα τμηματική κοιλιακή δυσλειτουργία (Mc Gillen και συν, 1988).

Ενώ η ανάπτυξη της ισχαιμίας φαίνεται να συσχετίζεται κυρίως με την χρονότροπο δράση αυτής της ουσίας, ο βαθμός της ισχαιμίας μπορεί να ξεπερνά εκείνη την αναμενόμενη στο επίπεδο του καρδιακού έργου και να οφείλεται σε μεταβολικές δράσεις γνωστές ως έλλειμμα  $O_2$  (Rude RE και συν, 1982), να είναι δε ανεξάρτητη από τις μεταβολές της καρδιακής συχνότητας (Suga H και συν, 1983. Vasu MA και συν, 1978. Vanoverschelde και συν, 1992. Mairesse και συν, 1993. Ohgoshi Y και συν, 1991).

Η αιτία του ελλείμματος του  $O_2$  είναι ασαφής, όμως θα μπορούσε να αντανakλά μια αυξημένη ενέργεια λόγω χρονότροπης δράσης της ουσίας και λόγω επαναπρόσληψης  $Ca^{++}$  μετά από αδρενεργική διέγερση (Chung N και συν, 1991).

## **B. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΕΛΑΤΤΩΝΟΥΝ ΤΗΝ ΠΡΟΣΦΟΡΑ O<sub>2</sub>**

### **α) Αγγειοδιασταλτικά**

Τα αγγειοδιασταλτικά των στεφανιαίων προκαλούν μυοκαρδιακή ισχαιμία από μια παράδοξη επιδείνωση της παροχής του O<sub>2</sub> λόγω πτώσης της πίεσης στα αγγεία παροχής, με αποτέλεσμα την ελάττωση της παράπλευρης ροής.

Αυτή μπορεί να είναι κάθετη από το ενδοκάρδιο στο επικάρδιο, οριζόντια από περιοχές αιματούμενες από μια στενωμένη αρτηρία σε φυσιολογικώς αιματούμενες περιοχές ή να εμπλέκει άλλους μηχανισμούς (Picano E 1989).

Επιπλέον ένας βαθμός από αυξημένες απαιτήσεις μπορεί να συμβάλλει στην γένεση της ισχαιμίας. Οι μεγαλύτεροι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες των στεφανιαίων είναι η αδενοσίνη και η διπυριδαμόλη.

Η αδενοσίνη είναι μία πολύ δυναμική ενδογενής αγγειοδιασταλτική ουσία η οποία μπορεί να χορηγηθεί άμεσα ή έμμεσα (μέσω διπυριδαμόλης).

Η διπυριδαμόλη μπλοκάρει (δεσμεύει) την κυτταρική πρόσληψη της αδενοσίνης και οδηγεί σε μια αυξημένη συγκέντρωση της αδενοσίνης στο τοίχωμα του μυοκαρδίου και της αρτηρίας (Moser GH και συν, 1989).

### **β) Αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες**

Ο σπασμός των στεφανιαίων μπορεί να είναι ένας παράγοντας που συνεισφέρει στην ανάπτυξη της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, αλλά δεν είναι συνήθως η μοναδική αιτία.

Ο μηχανισμός του σπασμού δεν είναι καλά κατανοητός και το αγγειοσυσπαστικό ψυχικό stress (Spreccia και συν, 1984), ο υπεραερισμός ή η εργονοβίνη (Previtali και συν, 1989) μπορεί να μην ξαναπαρουσιάζουν την υποκείμενη παθοφυσιολογία.

Αυτά τα tests δεν είναι συνήθως ενδεικτικά.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΟΓΔΟΟ**

### **ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΤΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ**

#### **ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ**

##### **A. ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Αν και η εκλεκτική στεφανιαία αρτηριογραφία που καθιερώθηκε από το 1947 από τον Sones θεωρείται ακόμη και σήμερα το « gold standard» στον καθορισμό της στεφανιαίας ανατομίας, εν τούτοις αυτή έχει πολλά μειονεκτήματα (W Grossman και Braunwald E 1992). Το κυριότερο είναι ότι η στεφανιογραφία μελετά τον αυλό του αγγείου και όχι το τοίχωμα όπου υπάρχει η αθηρωματική νόσος, αδυνατώντας έτσι να αποκαλύψει την αθηρωματική νόσο πρώιμα.

Οι αρχικές βλάβες διαφεύγουν, γιατί η διάταση του έξω τοιχώματος του αγγείου στην πορεία της επαναδιαμόρφωσης (remodeling) αποκρύπτει την αθηρωματική πλάκα και δίνει την εντύπωση ότι το αγγείο είναι φυσιολογικό. Υπάρχει επίσης μεγάλη διακύμανση στην εκτίμηση του βαθμού της στένωσης μεταξύ δύο ή και του ίδιου παρατηρητή (Tarol EJ, Nissen SE 1995).

Η στεφανιογραφία υποεκτιμά το βαθμό της στένωσης σε σχέση με τα παθολογοανατομικά ευρήματα. Να σημειωθεί όμως ότι ο βαθμός της στένωσης δεν αντανακλά και τη φυσιολογική σημασία αυτής, διότι δεν υπάρχει καλή συσχέτιση με τη στεφανιαία εφεδρεία.

Η χρήση δε της στεφανιογραφίας ως αρχικής εξεταστικής μεθόδου σε βάση ρουτίνας για τη διάγνωση και εκτίμηση της στεφανιαίας νόσου οδηγεί σε υπερβολικές και άσκοπες πράξεις επαναγγείωσης (αγγειοπλαστική ή και by-pass) με αποτέλεσμα, όπως έδειξε η TIMI II στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, την αύξηση της θνητότητας. Έτσι, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρώιμη αποκάλυψη της στεφανιαίας νόσου.

Γι' αυτό για την ανίχνευση της ισχαιμίας χρησιμοποιούνται άλλες τεχνικές, όπως:

## **B. Η ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΗΣ**

α) Παρόλο που το ηλεκτροκαρδιογράφημα κόπωσης αριθμεί ζωή περίπου 69 χρόνων (Master AM Oppenheimer ST 1929), παραμένει ακόμη θαλερά και δεν προβλέπεται μείωση της δημοτικότητάς του στο εγγύς μέλλον.

Σκοπός αυτού είναι η διάγνωση της στεφανιαίας νόσου, η πρόγνωση καθώς και η παρακολούθηση των αρρώστων μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μετά από επεμβάσεις επαναγγείωσης του μυοκαρδίου (αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή ενδοαυλική αγγειοπλαστική).

Η τεχνική αυτή γίνεται ή με κυλιόμενο τάπητα ή με κυκλοεργόμετρο και σαν κριτήρια θετικότητας θεωρούνται τα εξής:

Η κατιούσα ή οριζόντια κατάσταση του τμήματος του ST/1 mm μετά την κόπωση και > 2 mm κατά την κόπωση.

Η ανιούσα κατάσπαση του ST παραμένουσα > 2 mm κάτω της ισοηλεκτρικής γραμμής 0,08 sec από το σημείο (J Rijnke RD και συν, 1980), ή η ανάσπαση του τμήματος ST.Gaasch WH, 1978. Weiner DA και συν, 1978 - Krajcer Z και συν, 1984. Chaline RA και συν, 1976 -Handler CE, Sowton E, 1985. Longhurst JC, Kraus WL, 1979 - Picano E και συν, 1988. Van Beek GJ και συν, 1988 - Michaelides AP και συν, 1988. Chronopoulos G και συν, 1988.

Η αρνητικοποίηση του κύματος V. (Chronopoulos G και συν, 1988) - Η αύξηση ύψους του κύματος R (Bonoris και συν, 1978) - (Poyatos ME και συν, 1984).

Η θετικοποίηση παθολογικού κύματος T (Limbart JW, Turn off HB, 1974. Marin 11 και συν, 1987)

Η εμφάνιση σκελικών αποκλεισμών (Williams MA και συν, 1988)

Ο δείκτης Αθηνών (mm) =  $DR - DQ - D_5$  aVF +  $(DR - DQ - D_5) V_3$  με ευαισθησία 75 – 86% και ειδικότητα 73 – 79%. (Michaelides και συν, 1990).

Η παρουσία ή μη στηθάγχης με πτώση του ST (Weiner DA και συν, 1978

Iskandrian AS, Hakki A-H, 1984, Peart J και συν, 1986 Dagenais GR και συν, 1988)

Η απουσία στηθάγχης παρά την πτώση του τμήματος ST συνιστά εικόνα «σιωπηρής ισχαιμίας».

Η παρουσία στηθάγχης μαζί με κατάσταση του ST τμήματος παρουσιάζει διαφορές έναντι της σιωπηρής ισχαιμίας και :

Συνεπάγεται μεγαλύτερη βαρύτητα στεφανιαίων βαθμών (Weiner DA και συν, 1978).

Συνοδεύεται δε από μεγαλύτερη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και μεγαλύτερη αιμοδυναμική επιβάρυνση κατά την κόπωση (Iskandrian AS, Hakki A.H, 1984), αν και κατά αρκετούς συγγραφείς δεν έχει χειρότερη πρόγνωση από τη σιωπηρή ισχαιμία (Peact J και συν, 1986, Dagenais GR και συν, 1988).

Τέλος, η ανεπαρκής αύξηση ή μείωση της αρτηριακής πίεσης αποτελεί ισχυρή ένδειξη βαριάς στεφανιαίας νόσου (Morris SN και συν, 1978 και η Acanfora D και συν, 1988). Θα πρέπει να τονιστεί ότι η δοκιμασία κόπωσης αποκαλύπτει μυοκαρδιακή ισχαιμία σε βλάβη που προκαλεί σημαντικό περιορισμό της ροής, ενώ τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα επισυμβαίνουν συχνότερα σε μικρές ή μέτριες στενώσεις (Ambrose JA και συν, 1988).

Ωστόσο υπάρχουν και αντενδείξεις για την εκτέλεση της δοκιμασίας κόπωσης, όπως είναι:

Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου < 6 ημερών, οξεία μυοκαρδίτις ή στένωση της αορτικής βαλβίδας, η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, οι αρρυθμίες χωρίς καλή ανταπόκριση σε αντιαρρυθμική αγωγή, η αρτηριακή υπέρταση (ΣΑΠ > 200 mmHg σε ηρεμία), η καρδιακή ανεπάρκεια και οξέα νοσήματα.

## **Γ. Η ΠΕΡΙΠΑΤΗΤΙΚΗ ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ (HOLTER)**

Το ΗκΓ/μα Holter δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν screening test για την πρώιμη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου, χρησιμοποιείται όμως για την εκτίμηση του ολικού ισχαιμικού φορτίου σε διαγνωσμένους στεφανιαίους ασθενείς, λαμβανομένου υπόψη ότι το 75-80% των ισχαιμικών επεισοδίων είναι σιωπηλά και ότι ασυμπτωματικά άτομα χωρίς στεφανιαία νόσο, με διαταραχές ST-T στο ΗκΓ μπορεί να έχουν παροδική επιπρόσθετη κατάσπαση ST (Economou A και συν 1982 και 1984).

## **Δ. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ**

Αν και οι μεταβολές του ST που προκαλούνται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) κατά τη δοκιμασία κόπωσης είναι τα κυριότερα διαγνωστικά κριτήρια για τη στεφανιαία νόσο εν τούτοις μόνο το 35% περίπου των ασθενών έχουν διαγνωστικό ΗΚΓ (Ashburn WI και συν, 1978) ή μπορούν να εκτιμήσουν την κόπωση.

Γι' αυτό και ο συνδυασμός της δοκιμασίας κόπωσης με μια απεικονιστική μέθοδο παρουσιάζει υψηλότερη ευαισθησία από την απλή δοκιμασία κόπωσης και επιφυλάσσεται για τις περιπτώσεις εκείνες όπου απαιτείται συμπληρωματική δοκιμασία, όπως επί αμφιβόλου αποτελέσματος, ή ακόμη και ως δοκιμασία επιλογής επί ειδικών όμως περιπτώσεων, κατά τις οποίες οι ασθενείς δεν μπορούν να υποβληθούν σε πλήρη ή καθόλου κόπωση σε συνδυασμό με φαρμακευτικές δοκιμασίες, όπως χορήγηση διπυριδαμόλης, δοβουταμίνης κ.α. (Jones RH και συν, 1981. Maddahi και συν, 1979). Η απόφαση, επομένως, για την επιλογή της μιας ή της άλλης δοκιμασίας εξαρτάται από την ικανότητα του αρρώστου, τη δυνατότητα του εργαστηρίου και την ακρίβεια της μεθόδου στη συγκεκριμένη περίπτωση.

Σε περίπτωση όπου οι δοκιμασίες έχουν την ίδια ευαισθησία, η επιλογή εξαρτάται από την ύπαρξη προσπέλασης και εμπειρίας του ιδρύματος και ιδιαίτερα του χρήστη, ως επίσης και από το κόστος.

Για να έχουμε αντικειμενική σύγκριση των διαγνωστικών μεθόδων θα πρέπει να πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Κάθε τεχνική να διενεργείται σωστά και να ερμηνεύεται από έμπειρο προσωπικό.
- Η καταλληλότητα για σύγκριση των τεχνικών απαιτεί την εφαρμογή τους στην ίδια ομάδα ασθενών, και
- ο υπό μελέτη πληθυσμός αποτελεί ομάδα ασθενών που πρόκειται να ωφεληθούν από την εξέταση (ενδιάμεση πιθανότητα στεφανιαίας νόσου).



## • Η ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΙΚΗ ΚΟΙΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Χρησιμοποιεί ως ραδιενεργό ουσία το ραδιοϊσότοπο τεχνητό 99m, το οποίο με ειδική τεχνική προσκολλάται στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Γίνεται με 2 διαφορετικές μεθόδους:

α) Με την τεχνική της πρώτης διόδου (first pass), όπου το ραδιοϊσότοπο εγχέεται ενδοφλέβια και η συσκευή της σπινθηρογράφησης παρακολουθεί τη διόδου του διαμέσου της δεξιάς κοιλίας, των πνευμόνων και της αριστερής κοιλίας...

& β) Με τη μέθοδο της ίσης κατανομής ή της διόδου, με την οποία γίνεται, μετά από μελέτη πολλών καρδιακών κύκλων και έπειτα από ομοιόμορφη κατανομή του ραδιοϊσότοπου σε όλο τον όγκο του αίματος, υπολογισμός της ραδιενέργειας. Ο υπολογισμός γίνεται από ηλεκτρονικό υπολογιστή και οι εικόνες παίρνονται σε δύο επίπεδα.

Το πρόσθιο και το αριστερό πρόσθιο λοξό (LAO).

Η μελέτη της ίσης κατανομής επιτρέπει τον υπολογισμό του κλάσματος εξώθησης της αριστερής και δεξιάς κοιλίας τη σχέση αριστερού/ δεξιού όγκου παλμού και της ταχύτητας της κοιλιακής εξώθησης και πλήρωσης (Ashburn WL και συν, 1978, Jones RH και συν, 1981, Maddaki K και συν, 1979).

Η δυνατότητα λήψης επανειλημμένων σπινθηρογραφικών εικόνων μέχρι και 20 ώρες μετά την έγχυση επιτρέπει τη μελέτη της κόπωσης και της δράσης των φαρμάκων στην κοιλιακή λειτουργία.

Όταν σε άσκηση υπάρχει αδυναμία αύξησης του κλάσματος εξώθησης της αριστερής τουλάχιστον κατά 5% (Κόκκινος και συν, 1985) και εμφάνιση διαταραχών στην κινητικότητα μιας ή περισσότερων περιοχών του κοιλιακού τοιχώματος, τότε δηλώνει σημαντικού βαθμού στεφανιαία νόσο με ευαισθησία 90% αλλά με ειδικότητα 60% (Phillips και συν, 1982).

Μπορούν επίσης να ανιχνευτούν επιπλοκές του οξέος εμφράγματος όπως η μιτροειδική ανεπάρκεια, η ρήξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και η δημιουργία κοιλιακού ανευρύσματος

## • ΤΟ ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΜΕ $\text{Th}^{201}$

Η τεχνική αυτή βασίζεται στη χορήγηση του  $\text{Th}^{201}$ , ενός ισotόπου που προσλαμβάνεται, όπως το κάλιο, από τα κύτταρα του μυοκαρδίου.

Χρησιμοποιείται ευρέως κατά τα τελευταία 15 χρόνια για τον προσδιορισμό της μυοκαρδιακής αιμάτωσης, καθώς η πρόσληψη του  $\text{Th}^{201}$  από τα φυσιολογικά μυοκαρδιακά κύτταρα είναι ανάλογη της περιοχικής ροής του αίματος.

Περιοχές μυοκαρδιακής νέκρωσης, ίνωσης ή ισχαιμίας παρουσιάζουν ελαττωμένη πρόσληψη  $\text{Th}^{201}$ , με αποτέλεσμα οι εικόνες που παίρνονται αμέσως μετά την έγχυση να δείχνουν ψυχρές περιοχές.

Μετά, όμως, αρκετές ώρες από την έγχυση όλα τα βιώσιμα κύτταρα του μυοκαρδίου θα περιέχουν ίσες ποσότητες  $\text{Th}^{201}$ . Έτσι, περιοχές ισχαιμίας παύουν να είναι ψυχρές, διότι προσλαμβάνουν το ραδιοϊσότοπο, ενώ οι εμφραγματικές περιοχές συνεχίζουν να είναι ψυχρές:

Η τεχνική έχει ως εξής:

Ενίονται 15.20 m Gi  $\text{Th}^{201}$  ενδοφλέβια κατά το τελευταίο λεπτό της άσκησης, η οποία γίνεται είτε με κυλιόμενο τάπητα ή κυκλοεργόμετρο, υπό συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση.

Εικόνες λαμβάνονται σε λοξή  $45^\circ$  και  $60^\circ$  και προσθιοπίσθια θέση σε 5-10 min, που αντιστοιχούν στο σπινθηρογράφημα κατά την κόπωση, και σε 3-4 ώρες μετά, οπότε έχει επανέλθει η «ανακατανομή» και όπου η ροή έχει ξαναγίνει βασική.

Ελλείμματα καθήλωσης του  $\text{Th}^{201}$  παρατηρούνται όταν η αιματική ροή ελαττωθεί στο 60% της φυσιολογικής και όταν περισσότερο από 5-7 gm μυοκαρδίου καταστούν ισχαιμικά.

Οι Nygaard και συν, 1984 βρήκαν ότι το 95% των αρρώστων με στένωση μιας αρτηρίας > 50% είχαν παθολογικό σπινθηρογράφημα.

Η πρόσληψη σπινθηρισμών από το πνευμονικό παρέγχυμα δηλώνει ότι η τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας  $\geq 14\text{mmHg}$  με καλή συσχέτιση με την κατάσπαση του ST στο ΗΚΓ  $\geq 2\text{mm}$  και πολλαπλά ελλείμματα καθήλωσης

$\text{Th}^{201}$  στο μυοκάρδιο (Ollivier JP και συν, 1987) και η επιβράδυνση της απομάκρυνσης ή έκπλυσης του ισοτόπου θεωρούνται κριτήριο θετικότητας της δοκιμασίας (Gewirtz H και συν, 1983. Baternay TM και συν, 1984).

Η ευαισθησία της δοκιμασίας με  $\text{Th}^{201}$  φθάνει το 80-90% για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου τόσο των 3 αγγείων όσο των 2 και του 1, με εξαίρεση την περισπώμενη 70%.

Η δε ειδικότητα της μεθόδου ανέρχεται στο 90%.

Όπως αναφέραμε ήδη αναστρέψιμο έλλειμμα σημαίνει ισχαιμία, μη αναστρέψιμο, εμφραγματική ουλή. Εν τούτοις τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται η δεύτερη έγχυση (reinjection)  $\text{Th}^{201}$ , που όταν επιτυγχάνει πλήρωση των ελλειμματικών κατά την πρώτη έγχυση περιοχών, τότε αυτά θεωρούνται ότι περιέχουν υπολείμματα βιώσιμου ιστού (Archer S και συν, 1987- Dilsiziah V και συν, 1990).

Όταν οι ασθενείς δεν μπορούν να υποβληθούν σε σωματική κόπωση, τότε χρησιμοποιούνται φαρμακευτικές δοκιμασίες, όπως: Χορήγηση διπυριδαμόλης, αδενοσίνης κ.λπ. (Mahmarian JJ, Verani MS, 1994).

Ψευδή θετικά ελλείμματα του ισοτόπου ενδεικτικά ισχαιμίας μπορεί να δούμε (Σ.Ν. Κακουρος Κ.Σ. Καρύδης 1989) στην περιοχή της μιτροειδούς ή αορτικής βαλβίδας, στην κορυφή που φυσιολογικά παρουσιάζει 20-25% μικρότερη πρόσληψη από το υπόλοιπο μυοκάρδιο, στην πρόσθια περιοχή σε γυναίκες με μεγάλους μαστούς, στο κατώτερο οπίσθιο τοίχωμα στα παχύσαρκα άτομα, στο κατώτερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας και στο σημείο της όπου επιπροβάλλεται το μυοκάρδιο της δεξιάς κοιλίας (Iskandrian AS, Hakki A.H, 1985) - σε αποκλεισμό του αριστερού σκέλους (Hizzel HO και συν, 1985. Braat SH και συν 1985) - σε σύνδρομο Wolf-Parkinson-White (Archer S και συν 1987) και σπανιότερα σε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Αξιόλογη ειδικότητα έχει στην υπέρταση (Prisant LM και συν, 1987), αν και τελευταία αμφισβητείται (De Puey και συν), 1988, διότι παρατηρείται μειωμένη καθήλωση του ραδιοϊσότοπου που στο πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας. Κατά τα τελευταία 10 χρόνια η μέθοδος του Spect (Wang FP και συν, 1995) (single position emission computed

tomography) έχει επιφέρει επανάσταση, διότι με αυτή επιτυγχάνεται πολύ λεπτομερής ανάλυση του συνόλου του μυοκαρδίου με τομογραφική μελέτη. Η μάζα του μυοκαρδίου μελετάται σε φέτες επιμήκους και εγκάρσιας διατομής, από την κορυφή έως τη βάση της αριστερής κοιλίας με αποτέλεσμα τον καθορισμό, με πολύ μεγάλη ακρίβεια, της αρτηρίας που παρουσιάζει στένωση. Η δε ακτινοβολία που δέχεται ο άρρωστος είναι μικρότερη (Gould KL και συν, 1987), ενώ είναι μεγαλύτερη η ευαισθησία της μεθόδου (Nohara και συν, 1984).

Έμμεσα σημεία δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας λόγω ισχαιμίας είναι:

α) Η ιδιαίτερη πρόσληψη αυξημένων σπινθηρισμών από το μυοκάρδιο της δεξιάς κοιλίας. Επί σημαντικής στένωσης της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας παρουσιάζονται ελλείμματα στην περιοχή της δεξιάς κοιλίας (Cutman J και συν, 1983).

Επιτυγχάνεται δε μεγαλύτερη αύξηση της στεφανιαίας ροής απ' ό,τι με την άσκηση και λόγω αυτής της δράσης μεγιστοποιούνται οι διαφορές καθήλωσης  $T_{H^{201}}$  μεταξύ των περιοχών που αρδεύονται από τα φυσιολογικά αγγεία και αυτών που αρδεύονται από στενωμένα αγγεία.

Οι εικόνες με διπυριδαμόλη είναι καλύτερες απ' ό,τι με τη δοκιμασία κόπωσης, γιατί επιτυγχάνεται μεγαλύτερη αύξηση των σπινθηρισμών, και απόλυτα και σε σχέση με τα υπόλοιπα όργανα (Gould KL και συν, 1984). Η ευαισθησία δε και των δύο μεθόδων είναι παρόμοια, δηλ. ευαισθησία 90% και ειδικότητα μέχρι 100%, έχει δε συνδυαστεί και σε δοκιμασία χειρολαβής (hand grip) (Brown BG και συν 1981) και κυλιόμενου τάπητα (Walker και συν, 1986) για επίτευξη ακόμη μεγαλύτερης ευαισθησίας.

Είναι δε ιδιαίτερα χρήσιμη η εφαρμογή αυτής της τεχνικής σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε γενικές εγχειρήσεις, εγχειρήσεις περιφερειακών αγγείων και στους οποίους χρειάζεται διαγνωστική διερεύνηση της στεφανιαίας νόσου, που πολλοί από αυτούς δεν μπορούν να πραγματοποιήσουν κόπωση. Αρνητική δοκιμασία διπυριδαμόλης σημαίνει μηδαμινή πιθανότητα εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων κατά την εγχείρηση (Boucher CA και συν, 1985. Lerro JA

και συν, 1987. Eagle KA 1987) και άριστη πρόγνωση σε αρρώστους με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (Lerpo JA και συν. 1984).

Αντί διπυριδαμόλης τα τελευταία χρόνια μπορεί να χρησιμοποιηθεί η αδενοσίνη με άριστα αποτελέσματα (Iskandricin AS και συν, 1991).

Ο συνδυασμός του σπινθηρογραφήματος του μυοκαρδίου και της κοιλιογραφίας επιτυγχάνεται με τη χρησιμοποίηση του RP-30 ισονιτριλίου σεσημασμένου με Tc <sup>99m</sup> (cardiolite) και με τον οποίο επιτυγχάνεται first –pass αγγειογραφία και καθήλωση στη συνέχεια στο μυοκάρδιο, όπου μπορεί να μελετηθεί και με SPECT (Βασιλόπουλος Μ και συν, 1988).

Όμως οι δυναμικές ραδιοϊσοτοπικές μέθοδοι δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν αρχικό screening test σε εντελώς ασυμπτωματικά άτομα για την πρόωρη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου. Οι εφαρμογές τους είναι αποδοτικές σε άτομα με μέσες αρχικές πιθανότητες 24% ύπαρξης Σ.Ν (Ollivier JP και συν, 1987).

Πρέπει να εφαρμόζονται μετά τη θετική ηλεκτροκαρδιογραφική δοκιμασία κόπωσης, διότι τότε έχει επιπρόσθετη αξία και αυξάνει την πιθανότητα ύπαρξης στεφανιαίας νόσου (Pollock SG και συν, 1992). Επί αρνητικής ηλεκτροκαρδιογραφικής δοκιμασίας κόπωσης με καλή ανοχή μεγαλύτερη από 3 στάδια, η δοκιμασία Th<sup>201</sup>, και εάν ακόμη αποβεί δεν έχει προγνωστική αξία (Fagon LF και συν, 1992).

- **ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑ ΤΟΥ ΟΞΕΟΣ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΜΕ ΠΥΡΟΦΩΣΦΟΡΙΚΟ ΤΕΧΝΗΤΙΟ 99m**

Γίνεται με το πυροφωσφορικό τεχνητίο 99m, το οποίο έχει την ιδιότητα μετά από έγχυση 48-72 ώρες από το ύποπτο έμφραγμα (χρόνος επανόδου στα φυσιολογικά επίπεδα της αυξανόμενης κρεατινικής κινάσης) να συνδέεται με το ασβέστιο και με τα οργανικά μακρομόρια των νεκρωμένων μυοκαρδιακών κυττάρων στην περιοχή του οξέος εμφράγματος, με αποτέλεσμα λήψη εικόνας αυξημένης πρόσληψης (θερμή περιοχή).

Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η επαρκής στεφανιαία κυκλοφορία (10-40% της φυσιολογικής ροής).

Απόλυτη ένδειξη για εφαρμογή της μεθόδου αποτελεί η αδυναμία επιβεβαίωσης του οξέος εμφράγματος με τις κλασικές διαγνωστικές μεθόδους (De Coster PM και συν, 1990, Wacker S και συν 1989).

Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου στη διάγνωση του οξέος διατοιχωματικού εμφράγματος είναι 90%, ενώ ψευδή θετική εικόνα μπορεί να δώσουν και άλλες αιτίες μυοκαρδιακής καταστροφής π.χ. μυοκαρδίτιδα.

- **ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΑΝΤΗΧΗΣΗ**  
**(Magnetic Resonance Imaging – MRI)**

Στηρίζεται στην ιδιότητα που έχουν οι πυρήνες μερικών ατόμων με μονό αριθμό πρωτονίων ή ουδετερονίων να απορροφούν και να επανεκπέμπουν ηλεκτρομαγνητική ενέργεια, όταν βρεθούν σε ισχυρό μαγνητικό πεδίο και η διεύθυνση της μαγνητικής τους ενέργειας αλλάζει με τη δράση ραδιενεργού πηγής (Crooks LE, Kaufman L. 1983). Τα σήματα που εκπέμπονται κατά τη διάρκεια της επαναφοράς του μαγνητισμού στο σημείο ισορροπίας αναλύονται και δίνουν εικόνες των υποκείμενων ιστών (Bernard AM και συν., 1983. Chambron J. 1988, Le Bihan 1986).

Σήματα από  $^1\text{H}$  επιτρέπουν εξαιρετική απεικόνιση του μυοκαρδίου, του περικαρδίου, των μεγάλων αγγείων καθώς και των συγγενών καρδιακών παθήσεων. Εφόσον το αίμα κινείται με φυσιολογική ταχύτητα και δεν παράγει μαγνητικά σήματα, υπάρχει μεγάλη φυσική αντίθεση μεταξύ των τοιχωμάτων της καρδιάς και του κινούμενου αίματος. Η απεικόνιση με  $^1\text{H}$  δίνει τη δυνατότητα ιστικού χαρακτηρισμού, έτσι αναγνωρίζονται περιοχές εμφραγματικού μυοκαρδίου και ισχαιμικού, τόσο στον άνθρωπο όσο και σε πειραματόζωα (Fisher MR, Mc Namara MT, 1987. Johnston DL και συν, 1986. Sniderman AO και συν, 1973). Αντίθετα περιοχές με ίνωση παράγουν σήματα μικρότερης έντασης (Higgins GB και συν, 1984).

Αποτελεί επίσης ικανή μέθοδο έρευνας για την εκτίμηση του ενδοκυττάρου μεταβολισμού. Πλεονεκτήματα της μεθόδου, σε συσχέτιση με την ηχοκαρδιογραφία, είναι η ικανότητα της να απεικονίζει σε οποιοδήποτε επιθυμητό επίπεδο, να μεταφέρει σήματα διαμέσου των οστών και του αέρα (Rzedzian RR. Pykett IL, 1987), ευρύτερο πεδίο για απεικόνιση και βελτιωμένη διακριτικότητα στο χώρο. Σαν μειονεκτήματα της μεθόδου αναφέρονται η σχετικά μεγάλη διάρκεια απεικόνισης, η μεγαλύτερη ευαισθησία του μαγνητισμού στις σωματικές κινήσεις και το υψηλό κόστος.

### • ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΕΚΠΟΜΠΗΣ ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΩΝ (PET)

Είναι μια σπινθηρογραφική τεχνική λεπτομερούς ανάλυσης που χρειάζεται απαραίτητα μια συσκευή υψηλού κόστους και υπάρχει σε λίγα κέντρα, 3-4 στην Ευρώπη κυρίως Γαλλία και αρκετά περίπου 50, στις ΗΠΑ (Kotz D, 1997). Στην Καρδιολογία η μέθοδος είναι γνωστή για τη διερεύνηση του μυοκαρδιακού μεταβολισμού χάρη στη γλυκόζη και στα ραδιενεργά λιπαρά οξέα, και της περιοχικής παροχής των στεφανιαίων.

Χάρη δε στη χρήση ανταγωνιστών σεσημασμένων με ισότοπα που εκπέμπουν ποζιτρόνια, πρέπει να επιτρέπει τη μελέτη ιστικών υποδοχέων του κεντρικού νευρικού συστήματος, ενώ σε εξέλιξη είναι η μελέτη των μυοκαρδιακών υποδοχέων του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού συστήματος..

Είναι η μέθοδος αναφοράς (PET) (position emission tomography) στη διερεύνηση της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου κατά την οποία χορηγούνται 2 ισότοπα. Το ένα, συνήθως η (NH<sub>3</sub>) αμμωνία, κατανέμεται σε περιοχές όπου υπάρχει αγγείωση, ενώ το άλλο, η F-18 FOG (φθόριο-18-φθοριοδε-οξυγλυκόζη), κατανέμεται εκεί όπου υπάρχει μεταβολισμός του μυοκαρδίου πρέπει να σημειωθεί ότι για να εκτιμηθεί ορθά η πρόσληψη της FDG πρέπει ο ασθενής να έχει λάβει γλυκόζη. Αν η πρόσληψη FDG είναι μικρότερη του 46% του φυσιολογικού δεν παρατηρείται βελτίωση της κινητικότητας του μυοκαρδίου, ακόμη και μετά την επαναιμάτωση (De Silva R και συν, 1992).

Επειδή όμως η PET είναι πολύ ακριβή στον εξοπλισμό και τη διαθέτουν λίγα κέντρα, έχει επινοηθεί η μέθοδος της ενίσχυσης της επανακατανομής του Th<sup>201</sup> με πρόσθετη χορήγηση Th<sup>201</sup> (re-injection), αν υπάρχει επίμονο έλλειμμα, ή με νέα καταγραφή του σπινθηρογραφήματος μετά από 24 ώρες. Η μέθοδος της επαναχορηγήσεως Th<sup>201</sup> συμφωνεί κατά 80% περίπου με την PET, αλλά είναι λιγότερο ευαίσθητη. Ακόμη λογότερο ευαίσθητη είναι η απλή καταγραφή (χωρίς επαναχορήγηση) μετά από 24 ώρες (Go . RT και συν, 1996).



Ο Chierchia SI, 1993 αναφέρει ευαισθησία 81% και ειδικότητα 100% και ότι η βιωσιμότητα των περιοχών του μυοκαρδίου φαίνεται να μειώνεται μετά 1 έτος.

Η ηχοκαρδιογραφία με δοβουταμίνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα για την ανίχνευση της βιωσιμότητας. Φαίνεται ότι η αρνητική και η θετική προγνωστική της αξία φθάνουν το 67-70% περίπου, υψηλότερη από αυτή της ηχοκαρδιογραφίας με διπυραδαμόλη (Pirelli S. και συν, 1993), αλλά χαμηλότερη PET – FDG 79% (Herper και συν, 1993. Previtali M και συν, 1991). Ο Mawick και συν, 1993 βρήκαν ευαισθησία 68% και ειδικότητα 91% στη διάγνωση με ηχοκαρδιογραφία δοβουταμίνη.

Εάν οι εναλλακτικές τεχνικές φόρτισης έχουν ως ενδεικνυόμενο τρόπο καταγραφής ανωμαλιών στο ηχοκαρδιογράφημα ή στο σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου, σκόπιμο είναι ο κλινικός που τις χρησιμοποιεί να γνωρίζει τη συχνότητα με την οποία μπορούν να προκαλέσουν και ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες.

Η διπυραδαμόλη έχει βρεθεί ότι προκαλεί διαταραχές του ΗΚΓ/τος σε ποσοστό 81% από τους Previtali και συν 1991, παρόμοιο αυτό της DOB(74%) και βρήκαν ευαισθησία 71% για το ECHO με ειδικότητα 100% και 51% (ειδικότητα 70%) για το ΗΚΓ με DOB. Lanazarini και συν, 1991 Οι Coma-Canella και συν, 1991 βρήκαν ευαισθησία 82% και ειδικότητα 100% για τη διάγνωση επαναστενώσεων 75% μετά από αγγειοπλαστική.

Αν συνοψίσουμε

Κλασική ΗΚΓ-ΔΚ ενδείκνυται σε αρρώστους με φυσιολογικό

ΗΚΓ/μα ηρεμίας ή κατώτερο έμφραγμα που μπορούν να επιτύχουν αξιόλογη ένταση κόπωσης.

Η πτώση του ST και ο συνδυασμός του, όπως με Athens QRS score, μπορεί να πετύχει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα.

Όταν στους παραπάνω αρρώστους η ΗΚΓ-ΔΚ αποβαίνει αρνητική ή αμφίβολη παρά τις κλινικές ενδείξεις ύπαρξης στεφανιαίας νόσου, μπορεί να γίνει ηχοκαρδιογράφημα ή σπινθηρογράφημα κόπωσης.

Μετά από πρόσθιο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε άτομα με LBBB και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας συνιστάται ηχοκαρδιογραφία ή σπινθηρογράφημα φόρτισης.

Σε περίπτωση ηχοκαρδιογραφίας μπορεί να εφαρμοστεί η ταχεία διαφλέβια ή οισοφάγεια βηματοδότηση

Σε μελέτη βιωσιμότητας μετά από ευμεγέθη εμφράγματα του μυοκαρδίου σε απουσία PET, ή επαναχορήγηση (re-injection) παραμένει μέθοδος αναφοράς αν και σε εργαστήρια με εμπειρία η ηχοκαρδιογραφική φόρτιση με δοβουταμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

## • ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ

Αν και οι υπέρηχοι δεν «βλέπουν» τις στεφανιαίες αρτηρίες, (μόνο το στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας στα μικρά παιδιά λόγω λεπτού τοιχώματος και κατά 60-70% το στέλεχος και την εγγύς μοίρα του πρόσθιου κατιόντος και της περισπώμενης στους ενήλικες με την οισοφάγεια ηχοκαρδιογραφία), «βλέπουν» όμως εξάίρετα το μυοκάρδιο, στο οποίο η στεφανιαία νόσος αν και νόσος των στεφανιαίων αρτηριών, έχει κυρίως τον αντίκτυπό της, καθώς το μυοκάρδιο αρδεύεται από τις αρτηρίες αυτές.

Χρησιμοποιείται επίσης ευρύτατα για το διαχωρισμό των παθήσεων που υποδύονται στεφανιαία νόσο, όπως η περικαρδίτιδα, το διαχωριστικό ανεύρυσμα της αορτής, οι μυοκαρδιοπάθειες κ.λπ.

Η ηχοκαρδιογραφία είναι μια πολύ καλή και χρήσιμη μέθοδος για την εκτίμηση των αρρώστων που πάσχουν από στεφανιαία νόσο. Δείκτες της σφαιρικής αριστερής κοιλιακής λειτουργικότητας, όπως το κλάσμα εξώθησης, η καρδιακή παροχή και η τμηματική λειτουργικότητα, μπορούν να καθοριστούν από την δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφία και να παρέχουν ενδιαφέρουσες προγνωστικές πληροφορίες (Nishimura RA και συν, 1984).

Ο εντοπισμός και η έκταση του εμφράγματος του μυοκαρδίου μπορεί να καθοριστεί. Η περιοχή του οξέος εμφράγματος στην οποία το πάχος του τοιχώματος κατά την συστολή δεν αυξάνει μπορεί να διαφοροποιηθεί από την ακινητική ουλή του παλαιού εμφράγματος (Heger J και συν. 1979. Paris: Af και

συν, 1981. Wilkins GT και συν, 1988. Picard MH και συν, 1993 Heger J, και συν, 1980). Επιπλοκές του εμφράγματος του μυοκαρδίου όπως :

Το ανεύρυσμα,

Το ψευδοανεύρυσμα,

Η ρήξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος,

Και η ρήξη του θηλοειδούς (Weyman AE (ed) 1993)

Ο σχηματισμός θρόμβου στην αριστερή κοιλία (Ezeckowitz MD και συν, 1982, Νιηογαννοπουλος και συν, 1989) και η περικαρδίτιδα με συλλογή υγρού, μπορούν με ακρίβεια να διαγνωστούν (N 1,2. Feigenbaum, 1986, Popp R.L 1990). Σε αρρώστους με υπόταση και χαμηλή καρδιακή παροχή, η δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφία μπορεί εύκολα να διαχωρίσει την οξεία ισχαιμική καρδιομυοπάθεια από το έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας, με το οποίο συχνά επιπλέκονται τα κατώτερα εμφράγματα του μυοκαρδίου. Αυτός ο διαχωρισμός έχει ενδιαφέρουσες θεραπευτικές και προγνωστικές εφαρμογές.

Η διοισοφάγεια ηχοκαρδιογραφία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στον καθορισμό του αορτικού διαχωρισμού και στη διαφοροδιάγνωση των ασθενών που παρουσιάζουν σοβαρό προκάρδιο πόνο.

Με την απεικόνιση της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια κόπωσης ή με φαρμακολογικές δοκιμασίες η ηχοκαρδιογραφία είναι χρήσιμη όχι μόνο για να διαγνώσει, αλλά και να προβλέψει τον κίνδυνο καρδιακών επιπλοκών σε μη καρδιακές επεμβάσεις (Armstrong Wf και συν, 1986. Sawada SG και συν, 1992.

Picano E και συν, 1986, Davila-Roman και συν, 1993. Poldermans D και συν, 1993).

Όταν συνδυαστούν με ειδική χορήγηση μικροφουσαλιδών ή ηχοσκιερών ουσιών αντιθέσεως, η ηχοκαρδιογραφία παρέχει μια μοναδική άποψη της αιμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών και της παράπλευρης ροής με μια ταυτόχρονη εκτίμηση της δομής και της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου (Sabia PJ και συν. 1992). Τελευταία, με την ενδοαγγειακή ηχοκαρδιογραφία επιτυγχάνεται με υψηλή ευκρίνεια δυναμική «εν ζωή» τομογραφική εξέταση των στεφανιαίων αρτηριών, η οποία δεν ήταν προηγουμένα δυνατή.

Με τη χρήση της θρομβόλυσης και άλλων παρεμβάσεων για τον περιορισμό της έκτασης του εμφράγματος του μυοκαρδίου, η ηχοκαρδιογραφία έχει ενδιαφέροντα ρόλο στην εκτίμηση των επιδράσεων τις επιδράσεις αυτών στην καρδιακή λειτουργικότητα (Marino P και συν, (GISSI) trial 1989) μετά τη θετική ηλεκτροκαρδιογραφική δοκιμασία κόπωσης, διότι τότε έχει επιπρόσθετη αξία και αυξάνει την πιθανότητα ύπαρξης στεφανιαίας νόσου. Επί αρνητικής ηλεκτροκαρδιογραφικής δοκιμασίας κόπωσης με καλή ανοχή (στάδια), η δοκιμασία Th-201, και εάν ακόμη αποβεί θετική δεν έχει προγνωστική αξία.

## • ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ

Η δυναμική ηχοκαρδιογραφία έχει αναπτυχθεί πολύ τα τελευταία 10 χρόνια με άριστα αποτελέσματα όσον αφορά στην αναίμακτη διάγνωση και κλινική αξιολόγηση της στεφανιαίας νόσου.

Η δυναμική ηχοκαρδιογραφία εισήχθη σε κλινική εφαρμογή στις ΗΠΑ για πρώτη φορά με άσκηση σε κυλιόμενο τάπητα και εναλλακτικά με εργομετρικό ποδήλατο, με πολύ καλή ευαισθησία, ειδικότητα και επαναληψιμότητα όσον αφορά στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου (Ryan T και συν, 1988). Οι πρώτες αναφορές στη δυναμική φαρμακολογική μελέτη μετά χορήγηση διπυριδαμόλης έγιναν από την πρωτοπόρα στη μελέτη της στεφανιαίας παθοφυσιολογίας σχολή της ΡΙΖΑ, με κύριο ενασχοληθέντα τον Evgen Picanto και συν, 1991. Η κλινική εφαρμογή της δοβουταμίνης εξελίχθηκε τα τελευταία 6 χρόνια με ταχύ ρυθμό ως κύρια δυναμική ηχοκαρδιογραφική μέθοδος (Ruffolo RR. 1987).

Απαιτεί δε αυτός ο συνδυασμός μεγάλη συνεργασία όλων των εκτελεστών καθώς και απόλυτο συγχρονισμό, που πρακτικά είναι ανεφάρμοστος σε ασθενείς που παρουσιάζουν ορθοπεδικά, αγγειακά ή νευρολογικά προβλήματα, τα οποία παρεμποδίζουν την άσκηση. Ο συνδυασμός όμως της ηχοκαρδιογραφίας με φαρμακολογικές δοκιμασίες, όπως της διπυραδαμόλης, της αδενοσίνης και κυρίως της δοβουταμίνης, ξεπέρασε τα αναφερόμενα προβλήματα και έδωσε πολύ μεγάλη ώθηση στη δυναμική ηχοκαρδιογραφία για τη διάγνωση υποκείμενης στεφανιαίας νόσου και εκτίμηση της ενεργού ισχαιμίας. Η θέση της έχει κατοχυρωθεί στην εκτίμηση της οξείας και χρόνιας επίπτωσης του εμφράγματος του μυοκαρδίου, στη λειτουργικότητα αμφότερων των κοιλιών και στη διάγνωση και κλινική αξιολόγηση υποκείμενων ανατομικών βλαβών των στεφανιαίων αγγείων.

Οι τρεις κύριοι καθοριστές της μυοκαρδιακής κατανάλωσης του οξυγόνου είναι η καρδιακή συχνότητα, η μυοκαρδιακή συσπαστικότητα και το τοιχωματικό stress που συσχετίζεται στενά με τη συστολική αρτηριακή πίεση.

Με την αύξηση της κόπωσης προκαλείται μια προοδευτική αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της συστολικής αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής

παροχής, του κλάσματος εξώθησης και της μυοκαρδιακής κατανάλωσης του οξυγόνου στα φυσιολογικά άτομα.

Οι μεταβολές στον τελοδιαστολικό και τελοσυστολικό όγκο εξαρτώνται από τον τύπο της άσκησης (ισομετρική ή δυναμική με κυλιόμενο τάπητα ή εργομετρικό ποδήλατο) και τη θέση του αρρώστου (ύπτια ή καθιστική).

Η ηχοκαρδιογραφία κόπωσης έχει χρησιμοποιηθεί σαν test για στεφανιαία νόσο για πολλά χρόνια, διότι η χρήση της κατάσπασης του S-T διαστήματος ως δείκτη ισχαιμίας περιορίζεται από την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, τη λήψη φαρμάκων (π.χ. digoxin) και τον αριστερό σκελικό αποκλεισμό.

Η δυο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφία είναι μια ευαίσθητη μέθοδος για το καθορισμό της μυοκαρδιακής ισχαιμίας (Wochbgelernter D και συν, 1986), η οποία καταδεικνύει μια παθολογική συστολική πάχυνση (Corday E και συν, 1988).

Παθολογική κινητικότητα του πάσχοντος τοιχώματος του μυοκαρδίου φαίνεται να συμβαίνει νωρίτερα από τις ισχαιμικές μεταβολές του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (Wohlgernter D και συν, 1986) βάσει της παθοφυσιολογικής θεώρησης, κατά την οποία (Roken R και συν, 1985, Spirito P και συν, 1986, Labovitz AJ και συν, 1987) αμέσως μετά από μια αιμοδυναμικά σημαντική μείωση της αιματικής ροής σε στεφανιαία αρτηρία προκαλείται αλληλουχία συμβαμάτων (ισχαιμικός καταρράκτης) στο αρδευόμενο μυοκάρδιο και ανάλογα με τη διάρκεια της προκληθείσας ισχαιμίας έχει σαν αποτέλεσμα:

Την τοπική ανακατανομή της ροής μέσω αυτορρυθμιστικών μηχανισμών (ανιχνεύεται μόνο με ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές μελέτης αιματικής ροής).

Την ενεργοποίηση του αναερόβιου μεταβολισμού (ανίχνευση μόνο με ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές σήμανσης γλυκόζης).

Την πρόκληση διαταραχών της μηχανικής δραστηριότητας του μυοκαρδίου. Αρχικά, της διαστολικής φάσης και στη συνέχεια της συστολικής φάσης με μείωση της τοπικής συστολικής πάχυνσης. (ανιχνεύεται με την ηχοκαρδιογραφία – Doppler)

Την πρόκληση διαταραχών της ηλεκτρικής μυοκαρδιακής

δραστηριότητας (ΗΚΓφικές ισχαιμικές αλλοιώσεις)

Και τελευταία την ενεργοποίηση των αισθητικών ινών και την εμφάνιση κλινικού συνδρόμου π.χ. στηθάγχης.

Στον ισχαιμικό αυτό «καταρράκτη» προηγούνται οι διαταραχές της μηχανικής συμπεριφοράς των μυοκαρδιακών τοιχωμάτων, τόσο των ηλεκτρικών όσο και των κλινικών εκδηλώσεων της ενεργού ισχαιμίας. Μελέτες των Bonow RO και συν, 1981, Reduto LA και συν, 1981, Bourdillon και συν, 1983, Mehdirad και συν, 1987 και Bryg και συν, 1986, έχουν δείξει ότι η άσκηση που προκαλεί ισχαιμία μπορεί να προκαλέσει παθολογικές εκδηλώσεις σε αμφότερες τις λειτουργίες, τόσο στη διαστολική όσο και στη συστολική, όπου η Doppler-Ηχοκαρδιογραφία σε μια χρήσιμη αναιμακτη μέθοδος κάνει ανάλυση συστολή ανά συστολή της αριστερής κοιλιακής λειτουργίας

Πλεονέκτημα της ηχοκαρδιογραφίας είναι η δυνατότητα άμεσης εκτίμησης τόσο της τοιχωματικής κίνησης όσο και της τοιχωματικής πάχυνσης του μυοκαρδίου.

Η δυο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφική μελέτη προσφέρει τη δυνατότητα εκτίμησης πολλαπλών τομογραφικών επιπέδων των κοιλιών. Η συντεταγμένη χρήση των συμβατικών τομών, παραστερνικό ακουστικό παράθυρο με άξονες μελέτης τον επιμήκη και τον βραχύ, κατά τα επίπεδα τενοντίων χορδών, θηλοειδών μυών και κορυφής, προσφέρει πλήρη εκτίμηση της τοιχωματικής πάχυνσης. Η αντιστοιχία των 16 τμημάτων της αριστερής κοιλίας (σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ηχοκαρδιογραφική Εταιρεία) με τα κύρια επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία καθιστά εφικτή τη σύζευξη στεφανιαίων ανατομικών βλαβών με την τοπική τοιχωματική συστολική λειτουργία.

## ΕΙΚΟΝΑ

Για να προκληθεί μείωση της τμηματικής συστολικής πάχυνσης απαιτείται μείωση της τοπικής στεφανιαίας ροής τουλάχιστον κατά 30% σε σχέση με τη ροή ηρεμίας, η δε υπενδοκάρδια στιβάδα του μυοκαρδιακού τοιχώματος εμφανίζει πρώτη μείωση της συστολικής πάχυνσης αλλά πιθανώς να μη καταστεί



αντιληπτή έως ότου επηρεαστεί και η υπεπικάρδια στιβάδα, διότι αυτή καταλαμβάνει το 1/3 του συνολικού πάχους του τοιχώματος.

Η διενέργεια της δυναμικής ηχοκαρδιογραφικής μελέτης στηρίζεται στη συγκριτική εκτίμηση των μεταβολών της τμηματικής πάχυνσης μετά από πρόκληση καταπόνησης.

Οι μεταβολές της τμηματικής πάχυνσης είναι δυνατό να εκτιμηθούν σε πραγματικό χρόνο είτε μετά από καταγραφή video.

Η σύγκριση γίνεται ευκολότερη με τη χρήση ψηφιακών συστημάτων σύλληψης και αναδιάταξης της διδιάστατης εικόνας μετά συγχρονισμό με το ΗΚΓ-φικό R. Με τον τρόπο αυτό της σύλληψης και αναδιάταξης της διδιάστατης εικόνας μελετάται μόνο η συστολική φάση του καρδιακού κύκλου και συγκρίνονται ισαπέχοντα στιγμιότυπα της τοιχωματικής πάχυνσης με χρονική αφετηρία το ΗΚΓ-φικό κύμα R.

Η συγκριτική εκτίμηση των μεταβολών μπορεί να πραγματοποιηθεί με την εγγραφή μέσω video.

Πρέπει να σημειωθεί ότι την πλέον σημαντική συνιστώσα στη δυναμική ηχοκαρδιογραφία, όσον αφορά στην ευαισθησία και ασφάλεια της μεθόδου, αποτελεί η εμπειρία του εκτελεστή και αναλυτή της μελέτης σε συνδυασμό με την ύπαρξη συγκροτημένου ηχοκαρδιογραφικού εργαστηρίου με αρκετό αριθμό μελετών δυναμικής ηχοκαρδιογραφίας.

Να σημειωθεί επίσης, ότι η τοιχωματική κίνηση επηρεάζεται από το μεταφορτίο και την αντίστοιχη διατμηματική τάση του παρακείμενου τοιχώματος και η διαβάθμιση των διαταραχών της τμηματικής κινητικότητας (πάχυνσης) αξιολογείται με βαθμονόμηση σε υποκινησία, ακινησία και δυσκινησία.

Ως μέθοδοι πρόκλησης της μυοκαρδιακής καταπόνησης για την πρόκληση ισχαιμίας χρησιμοποιούνται τόσο η ιστονική φυσική κόπωση (κυλιόμενος τάπητας) όσο και φαρμακολογικές μέθοδοι, είτε με ινóτροπη διέγερση (δοβουταμίνη, αρβουταμίνη) ή με υπέρμετρη τοπικά στεφανιαία αγγειοδιαστολή (υποκλοπή αίματος) από την περιοχή της στένωσης (διπυριδαμόλη, αδενοσίνη).

Έχει προταθεί επίσης και η διενέργεια διοισοφαγικής ηχοκαρδιογραφικής μελέτης με ταυτόχρονη διοισοφαγική βηματοδότηση, αλλά η μέθοδος δεν έτυχε ευρείας αποδοχής.

Η διαγνωστική ακρίβεια της δοκιμασίας είναι υψηλή (ευαισθησία περί το 75% και ειδικότητα περί το 85%). Η περιοχή όμως κατανομής της περισπώμενης είναι η πιο δύσκολη για κατάδειξη ενεργού ισχαιμίας (ευαισθησία περί το 50%), όταν όμως ληφθεί ως μέτρο αναφοράς η ποσοτική εκτίμηση των στεφανιογραφικών αλλοιώσεων διαπιστώνεται σημαντική βελτίωση κυρίως της ευαισθησίας αλλά και της ειδικότητας της δοκιμασίας.

Η δυναμική ηχοκαρδιογραφική μελέτη έχει παρόμοια ευαισθησία με το SPECT TL 201 και μεγαλύτερη από το ΗΚΓ-φημα κόπωσης (Σ. Κάκουρος, Κ. Καρύδης και συν. 1991).

Σε σχέση με την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου (PET). Σε πρόσφατη εργασία (Chan RK et al: 1996), σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με (ΚΕ) = 20-40%, η συμφωνία των δύο μεθόδων.

Μειονέκτημα της δοκιμασίας κόπωσης ως μεθόδου κατάδειξης ηχοκαρδιογραφικά της ισχαιμίας αποτελεί η ανάγκη ταχείας διεκπεραίωσης της λήψης εικόνων κατά τα πρώτα 1-2 min. μετά το πέρας της δοκιμασίας (ενώ διαρκεί η ταχύπνοια από την κόπωση) και το ενδεχόμενο να αποκατασταθούν πολύ γρήγορα, πριν την ολοκλήρωση της λήψης των εικόνων οι προκληθείσες μεταβολές της τμηματικής συσταλτικότητας.

Συνέπεια δε αυτών των ιδιοτεροτήτων είναι η ανάπτυξη εναλλακτικών φαρμακολογικών μεθόδων με πολύ καλή ευαισθησία, ειδικότητα και επαναληψιμότητα, όσον αφορά στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου.

Επειδή όμως αυτός ο συνδυασμός απαιτεί μεγάλη συνεργασία όλων των εκτελεστών καθώς και απόλυτο συγχρονισμό, που στην καθημερινά κλινική πράξη είναι σχεδόν ανεφάρμοστος, και επειδή είναι ανεφάρμοστος στους αρρώστους που παρουσιάζουν ορθοπεδικά, αγγειακά ή νευρολογικά προβλήματα που παρεμποδίζουν την άσκηση, σήμερα χρησιμοποιείται ευρύτατα ο συνδυασμός της ηχοκαρδιογραφίας με φαρμακολογικές δοκιμασίες, ο οποίος

ξεπέρασε τα αναφερόμενα προβλήματα και έδωσε πολύ μεγάλη ώθηση στη δυναμική ηχοκαρδιογραφία, τόσο στη διάγνωση της υποκείμενης στεφανιαίας νόσου όσο και στην εκτίμηση της ενεργού ισχαιμίας. Η θέση της έχει κατοχυρωθεί στην εκτίμηση της οξείας και χρόνιας επίπτωσης του εμφράγματος του μυοκαρδίου, στη λειτουργικότητα αμφοτέρων των κοιλιών και στην κλινική αξιολόγηση των υποκειμένων ανατομικών βλαβών των στεφανιαίων αγγείων.

Η υπομέγιστη δοκιμασία λόγω παρενεργειών ή λήψης β-ανταγωνιστών ελαττώνει σημαντικά την ευαισθησία της μεθόδου συγκριτικά με την κόπωση.

Η προσθήκη όμως της ατροπίνης αυξάνει την ευαισθησία της δοκιμασίας με διπυριδαμόλη και δοβουταμίνη χωρίς ελάττωση της ειδικότητας ή της ασφάλειάς της - Picanò E και συν, 1993 και 1989-, δοκιμασίες που διαθέτουν το πλεονέκτημα της ύπαρξης σταθερού ακουστικού παράθυρου καθώς και ικανού χρόνου για τη λήψη των απαιτούμενων τομών.

Προϋπόθεση δε για την ασφαλή διεκπεραίωση των φαρμακολογικών δοκιμασιών αποτελεί η ύπαρξη συνεχούς καταγραφής του καρδιακού ρυθμού και η ανά στάδιο δόσεως φαρμάκου εκτίμηση της αρτηριακής πίεσης ταυτόχρονα με την ύπαρξη ΗΚΓ-φήματος 12 απαγωγών.

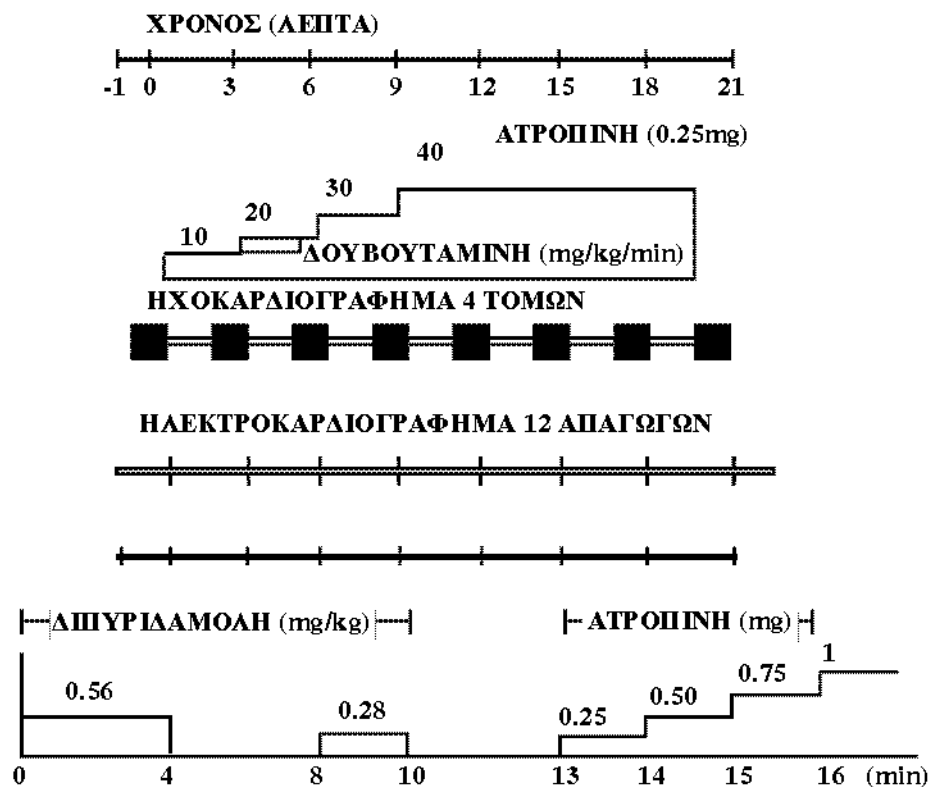
## **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ ΜΕ ΙΝΟΤΡΟΠΑ**

### **A. ΔΟΒΟΥΤΑΜΙΝΗ**

Η δοβουταμίνη είναι μια συμπαθητικομιμητική ουσία με θετική ινότροπη και θετική χρονότροπη δράση, η οποία σε υψηλές δόσεις αυξάνει την κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο και προκαλεί ισχαιμία, όταν υπάρχουν σημαντικές στενώσεις στα στεφανιαία αγγεία (Ruffolo RR και συν, 1987). Στην καθ' ημέρα πράξη εφαρμόζεται το κλασσικό πρωτόκολλο έγχυσης 5-10-20-30-40 μg/kg B/min. Έχει δε προταθεί από πολλούς ερευνητές ο συνδυασμός της χορήγησης της δοβουταμίνης με ατροπίνη σε όλους τους ασθενείς οι οποίοι επιτύγχαναν λιγότερο από το 85% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας μόνο με τη δοβουταμίνη.

Η χορήγηση της ατροπίνης γίνεται με δόση αρχικά 0,25 mg και επαναλαμβάνεται με μεσοδιαστήματα 1min μέχρι συμπλήρωσης 1 mg ή και 2 mg, αν δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Ο συνδυασμός της δοβουταμίνης με την ατροπίνη είναι πολύ ασφαλής, ακόμα και στη σοβαρά επηρεασμένη αριστερή κοιλία (KE<25%), και έχει αυξημένη ευαισθησία χωρίς να μειώνεται η ειδικότητα της μεθόδου σε σχέση μόνο με τη χορήγηση δοβουταμίνης (Picano E και συν, 1994. Mc Neill AJ και συν, 1992). (ΕΙΚΟΝΑ 4)

Είναι δε ο συνδυασμός αυτός ιδιαίτερα χρήσιμος σε ασθενείς με ήπια στεφανιαία νόσο καθώς και σε όσους λαμβάνουν β-αναστολείς, διότι δε



**ΕΙΚΟΝΑ:4.**Πρωτόκολλο δοβουταμίνης και διπυριδαμόλης με ή χωρίς ατροπίνη

χρειάζεται να διακόψουμε τη χορήγηση των β-αναστολέων πριν τη δοκιμασία, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την ασφάλεια της μεθόδου (Ling LH και συν, 1996).

Παρά το γεγονός ότι η δοκιμασία δέχεται σημαντική κριτική λόγω της υποκειμενικής εκτίμησης στην ερμηνεία του αποτελέσματος, τα ποσοστά συμφωνίας διεθνώς κυμαίνονται:

- α) έως 100% για τις τοιχωματικές διαταραχές στην ηρεμία.
- β) έως 84% για μεταβολές, οι οποίες συνιστούν την ύπαρξη βιωσιμότητας ανάμεσα σε διαφορετικούς παρατηρητές, ενώ το ποσοστό είναι ακόμα υψηλότερο και
- γ) έως 92% όταν αφορά στον ίδιο παρατηρητή.

Τα ανωτέρω ποσοστά είναι λίγο χαμηλότερα, 82% και 85% αντίστοιχα, για μελέτες που αφορούν στην ανίχνευση ισχαιμίας.

Υψηλότερος βαθμός συμφωνίας των παρατηρητών σημειώνεται στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο τριών αγγείων και με ακινητικές περιοχές του πρόσθιου τοιχώματος, και χαμηλότερος βαθμός συμφωνίας όταν αφορούν στα υποκινητικά τμήματα, και κυρίως στο βασικό οπίσθιο και το κατώτερο.

Ένα άλλο σημείο της διαφωνίας μεταξύ των παρατηρητών είναι η ετερογένεια της μηχανικής λειτουργίας του φυσιολογικού μυοκαρδίου στην ηρεμία και μετά την διέγερση με ινότροπο παράγοντα.

Η φυσιολογική ανταπόκριση του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας στην δοκιμασία χαρακτηρίζεται από σημαντική διακύμανση της αύξησης της συστολικής πάχυνσης των διαφόρων τμημάτων αυτής στον ίδιο ασθενή (Cornell JH και συν, 1996).

Κατά τη διάρκεια χορήγησης των υψηλών δόσεων, το κατώτερο τοίχωμα εμφανίζεται σχετικά υποκινητικό σε σχέση με τα λοιπά τοιχώματα.

Σύμφωνα δε με αρκετούς συγγραφείς, η μέγιστη συστολική πάχυνση παρατηρείται στις χαμηλές δόσεις και ακολουθείται από «σχετική» μείωση στο μέγιστο της δοκιμασίας.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου κυμαίνονται περίπου στο 87% και 86% αντίστοιχα.

Παρά όμως την άριστη διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί, όπως:

α) οι περισσότερες μελέτες αφορούν σε μέτριες δυσλειτουργίες, ενώ η ανίχνευση της βιωσιμότητας κρίνεται σημαντικότερη στα χαμηλά κλάσματα εξώθησης (25-35%),

β) δεν υπάρχουν προς το παρόν μελέτες, οι οποίες να καταδεικνύουν, εάν η βελτίωση του ΚΕ μετά από επαναγγείωση ισοδυναμεί με βελτίωση της ικανότητας στην άσκηση,

γ) η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου είναι χαμηλή στα υποκινητικά τμήματα, τα οποία στην πραγματικότητα παριστούν μια μικτή κατάσταση

υπενδοκάρδιας νέκρωσης και φυσιολογικού μυοκαρδίου, και αυτό διότι κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας το φυσιολογικό μυοκάρδιο στα τμήματα γίνεται υπερκινητικό δίνοντας ψευδείς απαντήσεις. Μετά δε την επαναγγείωση, τα τμήματα αυτά δε συνεισφέρουν στη βελτίωση της συστολικής απόδοσης και

δ) χρειάζεται αρκετή τεκμηρίωση για το εάν η δοκιμασία μπορεί να καθορίσει μια ομάδα αυξημένου κινδύνου, όπως αναφέρεται σε μια πρόσφατη εργασία, στην οποία η επίπτωση των ισχαιμικών συμβαμάτων (αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη) ήταν σημαντικά υψηλότερη (43%) στους ασθενείς με κατάδειξη βιωσιμότητας έναντι (8%) των ασθενών με αρνητική δοκιμασία (Williams MJ και συν, 1996).

# **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ ΜΕ ΙΝΟΤΡΟΠΑ**

## **B. ΑΡΒΟΥΤΑΜΙΝΗ**

Η αρβουταμίνη είναι συνθετική κατεχολαμίνη βραχείας δράσης με μη εκλεκτική β-δράση και ασθενή  $\alpha_1$  – δράση, μιμείται δε καλύτερα από την δοβουταμίνη τη δράση της άσκησης στο μυοκάρδιο (Mahmarian JJ, Verami MS. 1994).

Αναλύει την καρδιακή συχνότητα μέχρι 80% και την αρτηριακή πίεση στο 25%.

Η ευαισθησία της μεθόδου φθάνει το 87% με ειδικότητα 90%.

Οι δε αντενδείξεις χορήγησής της είναι οι ίδιες με της δοβουταμίνης, ήτοι:

- Στένωση της αορτής
- Μεγάλο ανεύρυσμα της αορτής
- Απόφραξη χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας
- Μη ελεγχόμενη υπέρταση
- Μη ελεγχόμενες ταχυαρρυθμίες
- Κοιλιακή ταχυκαρδία.



## **ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ ΜΕ ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΑ**

### **A) ΜΕ ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ**

Η αδενοσίνη παράγεται ενδοκυττάρια από το ATP και την 5-Acetyl-Methionine, ακολούθως εγκαταλείπει τον ενδοκυττάριο χώρο και έρχεται στον εξωκυττάριο, όπου δρα επί των υποδοχέων αδενοσίνης που βρίσκονται στη μεμβράνη των κυττάρων. Στην συνέχεια επαναπρολαμβάνεται από το κύτταρο για να μεταβολιστεί σε μεθειονίνη και ουρικό οξύ.

Αναστολείς των υποδοχέων αδενοσίνης είναι η θεοφυλλίνη και η καφεΐνη. Υπάρχουν δε στον οργανισμό δύο υποδοχείς αδενοσίνης, οι  $A_1$ , διέγερση των οποίων προκαλεί ελάττωση της φλεβοκομβικής συχνότητας και της κολποκοιλιακής αγωγής, και οι υποδοχείς  $A_2$  που βρίσκονται σε όλα τα αγγεία και προκαλούν αγγειοδιαστολή πλην των νεφρικών αρτηριών και ηπατικών φλεβών, όπου προκαλούν αγγειοσύσπαση (Iskandrian A και συν, 1994).

Η φαρμακευτική κόπωση για επιτέλεση ηχοκαρδιογραφίας με αδενοσίνη γίνεται με χορήγηση της ουσίας αυτής σε δόση  $0,84\text{mgr/kg}^*/\text{min}$  σε 6 min. Η επιτέλεση της ηχοκαρδιογραφίας γίνεται πριν τη χορήγηση αδενοσίνης (ηρεμία), κατά τη διάρκεια έγχυσης της (συνεχής καταγραφή τα τελευταία 3 λεπτά) και για 10 λεπτά μετά το πέρας της έγχυσης της αδενοσίνης.

Η αδενοσίνη έχει βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής ( $<10\text{ sec}$ ) και προκαλεί διέγερση των υποδοχέων των πουρινών ( $A_1-A_2$ ) της κυτταρικής μεμβράνης, στις λείες μυϊκές ίνες ελαττώνει την πρόσληψη Ca, αναστέλλει την είσοδο του αργού εσωτρόπου ρεύματος Ca και ενεργοποιεί την αδενοκυκλάση (Kujacic V και συν, 1993).

Ανταγωνιστής της αδενοσίνης είναι η μεθυλξανθίνη. Η αδενοσίνη προκαλεί διαστολή των στεφανιαίων αγγείων με πολύ μεγάλη αύξηση της μυοκαρδιακής ροής σε ζώνες που αιματώνονται από φυσιολογικά αγγεία, και μικρότερη σε ζώνες που αιματώνονται από στενωμένα αγγεία. Έτσι δημιουργείται

φαινόμενο υποκλοπής και προκαλείται ισχαιμία με διαταραχές της κινητικότητας της αριστερής κοιλίας.

Η αδενοσίνη αυξάνει ελαφρά προς μέτρια την καρδιακή συχνότητα, μειώνει τη συστολική και διαστολική πίεση, και έτσι ή δεν προκαλεί ή τουλάχιστον αυξάνει ελαφρά το διπλό γινόμενο καρδιακής συχνότητας – πίεσης (Takeishi Y και συν, 1994).

Σε ισχαιμικούς ασθενείς προκαλεί αύξηση της πίεσης ενσφήνωσης της πνευμονικής καθώς και διάταση της αριστερής κοιλίας και διαστολική δυσλειτουργία. Μπορεί κατά τη χορήγησή της να προκληθούν συμπτώματα στους ασθενείς, όπως: θωρακικό άλγος (η εμφάνισή του είναι δοσοεξαρτώμενη – 25%), ερυθρότητα (30%), δύσπνοια (24%), κεφαλαλγία (17%), ζάλη (10%), ναυτία (2%), δεύτερου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός (9%), τρίτου βαθμού (3%).

Αντενδείξεις εφαρμογής της είναι η σοβαρή υπέρταση, η υπόταση (< 90 mmHg), το ιστορικό βρογχικό άσθματος, η καρδιακή ανεπάρκεια III, Ν.ΥΗΑ ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός και η νόσος του φλεβόκομβου.

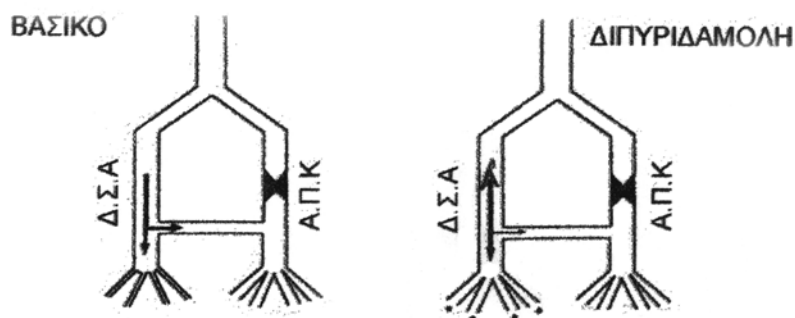
Θετική δοκιμασία για ύπαρξη στεφανιαίας νόσου θεωρείται όταν εμφανιστεί νέα τμηματική διαταραχή της κινητικότητας της αριστερής κοιλίας, προκληθεί επιδείνωση προηγούμενης υποκινησίας σε ακινησία ή δυσκινησία, ή παρατηρηθεί απουσία αύξησης συστολικής πάχυνσης ενός τοιχώματος.

Το προκαλούμενο θωρακικό άλγος (η εμφάνισή του είναι συχνότερη απ' ό,τι με τη χορήγηση διπυριδαμόλης) δεν συνδέεται πάντα με την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου. Η εμφάνιση όμως πτώσης του ST διαστήματος στο ΗΚΓ είναι πολύ ειδικός αλλά όχι και εξαιρετικά ευαίσθητος δείκτης ύπαρξης στεφανιαίας νόσου και συνδέεται με την παρουσία παράπλευρων αγγείων και με σοβαρή στεφανιαία νόσο. Η δε ηλεκτροκαρδιογραφική αύξηση του διορθωμένου QT διαστήματος κατά την έγχυση αδενοσίνης συνδέεται με την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου. Η ευαισθησία είναι χαμηλή σε νόσο ενός αγγείου και ανέρχεται σε 71-78% (Takeishi Y και συν, 1994. Anthopoulos L και συν, 1996), ενώ σε νόσο

τριών αγγείων ανέρχεται σε 85%, όταν παράλληλα με την έγχυση γίνεται και hand-grip ή κόπωση (Tawa CB και συν, 1996).

## Β. ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ

Η διπυριδαμόλη είναι ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας, ο οποίος προκαλεί το φαινόμενο της υποκλοπής, δηλαδή ελάττωση της αιμάτωσης των υπενδοκαρδιακών σιβάδων λόγω ελάττωσης της πίεσης διαιμάτωσης περιφερικά μιας στεφανιαίας στένωσης ή λόγω ελάττωσης της παράπλευρης κυκλοφορίας προς μια στενωμένη αρτηρία. (ΕΙΚΟΝΑ 5)



**ΕΙΚΟΝΑ:5.** Σχηματική αναπαράσταση υποκλοπής αίματος από τον βαρεία στενωμένο (ΑΠΚ) πρόσθιο κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας προς τους κλάδους της (ΔΣΑ) δεξιάς στεφανιαίας, μέσω παράπλευρων αγγείων, μετά από χορήγηση διπυριδαμόλης

Η διπυριδαμόλη δρα έμμεσα μέσω της ενδογενούς αδενοσίνης στα μικρά αρτηρίδια, ο δε βασικός μηχανισμός δράσης της είναι η αναστολή της κυτταρικής πρόσληψης της αδενοσίνης με αποτέλεσμα την αύξησή της στο αίμα. Προκαλεί αύξηση της μυοκαρδιακής ροής και αναδεικνύει έτσι διαφορές σε περιοχές που αρδεύονται από στενωμένα αγγεία.

Στις περιοχές που αρδεύονται από φυσιολογικά αγγεία η στεφανιαία ροή αυξάνεται μέχρι και 4-5 φορές, όσο περίπου και με τη μέγιστη κόπωση (3-4 φορές).

Η σχέση δε της υπεραιμικής – βασικής στεφανιαίας ροής καλείται εφεδρεία της στεφανιαίας ροής και ελαττώνεται όταν η διάμετρος του αγγείου

στενωθεί  $\geq 65\%$ , αν και μπορεί να τριπλασιασθεί σε στενώσεις 50-70%, ενώ η υπεραιμική απάντηση καταργείται σε στενώσεις  $>88\%$ . Ο χρόνος ημίσειας ζωής T/2 της ενδοφλέβιας χορήγησης είναι μερικά λεπτά και έχουν χρησιμοποιηθεί αρχικά δύο δοσολογίες της σε συνδυασμό με 2 D ηχοκαρδιογράφημα σε ασθενείς με υποψία στεφανιαίας νόσου.

α) Αρχικά η ενδοφλέβια δόση ήταν 0,56 mg/kg/min επί 4 min. χορηγούμενη νήστεως του ασθενούς για να αποφευχθούν ναυτία και έμετος.

Δεν πρέπει 24 ώρες πριν να έχουν ληφθεί ξανθινούχα-καφεϊνούχα ποτά ή φάρμακα.

β) Οι Picano E και συν 1991 εισήγαγαν την υψηλή δόση, ήτοι 0,84 mg/kg<sup>+</sup> εντός 10 min, επειδή είχαν βρει μικρή ευαισθησία (56%) παρά την υψηλή ειδικότητα (100%), με αποτέλεσμα την αύξηση της ευαισθησίας στο (74%) χωρίς μείωση της ειδικότητας.

Η ενδοφλέβια χορήγηση διπυριδαμόλης 0,56 mg/kg πάνω από 4 λεπτά ή 0,84 mg/kg πάνω από 10 λεπτά 24-28 (N Picano E. και συν, 1986, 87 Ferrara N. και συν., 1986. Margonato A. και συν, 1987. Labovitz AJ και συν, 1988).

Όπως με τη δοκιμασία ηχοκαρδιογράφημα- κόπωση, η δοκιμασία ηχοκαρδιογράφημα- διπυριδαμόλη βασίζεται στον εντοπισμό της ισχαιμίας από την παθολογική συστολική κινητικότητα του καρδιακού τοιχώματος. Η αντιστηθαγχική θεραπεία ελαττώνει την ευαισθησία της δοκιμασίας και θα πρέπει να έχει διακοπεί προηγούμενα, όπως και ποτά που περιέχουν θεοφυλλίνη και είναι ανταγωνιστικά της διπυριδαμόλης, όπως τσάι, καφές και κόκα – κόλα. Οι Picano και συν, 1987. έχουν συγκρίνει την ηχοκαρδιογραφία με υψηλή δόση διπυριδαμόλης με την δοκιμασία ηχοκαρδιογραφίας – κόπωσης σε 40 ασθενείς και βρήκαν και τις δύο δοκιμασίες να έχουν την ίδια ευαισθησία (72% v 76%) και ειδικότητα (100% v 87%).

Αντίθετα όμως από την ομάδα του Picano, οι Margonato και συν, 1987 βρήκαν νέες παθολογικές κινητικότητες του τοιχώματος του μυοκαρδίου σε 11 μόνο ασθενείς από τους 21 που έπασχαν από σοβαρή χρόνια σταθερή στηθάγχη με πάθηση περισσότερων του ενός αγγείων. Οι επιδράσεις της ενδοφλέβια

χορηγούμενης διπυριδαμόλης στις ροές, όπως καταγράφονται με τη μέθοδο Doppler, της μιτροειδικής και αορτικής βαλβίδας έχουν επίσης γίνει δεκτές με αξιοσημείωτη προσοχή.

Η διπυριδαμόλη προκαλεί συστηματική διαστολή των αρτηριών, μια ελαφρά ελάττωση της αρτηριακής πίεσης και αντανάκλαστικά αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της καρδιακής παροχής. Αυτές οι αιμοδυναμικές μεταβολές θα μεταβάλλουν και το pattern της αορτικής και μιτροειδικής ροής, η διαμιτροειδική ροή επίσης μεταβάλλεται με την ηλικία, τη θεραπεία με φάρμακα και τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας που οφείλεται σε άλλες παθήσεις.

Ο Labovitz και συν, 1988 αναφέρουν ότι ο συνδυασμός της δυο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφίας και των Doppler δεικτών της αορτικής ροής αυξάνει την ευαισθησία στον καθορισμό της στεφανιαίας νόσου από 64% (δυο διαστάσεων ηχοκαρδιογράφημα μόνο) στο 85%.

Ο Tomimoto και συν, 1989 μελέτησαν 73 ασθενείς με στεφανιαία νόσο με τη χρήση της διπυριδαμόλης – δοκιμασίας: Νέα παροδική μιτροειδική ανεπάρκεια παρατήρησαν στους 13 από 41 ασθενείς (32%), οι οποίοι ανέπτυξαν μυοκαρδιακή ισχαιμία.

Άλλες αναφορές, εντούτοις, ήταν λιγότερο ενθαρρυντικές (42, 43 Lattanzi, F. και συν, 1989. Grayburn P.A. και συν. 1989).

Οι παρενέργειες της διπυριδαμόλης συνήθως δεν είναι σοβαρές και συνίστανται σε θωρακικό άλγος, κεφαλαλγία, ζάλη, μεταβολές στο ΗΚΓ/μα, υπόταση και βρογχόσπασμο. Αντίδοτο είναι η αμινοφυλλίνη IV, σε δόση 137mg (10-600 mg), με ανακούφιση των ενοχλημάτων των παρενεργειών σε όλους σχεδόν τους ασθενείς.

Αντένδειξη δε χορήγησης του φαρμάκου θεωρείται ο βρογχόσπασμος, η υπόταση και η ασταθής στηθάγχη (Ranhosky A και συν, 1980).

Στην εκτέλεση της δυναμικής – ηχοκαρδιογραφίας χρησιμοποιούμε τέσσερις λήψεις (Mareika P 1991) και:

- α) το μακρύ παραστερνικό
- β) στο βραχύ άξονα στο επίπεδο του θηλοειδούς μυός

γ) την κορυφαία λήψη 4 κοιλοτήτων και

δ) τη κορυφαία λήψη 2 κοιλοτήτων

Εικόνες λαμβάνονται στη μέγιστη κόπωση.

Η αντιστοιχία των 16 καρδιακών τμημάτων της αριστερής κοιλίας (σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ηχοκαρδιογραφική Εταιρεία) με τα κύρια επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία, καθιστά εφικτή τη σύζευξη στεφανιαίων ανατομικών βλαβών με την τοπική τοιχωματική συστολική λειτουργία.

Στην κλινική πράξη η κινητικότητα του τοιχώματος βαθμολογείται με:

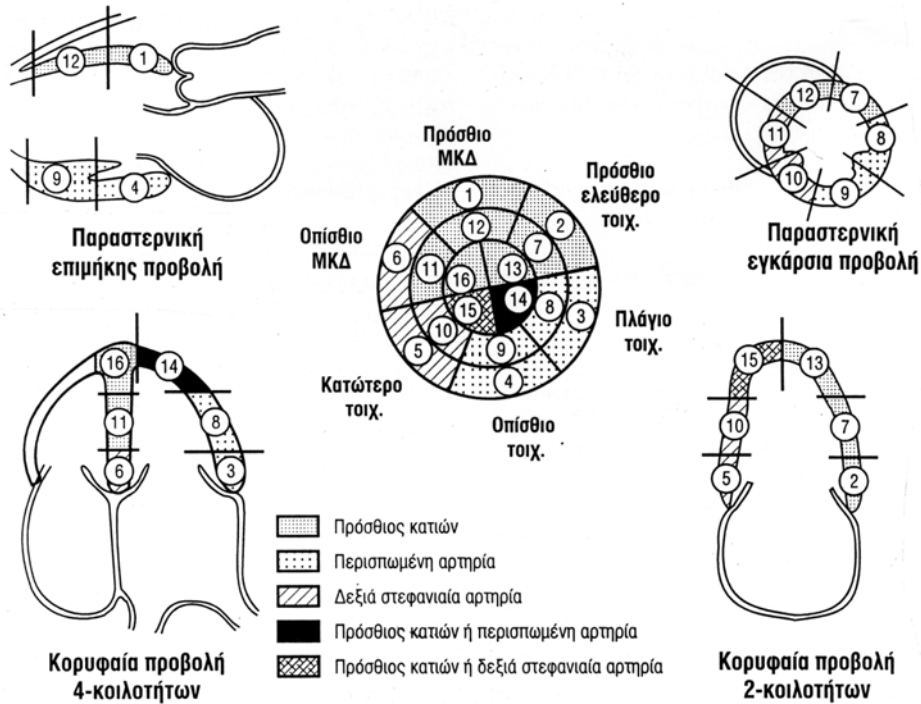
1) φυσιολογικό τοίχωμα

2) υποκινησία

3) ακινησία

4) δυσκινησία

Προστίθενται οι βαθμολογίες όλων των τμημάτων και ο αριθμός που προκύπτει διαιρείται δια του αριθμού των τμημάτων (σκορ). (ΕΙΚΟΝΑ 6)



Βαθμολόγηση τμηματικών διαταραχών κινητικότητας αριστερής κοιλίας (ευκίνητο = 1, υποκίνητο = 2, ακίνητο = 3, δυσκίνητο = 4)						
Τοίχωμα	Ημερία			Μέγιστο δοκιμασίας		
	Βασικό	Μέσο	Κορυφαίο	Βασικό	Μέσο	Κορυφαίο
Πρόσθιο ΜΚΔ	1	12	13	1	12	13
Πρόσθιο ελεύθερο	2	7	14	2	7	14
Πλάγιο	3	8	15	3	8	15
Οπίσθιο	4	9	16	4	9	16
Κατώτερο	5	10		5	10	
Οπίσθιο ΜΚΔ	6	11		6	11	

Δείκτης τοιχωματικής κινητικότητας = άθροισμα βαθμολόγησης όλων των τμημάτων : 16

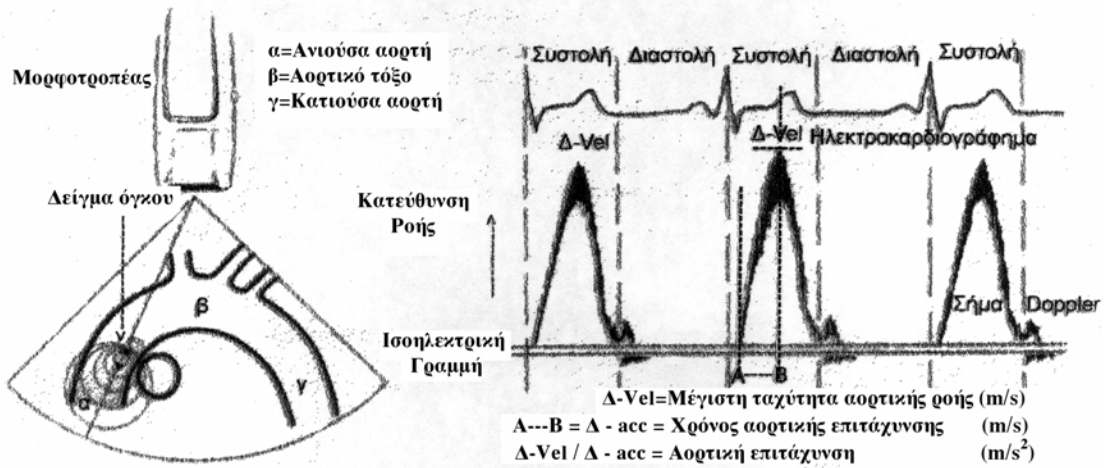
**ΕΙΚΟΝΑ:6.** Ηχοκαρδιογράφημα δύο διαστάσεων: Παραστερνικές και κορυφαίες προβολές της αριστερής κοιλίας με αναφορά στα 16 τμήματα που διαιρείται και την αιμάτωσή τους. Στο κέντρο η διάταξη των εγκάρσιων διατομών της καρδιάς με μορφή ομόκεντρων κύκλων με κέντρο την κορυφή, μεσαίο δακτύλιο τα μεσαία τμήματα και εξωτερικό δακτύλιο τα βασικά τμήματα της αριστερής κοιλίας  
**ΜΚΔ**=μεσοκοιλιακό διάφραγμα. **Τοιχ**=τοιχώμα τροποποιημένο και σύμφωνα με την Αμερικάνικη Εταιρία Ηχοκαρδιογραφίας (Rallidis 1 και συν. 1997)



Το ηχοκαρδιογράφημα δίνει σαφή εικόνα της έκτασης του οξέος εμφράγματος, το ηλεκτροκαρδιογράφημα όχι πάντα πληροφορίες για την έκτασή του. Έτσι, είναι δυνατό μολις υποσημαινόμενες ΗΚΓ/κές αλλοιώσεις OEM να υποκρύπτουν πολύ εκτεταμένο έμφραγμα, αλλά και αντίθετα.

Και ενώ η δυο διαστάσεων Ηχοκαρδιογραφία εξετάζει τη μορφολογία και λειτουργικότητα τμηματικών περιοχών των τοιχωμάτων της κοιλίας, η μελέτη με το Doppler εξετάζει τις αιμοδυναμικές επιδράσεις των μεταβολών της συσπαστικότητας που οφείλονται στην ισχαιμία και που μπορούν να επηρεάσουν τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική ροή ή και αμφότερες, στην ηρεμία ή και κατά την διάρκεια του Stress, στο 80-100% των ασθενών. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ταχύτητες ροής στην αορτική βαλβίδα μπορούν με ακρίβεια να εκτιμήσουν τον όγκο παλμού και την καρδιακή παροχή, σε φυσιολογικά άτομα και σε αρρώστους στην ανάπαυση (Lighi Lit. 1969, Steingart RM και συν, 1980. Magnin PA και συν, 1981. Goldberg SJ και συν, 1982, Labovitz AJ και συν, 1985). Η συστολική ταχύτητα ροής μέσω της αορτικής βαλβίδας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής σε συνδυασμό με τη διάμετρο της ανιούσας αορτής στα σημεία έκφυσης των μηννοειδών πτυχών, καθώς οι διάμετροι του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας δε μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας (Davila-Roman VG, et al 1986), εκτός εάν υπάρχει δυναμική απόφραξη αυτού, όπως στην αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια (Poldermans D και συν. 1993).

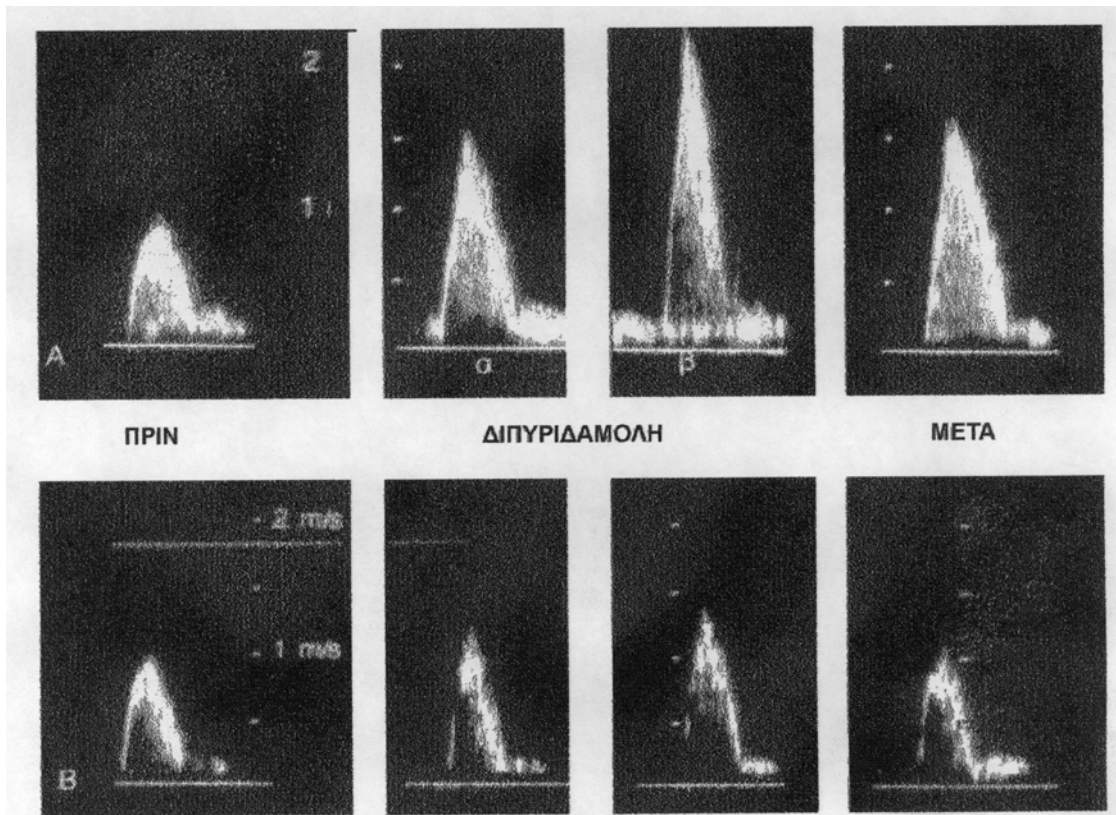
Στα φυσιολογικά άτομα, κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας αυξάνει η ταχύτητα ροής διαμέσου της αορτικής βαλβίδας, αντίθετα με τα πάσχοντα από στεφανιαία νόσο, ιδιαίτερα εκείνα που έχουν παθολογική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας στην ηρεμία και στην πολυαγγειακή νόσο (Sebia PJ και συν, 1992), δεν είναι όμως ειδική της στεφανιαίας νόσου.



ΕΙΚΟΝΑ:7.Καταγραφή αορτικής ροής, με τοποθέτηση του δείγματος όγκου του παλμικού Doppler στην ανιούσα αορτή-Υπερστερνική τομή

Η εικόνα 7 απεικονίζει την καταγραφή της φυσιολογικής αορτικής αιματικής ροής με τοποθέτηση του δείγματος όγκου του παλμικού Doppler στην ανιούσα αορτή και από υπερστερνική λήψη.

Στην εικόνα 8, δεν παρατηρείται αξιοσημείωτη ανταπόκριση της

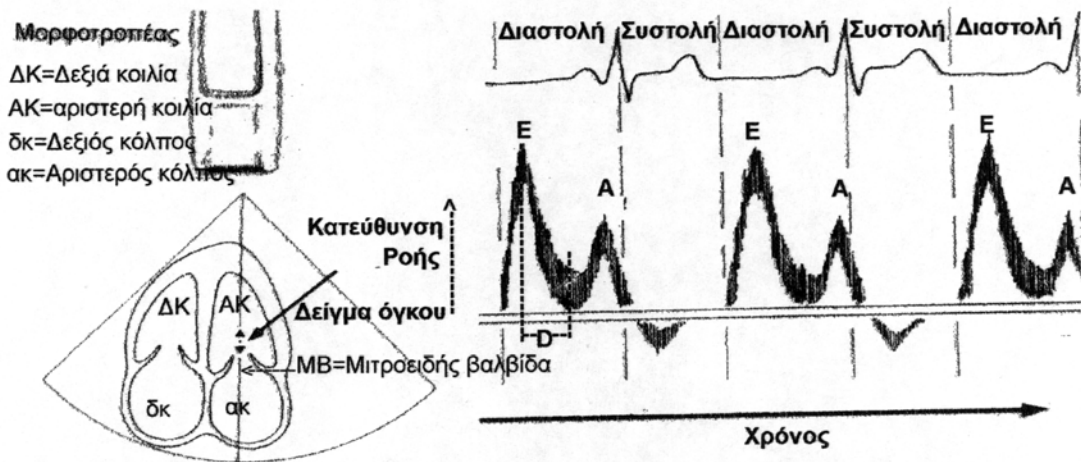


ΕΙΚΟΝΑ:8.Υπερστερνική καταγραφή της αορτικής ταχύτητας πριν, κατά (α=αρχική, β=μέγιστη) χορήγηση διπυριδαμόλης Α. Σε φυσιολογικά άτομα και Β. Σε άτομα με στεφανιαία νόσο. Δεν παρατηρείται αξιοσημείωτη ανταπόκριση της ταχύτητας στα Β.

ταχύτητας αορτικής αιματικής ροής, στα άτομα με στεφανιαία νόσο μετά από χορήγηση διπυριδαμόλης.

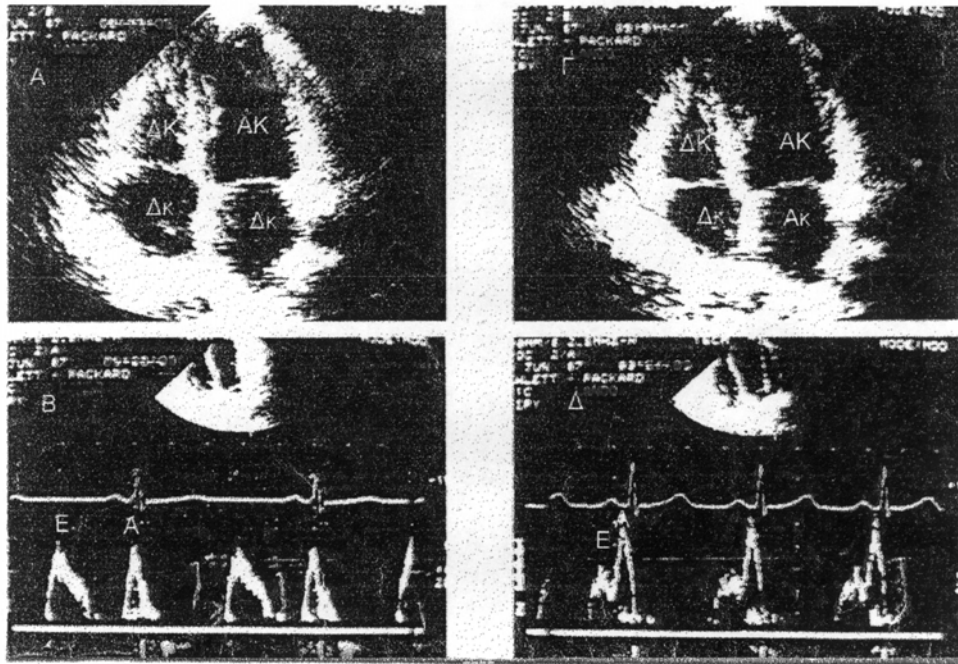
Η ισχαιμία προκαλεί και μεταβολές στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας, τις οποίες που μπορεί το Doppler να εκτιμήσει μέσω του Pattern της διαμυροειδικής ροής.

ΕΙΚΟΝΑ 9



**ΕΙΚΟΝΑ:9.**Καταγραφή της διαμυροειδικής ροής σε κορυφαία τομή 4-κοιλοτήτων με τοποθέτηση του δείγματος όγκου του παλμικού Doppler στην κορυφή των γλωχίνων της μιτροειδούς στην αριστερή κοιλία  
**E=**μέγιστη ταχύτητα κατά την πρώιμη φάση της διαστολής (cm/s)  
**A=**Μέγιστη ταχύτητα κατά την κολπική διαστολή (cm/s)  
**E/A=**Το κλάσμα των δύο ταχυτήτων  
**D=**Χρόνος επιβράδυνσης της πρώιμης διαστολικής πλήρωσης(cm/s)

Η μεν εικόνα 9 απεικονίζει την καταγραφή της φυσιολογικής διαμυροειδικής ροής σε κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων με τοποθέτηση του δείγματος όγκου του παλμικού Doppler στην κορυφή των γλωχίνων της μιτροειδούς στην αριστερή κοιλία και οι μετρήσεις αφορούν στο E κύμα της ταχείας πλήρωσης, στο A της συστολής του αριστερού κόλπου, στη σχέση E:A, και στο ρυθμό επιβράδυνσης (D) του E. (York PG και συν, 1991). Η μέτρηση αυτή καθίσταται αδύνατη επί ταχυκαρδίας, όπου και τα δύο κύματα συμπίπτουν.



#### ΗΡΕΜΙΑ

#### ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ

**ΕΙΚΟΝΑ:10.** Δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογράφημα 4 κοιλοτήτων στην τελοσυστολή (Α) και διαμτροειδική ταχύτητα ροής (Β) στην ηρεμία και στην μέγιστη ισχαιμία κατά την χορήγηση διπυριδαμόλης (Γ) και (Δ)

Στο ηχοκαρδιογράφημα απεικονίζεται η δυσκινησία του κορυφαίου τμήματος της αριστερής κοιλίας μετά από την χορήγηση διπυριδαμόλης (Γ). Στο Doppler η σχέση E/A στην ηρεμία ισορροπείται και μειώνεται στην ισχαιμία που προκαλείται από την χορήγηση της διπυριδαμόλης, διότι αυξάνει κυρίως το Α κύμα (Εικόνα Δ).

Η δε εικόνα 10 απεικονίζει τη δυσκινησία του κορυφαίου τμήματος της αριστερής κοιλίας μετά από την χορήγηση διπυριδαμόλης στο ηχοκαρδιογράφημα (Γ) και στο Doppler την σχέση E/A να μειώνεται κατά την ισχαιμία που προκαλείται από την χορήγηση της διπυριδαμόλης, κυρίως λόγω αύξησης του Α κύματος (Δ).

Αυτή η αδυναμία μπορεί να αντιμετωπιστεί χρησιμοποιώντας ως κόπωση την κολπική βηματοδότηση. Χρησιμοποιώντας δε ο Illiceto αυτή τη δοκιμασία έδειξε ότι η ισχαιμία που προκαλείται από το βηματοδότη συσχετιζόταν με διαστολική δυσλειτουργία. Τέλος, το Doppler μπορεί να εξηγήσει τη δύσπνοια που προκαλείται στην κόπωση ανιχνεύοντας κατά την κόπωση ανεπάρκεια της

μιτροειδούς βαλβίδας οφειλόμενη σε δυσλειτουργία του θηλοειδούς μυός (Mann DL και συν, 1986, Weyman AE (ed) 1993. Cinc 1991; 84 (Suppl I) I.45-I.49).

## Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΝΑΤΟ

**Η επίδραση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου στους Doppler δείκτες της διαμετροειδικής ροής, στη διάρκεια ηχοκαρδιογραφικής δοκιμασίας καταπόνησης με διπυριδαμόλη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.**

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πρόσφατες μελέτες (Armstrong WF και O Donnell, 1986) απέδειξαν ότι η ηχοκαρδιογραφική απεικόνιση των δύο διαστάσεων που εκτελείται κατά τη διάρκεια φόρτισης έργου (stress) κατορθώνει να αυξήσει την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου ως προς την αποκάλυψη τυχόν ισχαιμίας του μυοκαρδίου, σε επίπεδα συγκρίσιμα με εκείνα που προκύπτουν με πιο καθιερωμένες τεχνικές της πυρηνικής ιατρικής. (Gitler B και Fishbach M, J 1984. Iskandrian AS και Segal BL, 1981).

Η ενδοφλέβια χορήγηση διπυριδαμόλης είναι ένας δυνητικός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας των στεφανιαίων αγγείων, ο οποίος έχει διερευνηθεί εκτεταμένα (Stratmann HG, και Kennedy HL, 1989) κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών ως τρόπος μη επεμβατικής μελέτης ασθενών με ύποπτη ή αποδεδειγμένη στεφανιαία νόσο, στους οποίους η μελέτη με φόρτιση έργου δεν μπορεί να εκτελεστεί ή αντενδείκνυται.

Η χορήγηση της διπυριδαμόλης αυξάνει την αιματική ροή των στεφανιαίων αγγείων σε άτομα που δεν πάσχουν από στεφανιαία νόσο σε σχέση με ασθενείς, των οποίων τα στεφανιαία αγγεία εμφανίζουν σημαντική στένωση του αυλού.

Η παραπάνω διαπίστωση αποτελεί βάση για την αποκάλυψη των τμηματικών διαφορών στην αιματική ροή και η ηχοκαρδιογραφία δύο διαστάσεων

μπορεί να αποκαλύπτει διαταραχές της τμηματικής κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας που αντιστοιχούν σ' αυτές τις διαφορές (Pisano E, και Lattanzi F, 1991).

Αν και αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει (Bonowko και Bacharach SL. 1981, Reduto LA και Wickemeyer WJ. 1981, Bourdillon PD, και Lovel BH. 1983, Mehdirad AA και Williams GA. 1987, Bryg RJ. και Labovitz AJ. 1986), ότι ισχαιμία του μυοκαρδίου μετά από άσκηση μπορεί να προκαλέσει διαταραχές της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (Rokey R. και Kuo LC. 1985, Spirito P. και Maron BJ. 1986, Labivitz AJ. και Lewen MK. J 1987).

Λίγες όμως πληροφορίες διατίθενται σχετικά με τις αλλαγές στη διαμιτροειδική ταχύτητα ροής σε ασθενείς που πάσχουν από στεφανιαία νόσο κατά τη διάρκεια ηχοκαρδιογραφικής μελέτης με προηγούμενη φόρτιση έργου με χορήγηση διπυριδαμόλης.

Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η χρησιμότητα των μετρήσεων Doppler της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας που προκαλείται με τη χορήγηση διπυριδαμόλης, και σε συνδυασμό με την ηχοκαρδιογραφική απεικόνιση των δύο διαστάσεων

## **ΜΕΘΟΔΟΙ**

Ο πληθυσμός που εξετάστηκε αποτελούνταν από 28 ασθενείς, 18 άνδρες και 10 γυναίκες, με ηλικία που κυμαινόταν στα  $62 \pm 7$  έτη (μέση τιμή  $\pm 1SD$ ), στους οποίους αποδείχτηκε αγγειογραφικά η ύπαρξη στεφανιαίας νόσου. Άλλα 18 άτομα, 12 άνδρες και 6 γυναίκες, 59-75 ετών, τα οποία είχαν μεν σταλεί στο νοσοκομείο με την υποψία στεφανιαίας νόσου, χωρίς όμως αυτή να επιβεβαιωθεί στεφανιογραφικά, αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Από τους ασθενείς και από τα άτομα της ομάδας ελέγχου κανείς δεν είχε διαπιστωμένη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ή σημαντικού βαθμού βαλβιδική νόσο ή περικαρδιακή βλάβη, όλοι δε είχαν φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό. Όλοι εξετάστηκαν με ηχοκαρδιογράφημα δύο διαστάσεων και Doppler με συγκεκριμένες παραμέτρους εξέτασης του μηχανήματος σε συνθήκες ηρεμίας και δεδομένη τη

λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (αγγειογραφικά κλάσματα εξώθησης πάνω από 50%). Η χορήγηση όλων των φαρμάκων είχε διακοπεί τουλάχιστον 5 ημέρες πριν την έναρξη της μελέτης, εκτός από τη χορήγηση των υπογλωσσίων νιτροδών δισκίων, τα οποία χορηγούνταν όταν ήταν απαραίτητα.

#### **ΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:**

Η διπυριδαμόλη χορηγήθηκε ενδοφλέβια σε μια αρχική δόση των 0.56 mg/kg κατά τη διάρκεια 4 λεπτών. Μετά από διάλειμμα 4 λεπτών, χορηγήθηκε μια επιπλέον δόση των 0,28 mg/kg κατά τη διάρκεια 2 λεπτών της ώρας. Η συνολική δόση έτσι ανήλθε στα 0,84 mg/kg κατά τη διάρκεια 10 λεπτών της ώρας. Διατηρούσαμε δόσεις των 240 mg αμινοφυλλίνης, οι οποίες πολύ γρήγορα αναστρέφουν τις επιδράσεις της διπυριδαμόλης, για άμεση χρήση σε περίπτωση περενεργειών της. Κάθε λεπτό καταγράφαμε την αρτηριακή πίεση καθώς και το ηλεκτροκαρδιογράφημα.

#### **Η ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ ΔΥΟ ΔΙΑΣΤΑΣΕΩΝ:**

Το ηχοκαρδιογράφημα δύο διαστάσεων εκτελέστηκε στη φάση ηρεμίας και κατά τη διάρκεια της μέγιστης δράσης της διπυριδαμόλης με τη χρήση του συστήματος ηχοκαρδιογραφίας Hewlett – Packard Sonos - 1000 (Geneva, Switzerland). Η σταθερή ροή εικόνας καταγραφόταν σε σύστημα video με ανάστροφη ανάκληση της εικόνας μετά την αποθήκευσή της, ενώ οι βιντεοταινίες αναλύθηκαν από δύο παρατηρητές. Σε περίπτωση διαφωνίας σχετικά με τα αποτελέσματα καλούνταν και έδινε τη συμβουλή του και τρίτος παρατηρητής, έτσι ώστε να διαμορφωθεί η δομή της κύριας απόφασης. Κανένας από τους παρατηρητές δεν είχε πρόσβαση στα αγγειογραφικά ευρήματα πριν από την ερμηνεία των βιντεοταινιών.

Για επίτευξη της ανάλυσης, τα τοιχώματα της αριστερής κοιλίας διαιρέθηκαν σε τμήματα σύμφωνα με ένα πρότυπο 16 τμημάτων.

Η τμηματική κίνηση του τοιχώματος καταγράφηκε και βαθμολογήθηκε με τη χρήση της μεθόδου βαθμολόγησης της Αμερικάνικης Ηχοκαρδιογραφικής Εταιρίας (Schiller NB. και Shah PH. 1989). Τα αποτελέσματα της



ηχοκαρδιογραφικής μελέτης μετά από φόρτιση έργου θεωρήθηκαν θετικά όταν παρατηρήθηκαν νέες διαταραχές της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας ή και επιδείνωση προϋπαρχουσών ανωμαλιών.

### **Η ΕΞΕΤΑΣΗ ΜΕ DOPPLER:**

Το τυπικό κύμα της διαμιτροειδικής ταχύτητας ροής προέκυψε με τη χρήση του παλμικού Doppler, με το δείκτη ανίχνευσης ροής τοποθετημένο στο χώρο της αριστερής κοιλίας, στο μιτροειδικό στόμιο πλησίον των άκρων των μιτροειδικών γλωχίνων. Ο ηχοβολέας του ηχογραφικού συστήματος κατευθύνθηκε έτσι ώστε να λαμβάνεται η κορυφαία κατά άξονα απεικόνιση των τεσσάρων κοιλοτήτων της καρδιάς, η οποία παρέχει καλή ορατότητα της κοιλότητας της αριστερής κοιλίας καθώς και τη μέγιστη έκθεση των μιτροειδών βαλβιδικών γλωχίνων. Η θέση του ανιχνευτή του ηχητικού κύματος διατηρήθηκε κατά το δυνατόν σταθερή, στη διάρκεια της εξέτασης. (ΕΙΚΟΝΑ 9 του Γενικού Μέρους)

Όπως και στη μελέτη των δύο διαστάσεων, οι μετρήσεις του Doppler εκτελέστηκαν στη φάση ηρεμίας και η ταχύτητα ροής καταγράφηκε κάθε λεπτό μέχρι την πλήρη και ολοκληρωμένη έγχυση της διπυριδαμόλης. Οι μετρήσεις με αρνητικά αποτελέσματα οδήγησαν σε επανάληψη της μέτρησης 2 και 5 λεπτά μετά το τέλος της έγχυσης. Η ταχύτητα ροής με το Doppler καταγραφόταν κάθε λεπτό κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας. Όλες οι καταγραφές γίνονταν κατά τη διάρκεια της εκπνευστικής άπνοιας. Από την μετέπειτα ανάλυση της καταγραφής της διαμιτροειδικής ροής προέκυψαν οι παρακάτω παράμετροι πλήρωσης της αριστερής κοιλίας (με τη μελέτη δύο ανεξάρτητων παρατηρητών): η μέγιστη ταχύτητα της πρώιμης φάσης διαστολής (E, cm/s), η μέγιστη ταχύτητα κατά τη διάρκεια της κολπικής συστολής (A, cm/s), το κλάσμα των ανωτέρω δύο ταχυτήτων (E:A) και η επιβράδυνση της πρώιμης διαστολικής πλήρωσης (D, cm/s<sup>2</sup>). Οι παραπάνω παράμετροι υπολογίστηκαν από το μέσο όρο των μετρήσεων πέντε συνεχών διαμιτροειδικών κυμάτων. Μετά την ολοκλήρωση της

μελέτης και των αποτελεσμάτων, ο δείκτης συσχέτισης για τις τρεις παραμέτρους (E, A και D) κυμάνθηκε από 0.75 -0.85.

### **ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑ:**

Όλοι οι ασθενείς που ελέγχθηκαν καθώς και εκείνοι της ομάδας ελέγχου υποβλήθηκαν σε καρδιακό καθετηριασμό και στεφανιογραφία. Διαπιστώθηκε δε στεφανιαία νόσος με στένωση μεγαλύτερη του 70% της διαμέτρου του αυλού σε οποιοδήποτε από τα τρία κύρια επικαρδιακά και στεφανιαία αγγεία ή στένωση μεγαλύτερη του 50% της διαμέτρου του αυλού του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, και πάντοτε κάτω από την οπτική παρατήρηση και εξέταση δύο ανεξάρτητων παρατηρητών.

### **ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ:**

Στη μελέτη αυτή το εξετασθέν δείγμα αποτέλεσαν 18 υγιείς και 28 ασθενείς με αποδεδειγμένη αγγειογραφικά στεφανιαία νόσο.

Οι ηχοκαρδιογραφικές μεταβλητές μετρήθηκαν και για τους 46 εξετασθέντες σε φάση ηρεμίας καθώς και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας με φόρτιση έργου από χρήση διπυριδαμόλης.

Οι περιληπτικές περιγραφικές στατιστικές μελέτες εκφράστηκαν με το μέσο όρο τιμής  $\pm$  SD.

Οι συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν και για τις δύο εξετασθείσες ομάδες με τη χρήση ανάλογα του Student's test ή του Mann-Whitney-test.

Οι κατά κατηγορία μεταβλητές συγκρίθηκαν με τη χρήση του  $\chi^2$  της στατιστικής δοκιμασίας ή του ακριβούς Fischer test.

Χρησιμοποιήθηκε εξάλλου ένα πρότυπο παλίνδρομης λογιστικής ανάλυσης, για την εκτίμηση της διαγνωστικής αξίας των ποικίλων παραμέτρων που ενδιαφέρουν και αφορούν στην αποκάλυψη των πασχόντων από στεφανιαία νόσο.

Προσδιορίσαμε, στο επίπεδο της μιας μεταβλητής, ποιες από τις παραμέτρους περιείχαν διαγνωστική πληροφορία σχετικά με την ταυτότητα της Ομάδας και σε ποιες βρέθηκε να υπάρχουν σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες που

θα μπορούσαν να εισαχθούν σ' ένα ανιχνευτικό πρότυπο λογιστικής και ανάλυσης πολλαπλών μεταβλητών, προκειμένου να καταδειχτεί ποιες απ' αυτές είχαν ανεξάρτητη διαγνωστική αξία.

Τα κριτήρια για την είσοδο και την απόσυρση από το στατιστικό πρότυπο ήταν 5% και 10% αντίστοιχα. Καταγράφηκαν επίσης η ευαισθησία και η ειδικότητα όλων των μετρήσεων που προέκυψαν μετά από τη λογιστική καταγραφή.

### **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:**

Σύμφωνα με τα ευρήματα της στεφανιογραφίας, οκτώ (8) ασθενείς είχαν στεφανιαία νόσο που αφορούσε σε ένα στεφανιαίο αγγείο, έντεκα (11) είχαν στεφανιαία νόσο που αφορούσε σε δύο (2) στεφανιαία αγγεία και εννέα (9) είχαν στεφανιαία νόσο τριών (3) αγγείων.

Οι δεκαέξι (16) από αυτούς τους ασθενείς (τρεις με νόσο ενός αγγείου, επτά με νόσο δύο αγγείων και έξι με νόσο τριών αγγείων) ανέπτυξαν νέες διαταραχές της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της ηχοκαρδιογραφίας με φόρτιση έργου από χρήση διπυριδαμόλης, ενώ οι υπόλοιποι 12 ασθενείς δεν ανέπτυξαν παρόμοια διαταραχή.

Κανένας από τους εξετασθέντες της ομάδας ελέγχου δεν εμφάνισε διαταραχές της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της έγχυσης της διπυριδαμόλης.

Ο καρδιακός ρυθμός αυξήθηκε ελαφρά κατά τη διάρκεια κορύφωσης της χορήγησης διπυριδαμόλης, τόσο στην ομάδα των ασθενών όσο και στην ομάδα ελέγχου (από  $72 \pm 7.5$  σε  $76.5 \pm 8$  παλμούς ανά λεπτό και από  $69 \pm 8$  σε  $75 \pm 9$  παλμούς ανά λεπτό αντίστοιχα), αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Η μέτρηση της συστολικής πίεσης του αίματος δεν παρουσίασε σημαντική αλλαγή στους εξετασθέντες και των δύο ομάδων.

**Πίνακας 1. Αλλαγές των παραμέτρων Doppler στη διαμετροειδική ροή σε ηρεμία και κατά τη διάρκεια της μεγίστης δράσης του έργου φόρτισης από χορήγηση διπυριδαμόλης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και στην ομάδα ελέγχου.**

	<b>Ομάδα ελέγχου</b>	<b>Ασθενείς με στεφανιαία νόσο</b>
<b>Τιμές ηρεμίας</b>		
E (cm/s)	71.00±6.37	64.82±6.60*
A (cm/s)	50.004±.97	47.36±10.05
E: /A	1.42±0.09	1.43±0.33
D (cm/s <sup>2</sup> )	362.92±48.17	348.25±41.26
<b>Τιμές φόρτισης έργου</b>		
E (cm/s)	73.33±6.39 <sup>‡</sup>	67.79±6.00* <sup>‡</sup>
A (cm/s)	59.33±4.72 <sup>‡</sup>	61.64±9.90 <sup>‡</sup>
E:A	1.24±0.10 <sup>‡</sup>	1.14±0.27 <sup>‡</sup>
D (cm/s <sup>2</sup> )	370.92±28.70	383.25±40.92 <sup>‡</sup>
<b>Τιμέςφόρτισης έργου-</b>		
<b>Τιμές ηρεμίας</b>		
E (cm/s)	2.33±3.06	2.96±4.28
A (cm/s)	9.33±3.23	14.29±7.37*
E:A	-0.19±0.10	-0.29±0.21*
D (cm/s <sup>2</sup> )	8.00±30.56	35.00±28.27*

**Οι τιμές εκφράζονται σαν μέσος όρος ISD. E=μεγίστη ταχύτητα ροής της πρώιμης διαστολικής πλήρωσης; A=μεγίστη ταχύτητα ροής της όψιμης διαστολικής πλήρωσης (cm/s); D=χρόνος επιβράδυνσης της πρώιμης διαστολικής πλήρωσης (cm/s<sup>2</sup>)**

**\*P<0.05, έναντι της ομάδας ελέγχου, + P<0.05 έναντι των τιμών ηρεμίας.**

Ο πίνακας 1 απεικονίζει τις παραμέτρους του Doppler των ασθενών με στεφανιαία νόσο καθώς και της ομάδας ελέγχου. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σε κατάσταση ηρεμίας όσον αφορά στις παραμέτρους A, E:A και D από τις μετρήσεις της διαμετροειδικής ταχύτητας ροής. Πάντως, και στην κατάσταση ηρεμίας και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας φόρτισης με διπυριδαμόλη, η παράμετρος E ήταν σημαντικά μικρότερη (περίπου

6 cm/s) στους ασθενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $p=0.00$  και  $p=0.012$ , αντίστοιχα).

Η μεταβολή της παραμέτρου πρώιμη πλήρωση (E) από την κατάσταση ηρεμίας στη δοκιμασία φόρτισης με διπυριδαμόλη ήταν η ίδια στους εξετασθέντες και των δύο ομάδων και δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Οι τιμές της παραμέτρου πρώιμη πλήρωση (A) αυξήθηκαν σημαντικά στα μέλη και των δύο ομάδων κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας φόρτισης με διπυριδαμόλη, αλλά η αλλαγή στους ασθενείς ήταν σημαντικά μεγαλύτερη απ' ό,τι στην ομάδα ελέγχου.

Ο λόγος E:A ελαττώθηκε σημαντικά και για τις δύο ομάδες, ενώ οι ασθενείς και αυτή τη φορά παρουσίασαν πιο εκσεσημασμένη απάντηση.

Στα μέλη της ομάδας ελέγχου, η παράμετρος D εμφάνισε μια μικρή αύξηση από 363 έως 371  $\text{cm/s}^2$  (NS), ενώ στην ομάδα των ασθενών η διακύμανση υπήρξε μεγαλύτερη, από 348 έως 383  $\text{cm/s}^2$  ( $P<0.001$ ).

Η παλίνδρομη λογιστική ανάλυση μιας μεταβλητής η οποία χρησιμοποιήθηκε για να αντιπαραβάλει τις μεταβλητές με διαγνωστική πληροφορία για στεφανιαία νόσο, αποκάλυψε ότι τόσο η εμφάνιση διαταραχών στην κίνηση του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας όσο και το ποσοστό των αλλαγών στις παραμέτρους E,A και E:A και D ήταν σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες.

Στη συνέχεια, αυτές οι μεταβλητές εισήχθηκαν και εξετάστηκαν από πρότυπο λογιστικής παλίνδρομης ανάλυσης ανίχνευσης πολλαπλών μεταβλητών, για να προσδιοριστεί ποιες από αυτές είχαν ανεξάρτητη διαγνωστική αξία.

Η εμφάνιση ανωμαλιών στην κίνηση του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας υπολογίστηκε κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής του πρώτου σταδίου της στατιστικής ανάλυσης ( $\chi^2= 1516$ ,  $P = 0.0001$ ) που κατέγραψε ευαισθησία 57.1% και ειδικότητα 100% αντίστοιχα.

Η αλλαγή της παραμέτρου D εισήχθηκε στο δεύτερο στάδιο της στατιστικής ανάλυσης και πρόσθεσε σημαντική προγνωστική πληροφορία σε σύγκριση με αυτή που προέκυψε από την εμφάνιση των διαταραχών στην

κινητικότητα του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας μόνο ( $P < 0.03$ . Πίνακες 2,3).

**Πίνακας 2:** Ευαισθησία της δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφίας στην αποκάλυψη στεφανιαίας νόσου με βάση την εμφάνιση διαταραχών της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια του έργου φόρτισης μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης.

<b>Διαταραχές κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας</b>			
	ΟΧΙ	ΝΑΙ	%
Ομάδα ελέγχου	18	0	100.00
Στεφανιαία νόσος (ομάδα)	12	16	57.14
Συνολική ακρίβεια ( $p=0.0001$ )			70.00

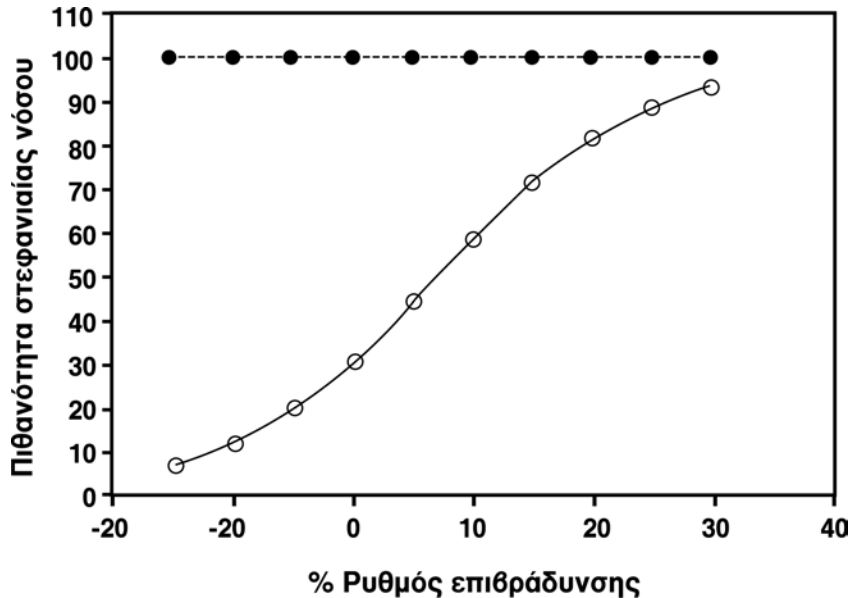
**Πίνακας 3.** Ευαισθησία της δύο διαστάσεων και Doppler ηχοκαρδιογραφίας για την αποκάλυψη στεφανιαίας νόσου στη βάση της ανύπαρξης διαταραχών της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και μιας αλλαγής στο βαθμό της μεγίστης επιβράδυνσης κατά τη διάρκεια της πρώιμης πλήρωσης ( $\Delta D$ ) > 7% που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της φόρτισης έργου με τη χορήγηση διπυριδαμόλης.

	Απουσία διαταραχών κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και $\Delta D < 7\%$	Διαταραχές κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας ή $\Delta D > 7\%$	P<0.03
Ομάδα ελέγχου	15	3	83.33 %
Στεφανιαία νόσος	4	24	85.71 %
Συνολική ακρίβεια * $p=0,017$			85.00* %

Οκτώ (8) από δώδεκα (12) ασθενείς που δεν εμφάνισαν διαταραχές της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας κατατάχτηκαν ορθά τώρα και βελτίωσαν την ευαισθησία στο 85.7%, ενώ τρία μέλη της ομάδας ελέγχου μεταφέρθηκαν στην ομάδα των ασθενών, ελαττώνοντας έτσι την ειδικότητα στο 83.3%. Η συνολική ακρίβεια που προέκυψε από το στατιστικό πρότυπο ήταν τώρα 85%, σε σύγκριση με το 70% της εμφάνισης μόνο διαταραχής της

κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, μια στατιστικά σημαντική εξέλιξη ( $\chi^2 = 6.5.2, P = 0.017$ ).

Εικόνα 1



**Η εκτιμώμενη πιθανότητα ύπαρξης στεφανιαίας νόσου (Prob (CAD) ως λειτουργία της ποσοστιαίας αλλαγής του ρυθμού επιβράδυνσης (% Δ DEC) και της συνύπαρξης διαταραχών κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας ( ● με διαταραχές κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας; ○ χωρίς διαταραχές).**

Η εικόνα 1 απεικονίζει πώς η πιθανότητα να έχουν στεφανιαία νόσο ασθενείς χωρίς ανωμαλίες της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας αυξάνεται με το ποσοστό αύξησης των τιμών της παραμέτρου D.

Ειδικότερα, για τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο ενός αγγείου, η ευαισθησία βελτιώθηκε από 37.5 σε 62.5% με το συνυπολογισμό της παραμέτρου D, για εκείνους με στεφανιαία νόσο δύο αγγείων, βελτιώθηκε από 63.5 έως 91% και για εκείνους με στεφανιαία νόσο τριών αγγείων, η βελτίωση της ευαισθησίας κυμάνθηκε από 66.5% έως 100%. Στο στατιστικό πρότυπο δεν εισήχθηκε καμία άλλη μεταβλητή.

Οι τιμές των μεταβολών της παραμέτρου D (στη μεγαλύτερη ευαισθησία με τα λιγότερα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, δηλ. cut-off τιμές) που



ανέδειξαν τα πιο πάνω αποτελέσματα (π.χ. τις τιμές που έδωσαν την καλύτερη διαφορική διακριτικότητα μεταξύ των δύο ομάδων ήταν 7% (εικόνα 1).

Στην πράξη, ασθενείς θα μπορούσαν να ενταχθούν στην ομάδα που έχει στεφανιαία νόσο, εάν, είτε ανέπτυξαν νέες διαταραχές της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας ή εάν οι τιμές της μεταβλητής D κατά τη διάρκεια της φόρτισης έργου με χορήγηση διπυριδαμόλης αυξήθηκε περισσότερο από 7% σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές ηρεμίας.

Η Δυναμική Ηχοκαρδιογραφία είναι μια διαδεδομένη τεχνική για την αποκάλυψη της ισχαιμικής καρδιακής νόσου, αλλά έχει τεχνικές απαιτήσεις και δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς που δεν είναι ικανοί για άσκηση ή είναι ελάχιστα ικανοί για οποιαδήποτε κίνηση.

Η φαρμακολογική όμως πρόκληση φόρτισης έργου μετά χορήγηση διπυριδαμόλης σε συνδυασμό με το σπινθηρογράφημα θαλλίου, ή τη δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφία, παρέχει μια εναλλακτική προσέγγιση σ' αυτές τις περιπτώσεις (Margonato A και Chierchias, 1987).

Η διπυριδαμόλη αναστέλλει την κυτταρική πρόσληψη της αδενοσίνης και τούτο έχει σα συνέπεια τη συσσώρευση αδενοσίνης που μπορεί να επιφέρει σύμπλοκα φαινόμενα κακής ανακατανομής της ροής και, τελικά, πραγματική ισχαιμία σε παρουσία επικαρδιακής στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας, η οποία περιορίζει σημαντικά την επιτόπια επάρκεια της αιματικής ροής. (Picano E, και Simonetti I, 1986). (Funy AY, και Gallagher KP, 1987).

Οι δείκτες που προκύπτουν από τις μετρήσεις doppler της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας θα μπορούσαν να αποτελέσουν χρήσιμο εργαλείο στην ηχοκαρδιογραφία δύο διαστάσεων.

Τα κύρια πλεονεκτήματα των δεικτών του Doppler είναι ότι παρέχουν μια ποσοτική μάλλον παρά ποιοτική εκτίμηση της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας και μπορούν επίσης να ληφθούν σε ασθενείς στους οποίους είναι δυσχερής η απεικόνιση όλων των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας, ακόμη κι αν μέσω της διαμιτροειδικής ανάλυσης του Doppler της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, σε αντίθεση με τη δύο διαστάσεων εκτίμηση της κίνησης του τοιχώματος, δεν είναι

δυνατόν να ληφθούν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη θέση και την έκταση της κοιλιακής δυσενέργειας.

Οι δείκτες Doppler της διαμιτροειδικής ταχύτητας μπορεί να είναι σημαντικοί λόγω των διαστολικών παραμέτρων, όπως του ρυθμού αλλαγής της πίεσης σε σχέση με το χρόνο χάλασης, οι οποίες παρέχουν πιο ευαίσθητους δείκτες της ισχαιμίας (Picano E, και Lattanzi F, 1991).

Η επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης διπυριδαμόλης στους δείκτες που προέρχονται από τη μελέτη Doppler της διαμιτροειδικής ταχύτητας ροής έχει επίσης τύχει της δέουσας προσοχής.

Εάν μπορεί να αποκαλυφτεί ήπια ισχαιμική δυσλειτουργία στη συστολή και διαστολή της αριστερής κοιλίας με τη χρήση των μετρήσεων Doppler, τόσο στη διάρκεια πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας όσο και κατά την επίτευξη του κλάσματος εξώθησης,

τότε αυτή η πληροφορία θα μπορούσε να βελτιώσει την ακρίβεια της δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφίας σε φόρτιση έργου μετά χορήγηση διπυριδαμόλης για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου.

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε την ηχοκαρδιογραφία - Doppler για να εκτιμήσουμε τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας και να αποκαλύψουμε έτσι πρώιμα σημεία διαστολικής δυσλειτουργίας κατά τη διάρκεια ισχαιμίας του μυοκαρδίου, η οποία προκαλείται από τη χορήγηση της διπυριδαμόλης. Αφού η χορήγηση της διπυριδαμόλης δεν επηρεάζει ή ελαφρά αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό, οι αλλαγές στη διαμιτροειδική ταχύτητα ροής θα μπορούσαν να καταγραφτούν ξεχωριστά και αξιόπιστα.

Άλλοι παράγοντες ισχαιμίας, όπως η δοβουταμίνη και η αδενosίνη, προκαλούν σημαντική αύξηση του καρδιακού ρυθμού, κι έτσι δεν επιτρέπουν την καταγραφή διαγραμμάτων Doppler που μπορούν να ερμηνευτούν, αφού σε ρυθμό πάνω από 90-96 παλμούς ανά λεπτό διαπιστώνεται έλλειψη των πρώιμων και βραδύτερων κυμάτων πλήρωσης.

Όπως αποδεικνύεται από αυτή τη μελέτη, οι μετρήσεις των αλλαγών στη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, ως επιπλέον μελέτη ολοκλήρωσης

της δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφικής απεικόνισης κατά τη διάρκεια της προκαλούμενης ισχαιμίας με διπυριδαμόλη, αυξάνουν ουσιαστικά την ευαισθησία της μεθόδου για την αποκάλυψη στεφανιαίας νόσου.

Οι τιμές των παραμέτρων A και A αυξάνονται σημαντικά κατά την κορύφωση της δράσης της διπυριδαμόλης τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στους ασθενείς, αλλά η αλλαγή της παραμέτρου A ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με νόσο στεφανιαίας ανεπάρκειας απ' ότι ήταν στην ομάδα ελέγχου. Ο λόγος E:A εμφάνισε μια πιο εκσεσημασμένη ελάττωση στην ομάδα των ασθενών απ' ότι στην ομάδα ελέγχου, αν και η αναλογία E:A ελαττώθηκε σημαντικά στα μέλη και των δύο ομάδων.

Πάντως, το πιο σημαντικό εύρημα σ' αυτή τη μελέτη ήταν ότι οι αλλαγές του ρυθμού επιβράδυνσης εμπερικλείουν έναν ανεξάρτητο διαγνωστικό παράγοντα, αδιάκριτα από το εάν επισυμβαίνουν διαταραχές του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας κατά την κίνησή της, για την αποκάλυψη της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, και αύξησαν την ευαισθησία της μεθόδου από 57% σε 85.5%, αν και ελάττωσαν την ειδικότητα από 100% σε 83%.

Η πιο εκσεσημασμένη ελάττωση της αναλογίας E:A παρατηρήθηκε σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός της αύξησης της αιματικής ροής από τους κόλπους κατά τη διάρκεια πλήρωσης των κοιλιών, φαινόμενο το οποίο έχει αναγνωρισθεί και συμβαίνει σε αρκετά προκλητά πρότυπα ισχαιμίας, καθώς είναι γνωστό ότι η ισχαιμία μπορεί να προκαλέσει μια ελάττωση του ρυθμού της αριστερής κοιλίας σε περιπτώσεις αλλαγής της πίεσης στη φάση της χάλασης.

Επίσης, η επιμήκυνση της φάσης επιβράδυνσης του κύματος ταχείας πλήρωσης της αριστερής κοιλίας θα μπορούσε να αποδοθεί σε μια επιμήκυνση του χρόνου χάλασης της αριστερής κοιλίας, η οποία παρατηρείται μετά την ανάπτυξη ισχαιμίας κατά τη διάρκεια έργου φόρτισης με χορήγηση διπυριδαμόλης.

Υπάρχουν πολλά άρθρα στη βιβλιογραφία και αφορούν σε μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ενδοφλέβια χορήγηση διπυριδαμόλης σε συνδυασμό με

τη δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφία για τη μελέτη ασθενών με στεφανιαίο νόσο. (Picano E, και Ostokic M, 1997).

Ποικίλλει η ακρίβεια των μεθόδων, όπως συμβαίνει με όλες τις διαγνωστικές μεθόδους, και εξαρτάται από τον πληθυσμό των ασθενών, από τα κριτήρια θετικότητας και από τα χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα χορήγησης διαφόρων προς μελέτη φαρμάκων.

Όταν δε χρησιμοποιήθηκε η χορήγηση ατροπίνης, τα δεδομένα της δυο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφίας μετά φόρτιση έργου με διπυριδαμόλη εμφάνισαν μια εξέχουσα ειδικότητα και μια μέτρια ευαισθησία, ειδικά για ασθενείς με στεφανιαία νόσο ενός αγγείου, όπως παρατηρήσαμε στις ομάδες μελέτης.

Μόνον ελάχιστες μελέτες χρησιμοποίησαν τις μετρήσεις Doppler της διαμιτροειδικής ροής για να εκτιμήσουν τις διαταραχές πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, οι οποίες επισυμβαίνουν κατά τη διάρκεια ισχαιμίας προκαλούμενης από τη χορήγηση διπυριδαμόλης.

Οι Lattanzi F, και Picano E, 1989) απέδειξαν ότι η ήπια μυοκαρδιακή ισχαιμία που προκαλείται από τη χορήγηση διπυριδαμόλης συνοδεύεται από αλλαγές της διαμιτροειδικής ταχύτητας ροής, και ιδιαίτερα εμφανίζεται μια αύξηση στη σχετική αιματική κολπική συμμετοχή προς την αριστερή κοιλία κατά τη φάση της πλήρωσης, η οποία είναι αποτέλεσμα μιας διαταραχής της χάλασης του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας.

Τα σχετικά πτωχά αποτελέσματα της χρήσης της τεχνικής Doppler της προηγούμενης μελέτης σε σύγκριση με τη δική μας μελέτη, μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι εμείς εντάξαμε στη μελέτη μας εκείνους τους ασθενείς, από τους οποίους θα λαμβάναμε υψηλής ποιότητας καταγραφικά κύματα.

Οι Gray burn PA, και Poroma J (1989) βρήκαν ότι, αν και η αναλογία E:A της διαμιτροειδικής μέγιστης ταχύτητας ροής για ασθενείς με στεφανιαία νόσο εμφάνισε μια μικρή ελάττωση κατά την διάρκεια έγχυσης με διπυριδαμόλη, αυτή η αλλαγή δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

## **ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:**

Στη θεωρία, η χρήση από τη μελέτη του Doppler κατά τη διάρκεια πλήρωσης της αριστερής κοιλίας θα μπορούσε να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο στη δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφία, ενώ θα ήταν δυνατό να προκύψουν και χρήσιμοι δείκτες της ισχαιμίας του μυοκαρδίου.

Οι ασθενείς μας δεν υποβλήθηκαν σε απεικονιστικό σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου με θάλλιο ή τεχνητό για να αποκαλυφτεί η ισχαιμία που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια φόρτισης με χορήγηση ενδοφλεβίως διπυριδαμόλης, αλλά η δυνατότητα της ηχοκαρδιογραφίας να απεικονίζει τη μυοκαρδιακή ισχαιμία γίνεται τώρα ευρέως αποδεκτή.

Επίσης, η καμπύλη της ταχύτητας ροής στη μιτροειδική βαλβίδα, εξαρτάται από τον καρδιακό ρυθμό, τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, την ηλικία, την αρτηριακή πίεση, το καρδιακό προφορτίο και την παθητική διατασιμότητα, ενώ συγκεκριμένες τιμές των πιο πάνω παραμέτρων μπορεί να αλλάζουν κατά τη διάρκεια φόρτισης έργου με χορήγηση διπυριδαμόλης, ανεξάρτητα από την πρόκληση ισχαιμίας.

Πάντως, οι διαφορές που παρατηρήσαμε στον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση μεταξύ των αρχικών τιμών και εκείνων κατά τη διάρκεια της μέγιστης δράσης της διπυριδαμόλης δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά, ακόμα κι όταν συγκρίναμε το μέσο όρο των ηλικιών των ασθενών με τα μέλη της ομάδας ελέγχου.

**Συμπερασματικά**, τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι η ηχοκαρδιογραφία Doppler μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βοηθητικό στοιχείο της δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφίας για τη μελέτη ασθενών με αποδεδειγμένη τη λανθάνουσα στεφανιαία νόσο.

Η χρήση ενός στατιστικού προτύπου παλινδρομής ανάλυσης επιτρέπει στους ασθενείς να καταταγούν στην κατηγορία των πασχόντων από στεφανιαία νόσο, εάν αυτοί εμφανίζουν νέες διαταραχές κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, ή η παράμετρος D της πρώιμης διαστολικής ταχύτητας ροής κατά τη διάρκεια της ηχοκαρδιογραφίας με χορήγηση διπυριδαμόλης αυξάνει

περισσότερο από 7% σε σύγκριση με τις υπόλοιπες τιμές. Πάντως, απαιτούνται περισσότερες μελέτες με μεγάλους αριθμούς ασθενών προτού να καθιερωθεί πλήρως η αξιοπιστία της προτεινόμενης τεχνικής.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ

**Οι μεταβολές των παραμέτρων της αορτικής ροής στη διάρκεια φαρμακευτικής δοκιμασίας με διπυριδαμόλη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Μια ηχοκαρδιογραφική – Doppler μελέτη.**

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αξιολόγηση της συνολικής και τμηματικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της άσκησης είναι χρήσιμη μέθοδος που μπορεί να βοηθήσει στο διαχωρισμό των φυσιολογικών από τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Mehdirad AA, και συν. 1987).

Μεταβολές στους δείκτες της συνολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, όπως στο κλάσμα εξώθησης και στο καρδιακό έργο και μεταφορτίο, και της τμηματικής λειτουργίας με τη χρήση συστήματος βαθμολόγησης της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια ισχαιμίας, παρέχουν σημαντικές διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες.

Η ηχοκαρδιογραφία έχει μεγάλη αξία στη μελέτη και αξιολόγηση των ασθενών με αποδεδειγμένη ή λανθάνουσα στεφανιαία νόσο (Upton HT, και συν. 1980) (Labovitz AJ, και συν. 1987) (Armstrong WF, 1991).

Η ηχοκαρδιογραφία Doppler έχει καθιερωθεί ως μη επεμβατικό μέσο μέτρησης της μέγιστης ταχύτητας και επιτάχυνσης της ροής στην ανιούσα αορτή.

Αυτές οι παράμετροι είναι γνωστό από παλαιότερα ότι σχετίζονται άμεσα με τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (Bennet ED και συν. Barclay SA, 1984). (Sabbath HV, και συν. 1986) και υπάρχει ευθεία συσχέτιση τους και με τη σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου (Harrison MR, και συν. 1987).

Η διπυριδαμόλη είναι αγγειοδιασταλτικός παράγοντας των στεφανιαίων αγγείων. Αν και η ενδοφλέβια χορήγησή της προκαλεί μεγάλη αύξηση στην

αιματική ροή των στεφανιαίων σε φυσιολογικά άτομα, σε ασθενείς με νόσο στεφανιαίας ανεπάρκειας μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία του μυοκαρδίου (Picano E, και συν. 1991).

Αρκετοί ερευνητές ανακοίνωσαν την ευαισθησία και ειδικότητα της διπυριδαμόλης, σε συνδυασμό με τη δυο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφία, ως δοκιμασία πρόκλησης και διάγνωσης της μυοκαρδιακής ισχαιμίας (Picano E, και συν. 1986).

Πάντως, λίγες πληροφορίες διατίθενται σχετικά με τις αλλαγές της αορτικής αιματικής ταχύτητας ροής που σχετίζονται με τη διπυριδαμόλη, η οποία, όταν χορηγείται ενδοφλέβια, προκαλεί ισχαιμία σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εξετάσει την υπόθεση ότι οι μετρήσεις με Doppler της αιματικής ταχύτητας ροής στην ανιούσα αορτή μπορούν να αποκαλύπτουν, μη επεμβατικά, αλλαγές στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της ηχοκαρδιογραφίας με φόρτιση έργου από διπυριδαμόλη σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία ισχαιμικής καρδιοπάθειας.

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ:** Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 49 ασθενείς, οι οποίοι εξετάστηκαν με στεφανιογραφία για υποψία στεφανιαίας νόσου ή για την αξιολόγηση γνωστής ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Ασθενείς με σημαντική βαλβιδική ή περικαρδιακή νόσο, ασταθή στηθάγχη, βρογχόσπασμο ή καρδιακή ανεπάρκεια αποκλείστηκαν. Όλοι οι ασθενείς είχαν φλεβοκομβικό ρυθμό και επαρκή συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (αγγειογραφικό κλάσμα εξώθησης >50%). Τέσσερις ασθενείς είχαν προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου πέραν των δύο μηνών (2 ασθενείς είχαν πρόσθιο, ένας με καλύτερο και ένας με αναστροφή Q).

Δεν εκτελέστηκε ηχοκαρδιογραφική μελέτη μετά από φόρτιση έργου σε 2 ασθενείς λόγω ανεπαρκούς αποκάλυψης του ενδοκαρδίου στη φάση ηρεμίας στη διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση (επάρκεια της δοκιμασίας σε ποσοστό 95%). Οι υπόλοιποι 47 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ηχοκαρδιογραφία και μελέτη με ενδοφλέβια χορήγηση διπυριδαμόλης και σε αγγειογραφία των στεφανιαίων. Η στεφανιογραφία έδειξε φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες σε 15



ασθενείς (10 άνδρες ηλικίας  $54\pm 9$  ετών), οι οποίοι και αποτέλεσαν την φυσιολογική ομάδα (N), και νόσο ενός, δύο και τριών αγγείων σε 9, 12 και 11 ασθενείς, αντίστοιχα, οι οποίοι αποτέλεσαν την ομάδα της στεφανιαίας νόσου (20 άνδρες, ηλικίας  $52\pm 7$  ετών).

Η αντιισχαιμική θεραπεία σταμάτησε για 3 ημέρες προτού εφαρμοστεί η ηχοκαρδιογραφική μελέτη με διπυριδαμόλη και συστήθηκε στους ασθενείς να αποφύγουν ποτά που περιέχουν καφεΐνη την ημέρα της εξέτασης.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν σαφείς γραπτές πληροφορίες και η εργασία εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας και Ηθικής του Νοσοκομείου.

## **ΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Μετά τη συλλογή των αιμοδυναμικών, των ηλεκτροκαρδιογραφικών και των ηχοκαρδιογραφικών δεδομένων της δύο διαστάσεων απεικόνισης και καταγραφής του Doppler, στην ηρεμία χορηγήθηκε ενδοφλέβια διπυριδαμόλη σε μια αρχική δόση των  $0.56 \text{ mg/kg}$  για πλέον των 4 λεπτών της ώρας. Μετά από διακοπή 4 λεπτών της ώρας χορηγήθηκε μια επιπλέον δόση των  $0.28 \text{ mg/kg}$  για πλέον των 2 λεπτών της ώρας. Η αθροιστική συνολική δόση ήταν  $0.84 \text{ mg/kg}$  για πλέον των 10 λεπτών της ώρας.

Η έγχυση σταμάτησε προτού επιτευχθεί η μέγιστη δόση για κάποιον από τους ακόλουθους λόγους: φανερή θετική ηχοκαρδιογραφική απόκριση, προοδευτική επιδείνωση στηθάγχης σε συνδυασμό με εκσεσημασμένες αλλαγές επαναπόλωσης του διαστήματος ST στο ΗΚΓ, σοβαρές αρρυθμίες της αριστερής κοιλίας (Lown IV) ή διαταραχές της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, συμπτωματική υπόταση (ελάττωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά  $20 \text{ mmHg}$ ) ή υπέρταση (αύξηση της συστολικής πάνω από  $230$  ή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης πάνω από  $130 \text{ mm Hg}$ ).

Η αμινοφυλλίνη ( $250 \text{ mg}$ ) ήταν διαθέσιμη και χορηγήθηκε ενδοφλέβια, όπου ήταν αναγκαία. Ο καρδιακός ρυθμός, η αρτηριακή πίεση και ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών καταγράφονταν κάθε 2 λεπτά κατά τη

διάρκεια της φόρτισης έργου και για 10 λεπτά συνέχεια μετά τη χορήγηση της διπυριδαμόλης.

## **Η ΔΥΟ ΔΙΑΣΤΑΣΕΩΝ ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Η δυο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφία εφαρμόστηκε κατά τη φάση ηρεμίας και στην κορυφαία δράση της διπυριδαμόλης με τη χρήση του συστήματος Hewlett-Packard Sonos 1000 και των συστημάτων 2500 των ηχοκαρδιογραφικών συστημάτων (Geneva, Switzerland) με ηχοβολέα 2.5 MHz. Ο σταθερός παραστερνικός επιμήκης και βραχύς άξονας (στο επίπεδο του θηλοειδούς μυός) παρέχουν εικόνες, όπως επίσης και οι κορυφαίες απεικονίσεις των τεσσάρων (4) και των δύο (2) κοιλοτήτων που κατεγράφονταν διαρκώς για περισσότερο από 10 λεπτά μετά το τέλος έγχυσης της διπυριδαμόλης.

Η μελέτη καταγράφηκε σε σύστημα video με τη δυνατότητα να παίζεται η καταγραφική ταινία ανάστροφα σε βιντεοταινίες 12 mm VHS, οι οποίες και αναλύθηκαν από δύο (2) ανεξάρτητους και έμπειρους παρατηρητές. Σε περίπτωση διαφωνίας σχετικά με το αποτέλεσμα, ζητούνταν η γνώμη ενός τρίτου παρατηρητή για να διαμορφωθεί η δομή της κύριας απόφασης.

Για την επίτευξη της ανάλυσης, τα τοιχώματα της αριστερής κοιλίας υποδιαιρέθηκαν σε ένα πρότυπο σχέδιο 16 τμημάτων και η κίνηση του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας αξιολογήθηκε με την χρήση της μεθόδου της Αμερικανικής Ηχοκαρδιογραφικής Εταιρείας (Schiller NB και συν., 1989).

Η ηχοκαρδιογραφία με φόρτιση έργου θεωρήθηκε θετική, όταν εκδηλώθηκε νέα διαταραχή κινητικότητας της αριστερής κοιλίας, η οποία σχετίστηκε με την ανώμαλη πάχυνση του μυοκαρδίου, σε μια περιοχή η οποία ήταν φυσιολογική στη φάση ηρεμίας, ή, όταν προκαλούνταν επιδείνωση της διαταραχής κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας στην κορύφωση της φόρτισης έργου σε μια τμηματική περιοχή της αριστερής κοιλίας, η οποία εμφάνιζε διαταραχές στη φάση ηρεμίας.

Κανείς από τους δύο παρατηρητές δεν είχε προσέγγιση στα αγγειογραφικά ευρήματα πριν από την ερμηνεία των βιντεοταινιών.

## **Η ΕΞΕΤΑΣΗ DOPPLER**

Η ταχύτητα ροής της ανιούσας αορτής αξιολογήθηκε στη φάση ηρεμίας καθώς και μετά από έγχυση διπυριδαμόλης με τον ασθενή να βρίσκεται σε ύπτια θέση και τον ηχοβολέα στην υπερστερνική εντομή (ΕΙΚΟΝΑ 7 του Γενικού Μέρους).

Ένας μη απεικονιστικός ηχοβολέας 1.9Μηz γωνιώθηκε κατάλληλα για την καταγραφή του μεγαλύτερου σήματος της αιματικής ροής, όπως προσδιορίστηκε από τις ηχητικές και φασματικές εξόδους καταγραφής. Το καλύτερο καταγραφικό σήμα λαμβάνονταν στο υψηλότερο σημείο ταχύτητας της φασματικής καταγραφής, σε μια πλήρη και διευκρινισμένη καταγραφή της προσδιορισμένης ταχύτητας «τύπου φακέλου».

Οι μετρήσεις έγιναν σε φάση ηρεμίας και στην κορυφαία επίδραση μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διπυριδαμόλης, ενώ συμπεριελάμβαναν κατά μέσο όρο 5-8 διαδοχικά σήματα της ανιούσας αορτής. Από μια επί μέρους επαναληπτική εξέταση των καταγραφών από δύο ανεξάρτητους παρατηρητές προέκυψαν οι παρακάτω παράμετροι της αιματικής ροής της ανιούσας αορτής:

Η μέγιστη ταχύτητα της αορτικής ροής (m/s), που μετρήθηκε στη μεσότητα του σημείου της μέγιστης ταχύτητας ροής.

Ο χρόνος επιτάχυνσης της αορτής (ms), που μετρήθηκε από το χρόνο έναρξης της ροής μέχρι τη μέγιστη ταχύτητα ροής.

Η αορτική επιτάχυνση ( $m/s^2$ ) προσδιορίστηκε από την διαίρεση της μέγιστης αορτικής ταχύτητας ροής προς το χρόνο επιτάχυνσης.

Σχετικά με τη μεταβλητότητα των εκτιμήσεων μεταξύ των παρατηρητών, οι συντελεστές συσχέτισης για τις πιο πάνω παραμέτρους κυμάνθηκαν από 0.8-0.9.

## **ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Όλα τα άτομα που μελετήθηκαν υποβλήθηκαν σε καρδιακό καθετηριασμό και στεφανιογραφία.

Η στεφανιογραφία, συγκεκριμένα, έγινε με τη χρήση της τεχνικής Judkins και με πολλαπλές απεικονιστικές λήψεις. Η στένωση της στεφανιαίας εκτιμήθηκε ποσοτικά από δύο ανεξάρτητους έμπειρους παρατηρητές, οι οποίοι δεν ήταν ενημερωμένοι για τα υπόλοιπα αποτελέσματα, και θεωρήθηκε σημαντική, όταν προέκυπτε στένωση του αυλού πάνω από 70% σε οποιοδήποτε από τα τρία κύρια και μεγάλα επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία, ή στένωση του αυλού του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας μεγαλύτερη από 50%.

Το χρονικό διάστημα μεταξύ του καρδιακού καθετηριασμού και της ηχοκαρδιογραφικής μελέτης με ενδοφλέβια χορήγηση διπυριδαμόλης κυμάνθηκε μεταξύ 15-30 ημερών και δεν προέκυψαν ιατρικά συμβάματα σε κανένα ασθενή.

## **ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Οι περιληπτικές περιγραφικές στατιστικές αναλύσεις αποδόθηκαν με τον μέσο όρο  $\pm$  SD την σταθερή απόκλιση.

Οι συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων με τη χρήση της στατιστικής δοκιμασίας του t-test, ή του Mann-Whitnen ανάλογα, όπου κρινόταν αναγκαίο.

Οι κατηγοριακές μεταβλητές συγκρίθηκαν με τη χρήση του  $\chi^2$ -test ή του ακριβούς Fischer test.

Η εκτίμηση της διαγνωστικής αξίας των ποικίλων παραμέτρων που αφορούν στη στεφανιαία νόσο, επιτεύχθηκε με τη χρησιμοποίηση των λογιστικών προτύπων στοιχείων της παλίνδρομης ανάλυσης.

Προσδιορίσαμε, στο επίπεδο της μιας μεταβλητής, ποια από τις παραμέτρους περιείχε σημαντική διαγνωστική πληροφορία ανάλογα με τα υπό εξέταση άτομα κάθε ομάδας, εκείνες οι παράμετροι που βρέθηκαν να είναι σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες, εξετάστηκαν στατιστικά σε ένα συστηματικό

πρότυπο παλινδρομής στατιστικής ανάλυσης πολλαπλών μεταβλητών, για να εκτιμηθεί ποιες από αυτές είχαν ανεξάρτητη διαγνωστική αξία.

Τα κριτήρια για την εισαγωγή και την απόρριψη από το στατιστικό πρότυπο ανάλυσης ήταν 5% και 10% αντίστοιχα.

Υπολογίστηκε η ευαισθησία και η ειδικότητα των στατιστικών αποτελεσμάτων των στατιστικών προτύπων. Όταν η τιμή της  $p$  ήταν μικρότερη από 0.05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική, ενώ η τιμή της  $p$  κάλυπτε τη στατιστική σημαντικότητα από 5% έως 10%.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Είκοσι οκτώ (28) ασθενείς εξετάστηκαν με στεφανιογραφία και βρέθηκε να πάσχουν από στεφανιαία νόσο (τέσσερις ασθενείς με νόσο ενός αγγείου, οκτώ ασθενείς με νόσο δύο αγγείων και οκτώ με νόσο τριών αγγείων) και να αναπτύσσουν νέες διαταραχές της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας κατά τη φόρτιση έργου με χορήγηση διπυριδαμόλης. Οι υπόλοιποι 12 ασθενείς δεν εμφάνισαν παρόμοια διαταραχή. Κανένας από τους εξετασθέντες της ομάδας ελέγχου δεν εμφάνισε διαταραχές της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια χορήγησης της διπυριδαμόλης.

Η ευαισθησία του ηχοκαρδιογραφήματος μετά φόρτιση έργου με διπυριδαμόλη στην αποκάλυψη στεφανιαίας νόσου ήταν 44.5%, 66.7% και 73% για νόσο ενός, δύο και τριών αγγείων αντίστοιχα. Έτσι η συνολική ευαισθησία ήταν της τάξης των 62.5%, ενώ η ειδικότητα της μεθόδου ήταν 100% και η συνολική ακρίβεια 74.5%.

Ο καρδιακός ρυθμός αυξήθηκε ελαφρά κατά τη μέγιστη δράση της χορηγηθείσας διπυριδαμόλης, τόσο στους ασθενείς όσο και στην ομάδα ελέγχου (από  $72 \pm 7.5$  έως  $76 \pm 8$  παλμοί ανά λεπτό, και από  $69 \pm 8$  έως  $76 \pm 9$  παλμοί ανά λεπτό αντίστοιχα), αλλά αυτές οι αλλαγές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Η συστολική αρτηριακή πίεση δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική αλλαγή στις δύο ομάδες.

Ο πίνακας 1 καταγράφει τις μέσες τιμές  $\pm$  τη σταθερή απόκλιση των παραμέτρων που προκύπτουν από το Doppler της αορτικής ταχύτητας ροής σε κατάσταση ηρεμίας και στην κορύφωση της φόρτισης έργου μετά από χορήγηση διπυριδαμόλης στην ομάδα ελέγχου και στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Ενώ η ποιοτική απόκριση στη δοκιμασία χορήγησης διπυριδαμόλης ήταν παρόμοια και στους υγείς και στους ασθενείς, το μέγεθος της απόκρισης ήταν σημαντικά και στατιστικά διαφορετικό μεταξύ των δύο ομάδων.

Η ταχύτητα και η επιτάχυνση στην ομάδα των φυσιολογικών ατόμων έφτασε κατά μέσο όρο 20% και 42% αντίστοιχα, ενώ στους ισχαιμικούς ασθενείς οι αντίστοιχες αλλαγές ήταν μόλις 6.75% και 17.88% ( $p=0.001$ ,  $p<0.001$ , αντίστοιχα).

Η λογιστική στατιστική ανάλυση μιας μεταβλητής η οποία χρησιμοποιήθηκε για να αντιπαραβάλει μεταβλητές που περιείχαν διαγνωστική πληροφορία για την αποκάλυψη της στεφανιαίας νόσου, απέδειξε ότι η ύπαρξη διαταραχών κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας καθώς και το ποσοστό αλλαγών της μέγιστης αορτικής ταχύτητας ροής και επιτάχυνσης από την κατάσταση ηρεμίας στη φόρτιση έργου με διπυριδαμόλη, ήταν σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες.

Αυτές οι μεταβλητές εισήχθηκαν σε σειρές λογιστικής παλίνδρομης ανάλυσης διεξοδικά πολλαπλών μεταβλητών προκειμένου να ανιχνευθεί η ύπαρξη ανεξάρτητης διαγνωστικής αξίας σε αυτές.

Η εμφάνιση νέων διαταραχών κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας εξετάστηκε στατιστικά στο πρώτο στάδιο ( $\chi^2 = 2/7$   $p<0.0001$ ). Έτσι, προέκυψε ευαισθησία 62.5% και ειδικότητα 100% (πίνακας 2).

Η ποσοστιαία αλλαγή της ταχύτητας εξετάστηκε σε δεύτερο στάδιο και πρόσθεσε σημαντική διαγνωστική πληροφορία ( $\chi^2=7.8$ ,  $p = 0.005$ , πίνακας 3). Επτά (7) από τους δώδεκα (12) ασθενείς με στεφανιαία νόσο που δεν εμφάνισαν διαταραχές της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας κατατάχτηκαν τώρα σωστά και βελτίωσαν την ευαισθησία στο 84.38%, ενώ 5 φυσιολογικά άτομα κατατάχτηκαν σαν ασθενείς, και ελάττωσαν την ειδικότητα

στο 66.7%. Η συνολική ακρίβεια των διαταραχών κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας συγκρίθηκε με την αλλαγή της μέγιστης ταχύτητας ροής και βρέθηκε να είναι τώρα 78.72%, σε σύγκριση με 74.5%, όταν εξετάστηκε μόνη της η παραπάνω παράμετρος.

Οι τιμές cut-off σημείων (ήτοι στατιστικών σημείων αναφοράς τιμών με τη μεγαλύτερη ευαισθησία και τα λιγότερα λάθη - αρνητικά αποτελέσματα) άλλαξαν, ώστε έδωσαν το παραπάνω αποτέλεσμα, π.χ. μεταξύ των δύο ομάδων η μέγιστη ταχύτητα ροής διαφοροποιήθηκε σε ποσοστό 10% (εικόνα 1).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Παράμετροι Doppler της αιματικής ταχύτητας ροής της ανιούσης αορτής σε φάση ηρεμίας και κατά την διάρκεια φόρτισης έργου με διπυριδαμόλη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και σε φυσιολογικά άτομα.

	Φυσιολογικά Άτομα		Στεφανιαία νόσο		P
	Μέση τιμή	Σταθερά απόκλιση	Μέση τιμή	Σταθερά απόκλιση	
<b>Φάση ηρεμίας</b>					
Μέγιστη ταχύτητα Αορτικής ροής σε m/s	.93	.07	.95	.12	NS
Αορτική επιτάχυνση Σε m/s <sup>2</sup>	16.49	1.65	15.71	1.59	NS
Χρόνος αορτικής Επιτάχυνσης σε ms	96.60	6.53	93.66	7.13	NS
<b>Φόρτιση έργου</b>					
Μέγιστη ταχύτητα Αορτικής ροής σε m/s	1.12	.13	1.01	.17	0.038
Αορτική επιτάχυνση Σε m/s <sup>2</sup>	23.37	3.80	18.41	2.63	<0.00 1
Χρόνος αορτικής Επιτάχυνσης σε ms	87.13	5.33	90.78	7.99	0.07
<b>% Μεταβολή</b>					
Μέγιστη ταχύτητα Αορτικής ροής Σε m/s	20.41	14.03	6.75	10.52	0.001
Αορτική επιτάχυνση Σε m/s <sup>2</sup>	42.28	21.14	17.88	17.73	<0.00 1
Χρόνος αορτικής Επιτάχυνσης σε ms	-9.44	7.91	-2.94	6.41	0.004



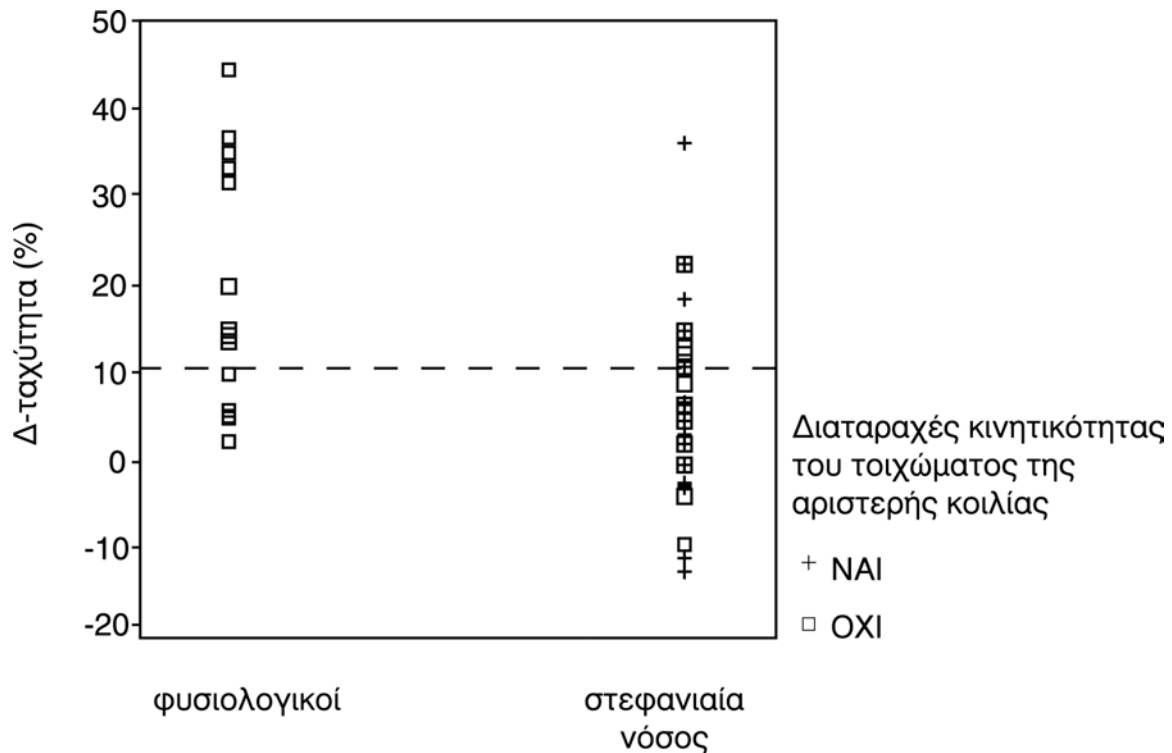
**ΠΙΝΑΚΑΣ 2:** Ευαισθησία της δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφίας στην αποκάλυψη της στεφανιαίας νόσου με βάση την εμφάνιση και ανάπτυξη διαταραχών κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια φόρτισης έργου με διπυριδαμόλη .

	<b>Απουσία εμφάνισης διαταραχών κινητικότητας τοιχώματος αριστερής κοιλίας</b>	<b>Διαταραχές κινητικότητας τοιχώματος αριστερής κοιλίας</b>	<b>%</b>
Φυσιολογικοί	15	0	100.00
Στεφανιαία νόσος	12	20	62,50
Συνολική ακρίβεια			74,47
P<0.0001			

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3:** Ευαισθησία της δύο διαστάσεων και Doppler ηχοκαρδιογραφίας για την αποκάλυψη της στεφανιαίας νόσου με βάση τις διαταραχές κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και της μεταβολής της μέγιστης αορτικής ταχύτητας ροής ( $\Delta$ -Vel) που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της φόρτισης έργου με διπυριδαμόλη.

	<b>Καμία διαταραχή κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας <math>\Delta</math>-Vel&gt;10</b>	<b>Διαταραχές κινητικότητας του τοιχώματος <math>\Delta</math>-Vel&lt;10</b>	<b>%</b>
Φυσιολογικοί	10	5	66.67
Στεφανιαία νόσος	5	27	84.38
Συνολική ακρίβεια			78.72
P=0.005			

**ΕΙΚΟΝΑ 1: Απεικόνιση σε διάγραμμα που δείχνει τη σπουδαιότητα των διαταραχών κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, η επί τοις εκατό μεταβολή της αριστερής κοιλίας και η επί τοις εκατό μεταβολή στη μέγιστη αορτική ταχύτητα (Δ ταχύτητας) για την ανίχνευση των ασθενών με στεφανιαία νόσο. Μεταξύ εκείνων χωρίς διαταραχές κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, η Δ ταχύτητα <10 σημαίνει αυξημένη πιθανότητα νόσου στεφανιαίας ανεπάρκειας.**



**Αξιολόγηση των δυναμικών εξώθησης της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια φόρτισης έργου με διπυριδαμόλη με τη μέτρηση ηχοκαρδιογραφίας - Doppler σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (p=0.038)**

Στην πράξη, ο ασθενής θα κατατασσόταν σαν να έχει στεφανιαία νόσο, είτε διότι εμφάνισε διαταραχές της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας είτε διότι η αλλαγή της μέγιστης αορτικής ταχύτητας ροής από την κατάσταση ηρεμίας στη φόρτιση έργου με διπυριδαμόλη ήταν μικρότερη από 10%.

Το ποσοστό αλλαγής στην επιτάχυνση της αορτικής ροής βελτίωσε σημαντικά τη διαγνωστική ακρίβεια της διαταραχής της κινητικότητας του

τοιχώματος της αριστερής κοιλίας ( $\chi^2=4.3$ ,  $p=0.038$ ). Πέντε (5) από τους δώδεκα (12) ασθενείς με στεφανιαία νόσο χωρίς διαταραχές της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας κατατάχτηκαν τώρα σωστά και αύξησαν την ευαισθησία στο 78.7%, ενώ τρεις (3) φυσιολογικοί ασθενείς κατατάχτηκαν λανθασμένα, να είχαν στεφανιαία νόσο, και ελάττωσαν την ευαισθησία στο 80% (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4.** Ευαισθησία της δύο διαστάσεων και Doppler ηχοκαρδιογραφίας για την αποκάλυψη της στεφανιαίας νόσου με βάση τις διαταραχές της αρνητικότητας της αριστερής κοιλίας και τη μεταβολή της αορτικής επιτάχυνσης ( $\Delta$ -acc) που αναπτύχθηκε κατά τη διάρκεια φόρτισης έργου με διπυριδαμόλη.

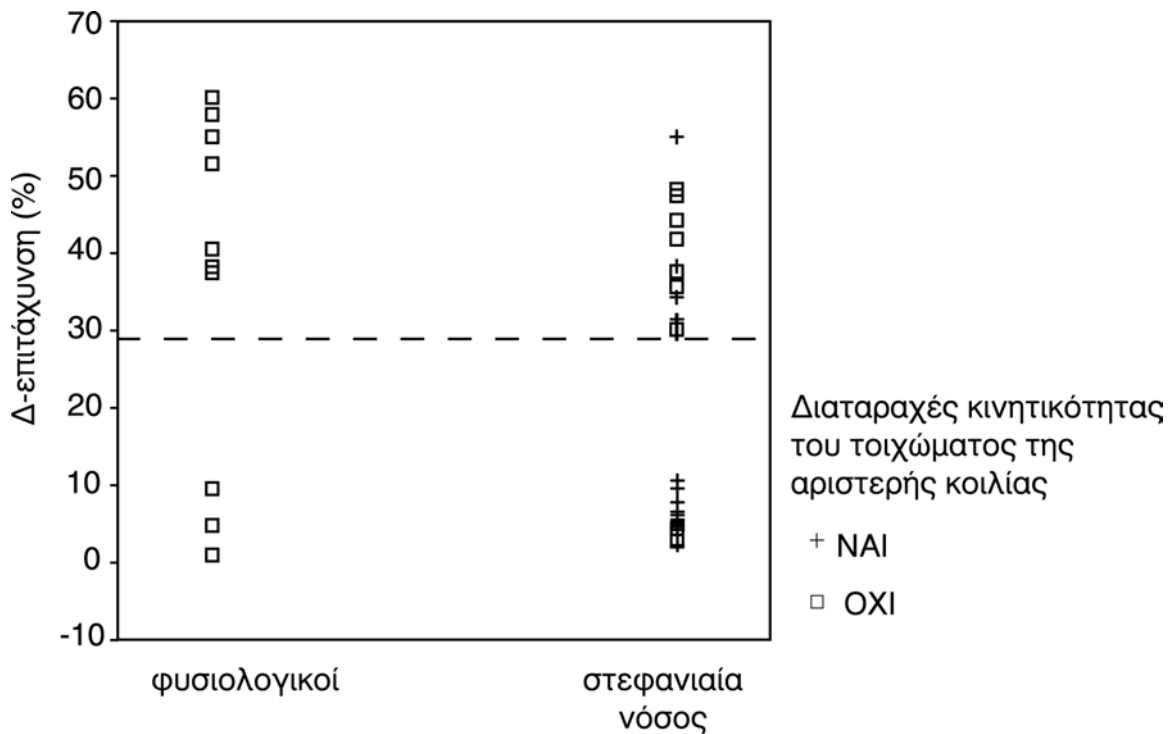
	<b>Απουσία διαταραχών κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και <math>\Delta</math>-acc&gt;28.68</b>	<b>Διαταραχές Κινητικότητας ή <math>\Delta</math>-acc&lt;28.68</b>	<b>%</b>
Φυσιολογικό	12	3	80.00
Στεφανιαία νόσος	7	25	78.13
Συνολική ακρίβεια			78.72
P=0.038			

Οι τιμές των cut-off σημείων της στατιστικής ανάλυσης (δηλ. μεγάλη ευαισθησία και λιγότερες λανθασμένες αρνητικές τιμές) ήταν εδώ 28.68% (εικόνα 2).

Η συνολική ακρίβεια και των δύο στατιστικών προτύπων ήταν 78.7%, αλλά είναι φανερό ότι η αλλαγή της μεγίστης φόρτισης ταχύτητας ροής είναι μια περισσότερο ευαίσθητη παράμετρος για την διάγνωση, ενώ η αλλαγή της επιτάχυνσης είναι περισσότερο ειδική.

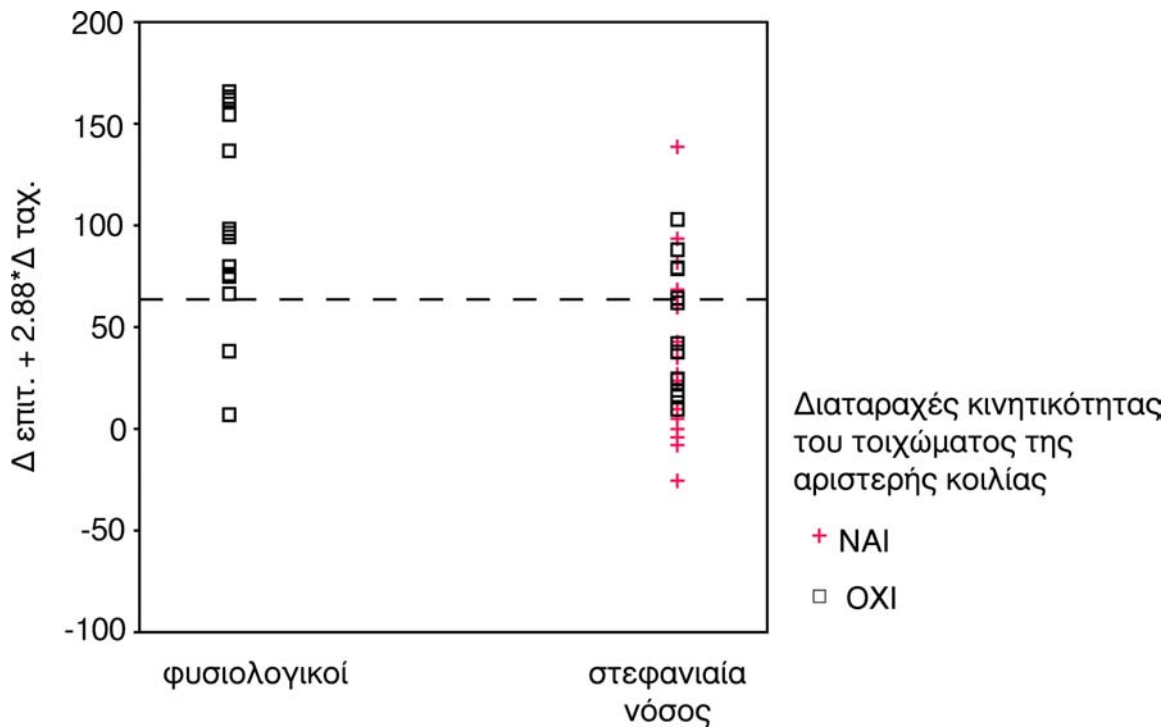
Όλες και οι τρεις παράμετροι υπήχθησαν σε ένα στατιστικό πρότυπο παλίνδρομης ανάλυσης πολλαπλών μεταβλητών για να αξιολογηθεί καλύτερα η συγκεκριμένη ευαίσθητη πληροφορία που περιέχεται στην αλλαγή της μέγιστης ταχύτητας και η ειδική πληροφορία των αλλαγών της επιτάχυνσης. Το κριτήριο βασίσθηκε στην τιμή αυτής της εξίσωσης, ποσοστό αλλαγής της επιτάχυνσης + 2.88 X ποσοστό αλλαγής της ταχύτητας, σε σύγκριση με το 65 (εικόνα 3).

**Εικόνα 2: Απεικόνιση σε διάγραμμα, η οποία δείχνει τη σπουδαιότητα των διαταραχών κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας σε αορτική επιτάχυνση (Δ-επιτάχυνση) κατά την αποκάλυψη ασθενών με στεφανιαία ανεπάρκεια. Μεταξύ εκείνων που δεν εμφανίζουν διαταραχές κινητικότητας του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας, η Δ-επιτάχυνση <28.68 δείχνει αυξημένη πιθανότητα για στεφανιαία νόσο.**



**Αξιολόγηση των δυναμικών εξώθησης της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια φόρτισης έργου με διπυριδαμόλη με τη μέτρηση μη ηχοκαρδιογραφίας-Doppler σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.**

**Εικόνα 3: Η αποδεικτική ακρίβεια του προτύπου πολλαπλών μεταβλητών παλινδρόμησης βελτιώνεται, σε συνδυασμό διαταραχών κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας σύμφωνα με την εξίσωση  $S = \Delta\text{-acc} + 2.88 \times \Delta\text{-Vel}$  με τιμές cut off σημείων (δηλαδή σημείων μέγιστης ευαισθησίας με λιγότερα ψευδώς αρνητικά) στο 65.**



**Αξιολόγηση των δυναμικών εξώθησης της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια φόρτισης έργου με διπυριδαμόλη με την ηχοκαρδιογραφία - Doppler σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.**

Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η συνολική ακρίβεια της μεθόδου μεταβλήθηκαν τώρα σε 87.5%, 86.7%, και 87.2% αντίστοιχα (πίνακας 5).

**Πίνακας 5.** Ευαισθησία της δυο διαστάσεων και Doppler ηχοκαρδιογραφίας για την αποκάλυψη της στεφανιαίας νόσου με βάση τις διαταραχές της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και τη μεταβολή της ευαισθησίας κατά την εξίσωση  $S = \Delta\text{-acc} + 2.88\Delta\text{-Vel}$ .

	<b>Απουσία διαταραχών της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και <math>S &gt; 65</math></b>	<b>Διαταραχές κινητικότητας <math>S &lt; 65</math></b>	<b>%</b>
Φυσιολογικοί	13	2	86.67
Στεφανιαία νόσος	4	28	87.50
Συνολική ακρίβεια			87.23

Η σοβαρότητα της ισχαιμικής απόκρισης, όπως εκφράστηκε στη βαθμολόγηση των διαταραχών της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας που εμφανίζει διαταραχές, σχετιζόταν άμεσα με τις αλλαγές της μέγιστης αορτικής ταχύτητας ροής και της αορτικής επιτάχυνσης στη μέγιστη δράση της διπυριδαμόλης. Ειδικότερα, οι αλλαγές στη βαθμολογία των διαταραχών της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας είχαν μια στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση τόσο με τις αλλαγές της μέγιστης αορτικής ταχύτητας ροής ( $r = -35.3\%$ ,  $p < 0.05$ ), όσο και με τις αλλαγές της αορτικής επιτάχυνσης ( $r = -35.7\%$ ,  $p < 0.05$ ) στην μέγιστη δράση της διπυριδαμόλης.

### **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Θωρακικός πόνος εμφανίστηκε σε δώδεκα (12) ασθενείς με στεφανιαία νόσο και σε πέντε (5) φυσιολογικά άτομα, κεφαλαλγία σε πέντε (5) ασθενείς και έξι (6) φυσιολογικά άτομα, ναυτία σε έναν (1) ασθενή και ένα (1) φυσιολογικό και ναυτία σε ένα (1) ασθενή με στεφανιαία νόσο. Η χορήγηση της αμινοφυλλίνης (250mg I.V.) κρίθηκε αναγκαία σε τέσσερις (4) ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η στεφανιαία νόσος με τις επιπλοκές του εμφράγματος του μυοκαρδίου, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας παγκόσμια.

Η αποκάλυψη της στεφανιαίας νόσου σε λανθάνουσα φάση, δηλαδή, προτού επισυμβεί μία από τις δύο αυτές επιπλοκές, αποτελεί έναν από τους μεγαλύτερους στόχους της διαγνωστικής καρδιολογίας.

Πάνω από μια δεκαετία η ομόφωνη απεικόνιση με ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία ή σπινθηρογράφημα  $Tl^{201}$  έχει δείξει βελτίωση στα αποτελέσματα της καθ' ημέρα δοκιμασίας άσκησης.

Πιο πρόσφατα, η ηχοκαρδιογραφική απεικόνιση χρησιμοποιήθηκε για ένα παρόμοιο σκοπό, και πολλές μελέτες έδειξαν ότι η δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφική μελέτη που εκτελέστηκε κατά τη διάρκεια φόρτισης έργου παρείχε μια αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα στην αποκάλυψη της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, ισοδύναμη με αυτή που παρατηρείται με πιο καθιερωμένες τεχνικές πυρηνικής ιατρικής (Mauer G, και συν. 1981) (Marvick TH, και συν. 1992) (Crowford HH, και συν, 1984).

Η δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφία είναι ένα ευαίσθητο μέσο εξέταση για την αποκάλυψη της μυοκαρδιακής ισχαιμίας που προκαλεί εντοπισμένη αντιρροπούμενη διαταραχή της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και διαταραχές του πάχους του τοιχώματος στη συστολή, μεταβολές οι οποίες συμβαίνουν πρωιμότερα απ' ότι οι ισχαιμικές μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (Wohlge lernter D, και συν., 1986).

Οι δείκτες που προκύπτουν από τη μελέτη Doppler της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας θα μπορούσαν να αποβούν χρήσιμο μέσο της δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφίας για την αξιολόγηση και τη μελέτη της καρδιακής συστολικής λειτουργίας (Labovitz AJ, και συν. 1985).

Ο προσδιορισμός με Doppler της μέγιστης ταχύτητας της αορτικής αιματικής ροής και η επιτάχυνση αποδείχτηκαν προγνωστικοί δείκτες του

ισχαιμικού μυοκαρδίου σε ανθρώπους κατά τη διάρκεια συγκεκριμένης και συνήθους δοκιμασίας φόρτισης (Teague SH, και συν., 1984)

Η διπυριδαμόλη αναστέλλει την πρόσληψη αδενοσίνης από τα ερυθροκύτταρα και το ενδοθήλιο, και αυξάνοντας έτσι τη διασταλτική της ιδιότητα στα μικρά αγγεία. Αυτό οδηγεί σε πτώση της πίεσης διήθησης περιφερικά της στεφανιαίας στένωσης και σε ανακατανομή της ροής από το ενδοκάρδιο στο επικάρδιο, οπότε προκαλεί ελλείμματα διήθησης, τα οποία καθίστανται ορατά στο σπινθηρογράφημα με θάλλιο, ή μυοκαρδιακή ισχαιμία και περιοχική ασυνέργεια του τοιχώματος στο ηχοκαρδιογράφημα (Picano E., 1989).

Σ' αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήσαμε το ηχοκαρδιογράφημα Doppler για να αξιολογήσουμε και να μελετήσουμε τη συστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και να αποκαλύψουμε ενδείξεις συστολικής δυσλειτουργίας κατά τη διάρκεια της μυοκαρδιακής ισχαιμίας που προκλήθηκε από την χορήγηση διπυριδαμόλης. Αυτή η πληροφορία θα βελτιώνει την ακρίβεια της μεθόδου στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου.

Η συνολική ευαισθησία των δύο διαστάσεων διαταραχών της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας για την αποκάλυψη της στεφανιαίας νόσου ήταν 62.5% με μια ειδικότητα του 100%, ενώ οι ασθενείς με νόσο πολλαπλών αγγείων εμφάνισαν διαταραχές της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας συχνότερα απ' ό,τι εκείνοι με νόσο ενός αγγείου.

Ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων Doppler με αυτά της δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφίας αύξησαν την ευαισθησία για την αποκάλυψη της στεφανιαίας νόσου. Ο συνδυασμός των διαταραχών της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας με μια επί τοις εκατό αύξηση της μέγιστης ταχύτητας ροής μικρότερης από 10% κατά τη διάρκεια της έγχυσης με διπυριδαμόλη, οδήγησε σε αυξημένη ευαισθησία σε ποσοστό 84.4% και συνολική ακρίβεια της τάξης του 78.8%, ενώ η ειδικότητα ελαττώθηκε στο 66.7%.

Συνδυάζοντας την εμφάνιση διαταραχών της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας με μια επί τοις εκατό αύξηση της επιτάχυνσης



κάτω από 28.7% στην απόκριση της δράσης της διπυριδαμόλης αυξήθηκε η ευαισθησία στο 78% και βελτιώθηκε η ειδικότητα στο 80% σε σχέση με αυτή που προέκυψε από την μέγιστη αορτική ταχύτητα, ενώ η συνολική ακρίβεια ήταν παρόμοια (78.7%).

Είναι φανερό, ότι η αλλαγή στη μέγιστη αορτική ταχύτητα ροής κατά τη διάρκεια φόρτισης με διπυριδαμόλη είναι μια περισσότερο ευαίσθητη παράμετρος διάγνωσης, ενώ η αλλαγή στην επιτάχυνση είναι περισσότερο ειδική.

Ο συνδυασμός αυτών των δύο παραμέτρων με τη χρήση της άσκησης, επί τοις εκατό αλλαγή της επιτάχυνσης + 2.88 X ποσοστιαία αλλαγή της ταχύτητας, εάν το αποτέλεσμα είναι ολιγότερο από 65 τότε αυτό το στατιστικό πρότυπο αυξάνει την ευαισθησία και την ειδικότητα στο 87.5 και 86.7% αντίστοιχα, και τη συνολική ακρίβεια στο 87.2%.

Εμείς καταλήξαμε και επιβεβαιώσαμε ότι και η αορτική ταχύτητα και η επιτάχυνση αυξήθηκαν σημαντικά με την ενδοφλέβια χορήγηση διπυριδαμόλης σε φυσιολογικά άτομα, και προτείνουμε ότι αυτός είναι ο παράγοντας που μπορεί να αυξήσει τη συστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Το αποτέλεσμα αυτό θα μπορούσαν να εξηγήσουν δύο δυνητικοί μηχανισμοί.

Μια εκσεσημασμένη αύξηση της στεφανιαίας αιματικής ροής με χορήγηση διπυριδαμόλης ενδοφλέβια έχει αποδειχτεί ότι αυξάνει τη συστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (Abel RH, Reis RL και συν. 1970 - Gregg DE, 1963) και θα μπορούσε να συμβάλει στην αύξηση της αορτικής επιτάχυνσης και μέγιστης ταχύτητας στην ομάδα των φυσιολογικών ατόμων.

Η ήπια ελάττωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης, που επίσης περιγράφηκε, με ενδοφλέβια χορήγηση διπυριδαμόλης θα μπορούσε να βελτιώσει τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (Tavazzi L, και συν. 1982).

Το γεγονός ότι και η μέγιστη ταχύτητα ροής και η επιτάχυνση έδειξαν μια ουσιαστικά μικρότερη αύξηση σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μπορεί να αποδοθεί στην εμφάνιση συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, η οποία καταπολεμά την τάση αύξησης της συστολικής

λειτουργικότητας που προκαλείται από την ενδοφλέβια χορήγηση της διπυριδαμόλης.

Υπάρχουν πολλά άρθρα στη βιβλιογραφία που περιγράφουν μελέτες οι οποίες χρησιμοποίησαν ενδοφλέβια χορήγηση διπυριδαμόλης σε συνδυασμό με ηχοκαρδιογραφία δύο διαστάσεων για την αξιολόγηση ασθενών με στεφανιαία νόσο (Picano E, και συν., 1997, Parthenakis F, και συν. 1997, Mareika P, και συν. 1992, Picano E, και συν. 1987).

Η ακρίβεια που καταγράφηκε ποικίλλει και εξαρτάται από τον πληθυσμό των ασθενών, τα θετικά κριτήρια και το πρωτόκολλο έγχυσης του φαρμάκου που χρησιμοποιήθηκε.

Πολλές μελέτες χρησιμοποίησαν μετρήσεις Doppler της αορτικής ταχύτητας ροής για να αξιολογήσουν τις διαταραχές της συστολικής λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια ισχαιμίας που προκλήθηκε από δοκιμασία φόρτισης έργου μετά από άσκηση (Daley P, και συν. 1987), (Brug G, και συν. 1986).

Ελάχιστες όμως χρησιμοποίησαν την ενδοφλέβια χορήγηση διπυριδαμόλης, με συγκρουόμενα αποτελέσματα. Οι Lakovitz A, και συν. (1988) βρήκαν ότι η ποσοστιαία αλλαγή των τιμών της επιτάχυνσης ήταν στατιστικά σημαντική, διαφορετική στους εξετασθέντες με και χωρίς στεφανιαία νόσο. Ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο εμφάνισαν 57% αύξηση στην επιτάχυνση μετά από φόρτιση έργου με διπυριδαμόλη σε σύγκριση με μια μόνο 7% αύξηση σε εκείνους τους ασθενείς με σημαντική στεφανιαία νόσο.

Ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων του Doppler με εκείνα της δυο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφίας αύξησε την ευαισθησία στο 85% από 74% που ήταν, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφίας.

Οι Grayburn P, και συν. (1989) απέδειξαν ότι, αν και η μέγιστη ταχύτητα ροής και η επιτάχυνση αυξήθηκαν λιγότερο σε ασθενείς με παθολογικό σπινθηρογράφημα θαλλίου<sup>201</sup> απ' ότι στην ομάδα των φυσιολογικών ατόμων κατά τη διάρκεια χορήγησης διπυριδαμόλης, αυτοί οι δείκτες δεν εμφανίζουν ευαισθησία στην αποκάλυψη σημαντικού βαθμού στεφανιαίας νόσου.

Η σχετικά εύκολη εκτέλεση της τεχνικής Doppler της προηγούμενης μελέτης σε σχέση με τη δική μας μελέτη μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι εκείνοι οι συγγραφείς χορήγησαν μικρές δόσεις διπυριδαμόλης (0.56 mg/kg). Οι Agati L, και συν. (1990) βρήκαν ότι σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο η μέγιστη ταχύτητα ροής, η φασματική μέτρηση της ταχύτητας ροής και το κλάσμα εξώθησης δεν αυξήθηκαν μετά την έγχυση της διπυριδαμόλης.

#### **ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:**

Οι ασθενείς μας δεν υπέστησαν σπινθηρογραφική απεικόνιση του μυοκαρδίου με θάλλιο ή τεχνήτιο για την αξιολόγηση της ανάπτυξης της ισχαιμίας κατά τη διάρκεια φόρτισης έργου με διπυριδαμόλη. Βέβαια οι δυνατότητες της ηχοκαρδιογραφίας στην αποκάλυψη της ισχαιμίας του μυοκαρδίου έχουν πλέον επιβεβαιωθεί και είναι ευρύτατα αποδεκτές.

Είναι επίσης γνωστό ότι η ηλικία μπορεί να μεταβάλει τη μέγιστη ταχύτητα ροής των κόλπων (Lazarus M, και συν. 1988), και αυτές οι αλλαγές που εξαρτώνται από την ηλικία θα πρέπει να διατηρούνται κατά νου και να λαμβάνονται υπ' όψη στη χρήση των παραμέτρων Doppler για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και την αποκάλυψη της στεφανιαίας νόσου. Πάντως, ο μέσος όρος των ηλικιών της ομάδας των ασθενών και της ομάδας ελέγχου ήταν συγκρίσιμος.

Τελικά, οι μεταβολές των τιμών Doppler κατά την άσκηση δεν είναι ειδικές στην αποκάλυψη της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, αλλά μάλλον αντανακλούν τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η οποία οφείλεται σε ποικίλα αίτια.

Απαιτείται η ολοκλήρωση περαιτέρω μελετών αφ' ενός για να ερευνηθεί με ακρίβεια η συσχέτιση μεταξύ της ισχαιμικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και της ταχύτητας ροής στην ανιούσα αορτή, αφ' ετέρου για την καθιέρωση κλινικών εφαρμογών της ηχοκαρδιογραφία Doppler προκειμένου να αποκαλυφθεί η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, τόσο σε φάση ηρεμίας όσο και κατά την διάρκεια της άσκησης.

## **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ**

Η δοκιμασία ενδοφλέβιας χορήγησης διπυριδαμόλης με προκλητή φόρτιση έργου είναι μια χρήσιμη μη επεμβατική τεχνική για την αξιολόγηση αποδεδειγμένης ή μη στεφανιαίας νόσου.

Η απόκριση των μετρήσεων Doppler της αορτικής ταχύτητας ροής σε υψηλές δόσεις με ενδοφλέβια χορήγηση διπυριδαμόλης είναι σημαντικά διαφορετική στη στατιστική ανάλυση σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο απ' ότι στα άτομα της ομάδας ελέγχου.

Αυτοί οι δείκτες φαίνεται να συμβάλουν σημαντικά στην ευαισθησία της πρόκλησης και φόρτισης έργου με χορήγηση διπυριδαμόλης και μπορούν να αποβούν χρήσιμοι δείκτες της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, ακόμη κι αν η προσθήκη των δεδομένων του Doppler οδηγεί στην εμφάνιση μικρότερων τιμών ειδικότητας από αυτές που προκύπτουν από την εξέταση του παράγοντα των διαταραχών κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας μόνον.

Η μέθοδος φαίνεται να είναι ευρύτατα εφαρμόσιμη, αφού οι προαπαιτούμενες τεχνικά απεικονίσεις μπορεί να προκύψουν στην εξέταση της πλειονότητας των ασθενών.

Έτσι, η χρήση δεικτών Doppler που προκύπτουν από τη μελέτη λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστο βοηθητικό μέσο της δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφίας για την αξιολόγηση των ασθενών με ύποπτη ή και γνωστή στεφανιαία νόσο.

## Δ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο στόχος της Διατριβής ήταν να μελετήσει την επίδραση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου στους Doppler δείκτες της αορτικής και διαμυτροειδικής ροής κατά τη διάρκεια δοκιμασίας καταπόνησης με διπυριδαμόλη, και να εκτιμηθεί εάν οι μεταβολές των δεικτών που προκύπτουν μπορούν να αποτελέσουν αξιόπιστο βοηθητικό μέσο της δυο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφίας (2D-Echo), για τη διάγνωση της στεφανιαία νόσο (ΣΝ).

Αποτελείται από δύο μέρη.

**Το πρώτο μέρος της μελέτης** ερεύνησε την επίδραση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου στους Doppler δείκτες της διαμυτροειδικής ροής για να εκτιμήσουμε τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας και να αποκαλύψουμε έτσι πρώιμα σημεία διαστολικής δυσλειτουργίας, στη διάρκεια ηχοκαρδιογραφικής δοκιμασίας καταπόνησης με διπυριδαμόλη, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο

**Μέθοδος:** Η κινητικότητα των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας μελετήθηκε με (2D-Echo), με την αριστερή κοιλία χωρισμένη σε 16 καρδιακά τμήματα, ενώ μέγιστες ταχύτητες της πρώιμης (E) και όψιμης (A) διαστολικής κοιλιακής πλήρωσης, ο λόγος E/A και χρόνος επιβράδυνσης (D) καθορίστηκαν από τη διαμυτροειδική ροή Doppler σε 18 φυσιολογικά άτομα και 28 ασθενείς με αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο, στην ηρεμία και στην μέγιστη δράση της διπυριδαμόλης.

**Αποτελέσματα:**

**Οι τιμές των παραμέτρων (E) και της (A) πλήρωσης της αριστερής κοιλίας αυξήθηκαν σημαντικά κατά τη μεγίστη δράσης της διπυριδαμόλης τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στους ασθενείς, ωστόσο η αλλαγή της (A) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς.**

**Ο λόγος (E/A) εμφάνισε μια πιο εκσεσημασμένη ελάττωση για την ομάδα των ασθενών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αν και ο λόγος (E/A) ελαττώθηκε σημαντικά στα μέλη και των δύο ομάδων.**

Η εμφάνιση διαταραχών της κινητικότητας των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας (12 ασθενείς δεν παρουσίασαν) και η ποσοστιαία μεταβολή των παραμέτρων E, A, E/A και D από την κατάσταση ηρεμίας στη φόρτιση έργου με διπυριδαμόλη, ήταν σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες για τη διάγνωση της ΣΝ.

Η ευαισθησία, ειδικότητα και συνολική ακρίβεια των διαταραχών της κινητικότητας των τοιχωμάτων της αριστερής (ΔΚΤΑΚ) κοιλίας που προκλήθηκαν από τη διπυριδαμόλη στον καθορισμό της στεφανιαίας νόσου ΣΝ ήταν 57, 100 και 70%, αντίστοιχα ( $P=0.0001$ ). Οι μεταβολές D σε cut-off τιμές 7% βελτίωσαν την ευαισθησία σε 85.5% τη συνολική ακρίβεια σε 85%. αν και ελάττωσε την ειδικότητα σε 83% ( $P=<0.03$ ) και εμπεριέκλειε ένα ανεξάρτητο διαγνωστικό παράγοντα για την αποκάλυψη της μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

**Και στο δεύτερο μέρος της μελέτης,** χρησιμοποιήσαμε το ηχοκαρδιογράφημα Doppler για να αξιολογήσουμε και να μελετήσουμε τη συστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και να αποκακαλύψουμε ενδείξεις συστολικής δυσλειτουργίας κατά τη διάρκεια της μυοκαρδιακής ισχαιμίας που προκλήθηκε από τη χορήγηση της διπυριδαμόλης, με τη μελέτη των μεταβολών των παραμέτρων–Doppler της αορτικής ταχύτητας ροής, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

**Μέθοδος:** Στην ηρεμία και στην μέγιστη δράση της διπυριδαμόλης Ηχοκαρδιογραφικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε 15 φυσιολογικά άτομα και 32 ασθενείς με αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο ΣΝ, με Doppler μέγιστη ταχύτητα ( $\Delta$ -Vel), επιτάχυνση ( $\Delta$  -Acc) και χρόνος επιτάχυνσης της ανιούσης αορτής, καθώς επίσης και ΔΚΤΑΚ κοιλίας χωρισμένη σε 16 καρδιακά τμήματα. αναλύθηκαν.

**Αποτελέσματα:** Η ύπαρξη διαταραχών κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (12 ασθενείς δεν παρουσίασαν) καθώς και η ποσοστιαία μεταβολή της μέγιστης αορτικής ταχύτητας ροής και επιτάχυνσης από την κατάσταση ηρεμίας στη φόρτιση έργου με διπυριδαμόλη, ήταν σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες για τη διάγνωση της ΣΝ.

Η συνολική ευαισθησία της δύο διαστάσεων για την αποκάλυψη της ΣΝ ήταν 62.5 % με ειδικότητα 100 %, ( $p < 0.0001$ ) με ΔΚΤΑΚ ενώ οι ασθενείς με νόσο πολλαπλών αγγείων εμφάνισαν συχνότερα απ' ότι εκείνοι με νόσο ενός αγγείου.

Ο συνδυασμός των ΔΚΤΑΚ με μεταβολή της  $\Delta$ -Vel  $< 10\%$  (τιμές cut-off ) κατά τη διάρκεια της έγχυσης με διπυριδαμόλη, αυξήθηκε η ευαισθησία σε 84.4% από 62% και συνολική ακρίβεια σε 78.8%, αν και η ειδικότητα ελαττώθηκε 66.7% από 100%. ( $\chi^2 = 7.8$ ,  $p = 0.005$ )

Ο συνδυασμός των ΔΚΤΑΚ με μεταβολή της  $\Delta$  -Acc  $< 28.68\%$  (τιμές cut-off) αύξησε την ευαισθησία στο 78%, βελτίωσε την ειδικότητα στο 80% σε σχέση με αυτή που προέκυψε από την μεταβολή της  $\Delta$ -Vel ενώ η συνολική ακρίβεια ήταν παρόμοια (78.7%). ( $\chi^2 = 4.3$ ,  $p = 0.038$ ),

Όταν και οι 3 παράμετροι συνδυάστηκαν, για να αξιολογηθεί καλύτερα η συγκεκριμένη ευαίσθητη πληροφορία που περιεχόταν στην μεταβολή της  $\Delta$ -Vel και η ειδική πληροφορία στη μεταβολή της  $\Delta$ -Acc, οι δυο παράμετροι υπήχθησαν σε ένα στατιστικό πρότυπο παλίνδρομης ανάλυσης πολλαπλών μεταβλητών με κριτήριο που βασίσθηκε στην τιμή της εξίσωσης, ποσοστιαία μεταβολή της επιτάχυνσης + 2.88 X ποσοστιαία μεταβολή της ταχύτητας και σε τιμές  $< 65$

(cut-off τιμές), αυτό το στατιστικό πρότυπο αύξησε την ευαισθησία και την ειδικότητα στο 87.5 και 86.7% αντίστοιχα, και τη συνολική ακρίβεια στο 87.2%.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι η δυο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφία Doppler σε συνδιασμό με ενδοφλέβια χορήγηση διπυριδαμόλη, είναι μια χρήσιμη μη επεμβατική τεχνική και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βοηθητικό στοιχείο της δυο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφίας για τη μελέτη και αξιολόγηση ασθενών με αποδεδειγμένη ή λανθάνουσα στεφανιαία νόσο.

Η χρήση ενός στατιστικού προτύπου παλίνδρομης ανάλυσης επιτρέπει στους ασθενείς να καταταγούν στην κατηγορία που έχουν στεφανιαία νόσο, είτε εάν αυτοί εμφανίζουν νέες διαταραχές κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας είτε εάν η παράμετρος D της πρώιμης διαστολικής ταχύτητας ροής κατά τη διάρκεια της ηχοκαρδιογραφίας με χορήγηση διπυριδαμόλης αυξάνεται περισσότερο από 7 % σε σύγκριση με τις υπόλοιπες τιμές.

Επίσης η απόκριση των μετρήσεων Doppler της αορτικής ταχύτητας ροής σε υψηλές δόσεις I.V χορήγησης διπυριδαμόλης είναι σημαντικά διαφορετικές στη στατιστική ανάλυση, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο απ' ότι στα άτομα της ομάδας ελέγχου.

Αυτοί οι δείκτες φαίνεται να συμβάλλουν σημαντικά στην ευαισθησία της πρόκλησης και φόρτισης έργου με χορήγηση διπυριδαμόλης και μπορούν να αποβούν χρήσιμοι δείκτες της μυοκαρδιακής ισχαιμίας ακόμη και αν η προσθήκη των δεδομένων του Doppler οδηγεί στην εμφάνιση μικρότερων τιμών ειδικότητας από αυτή που προκύπτει από την εξέταση του παράγοντα των διαταραχών της κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας μόνο.

Η μέθοδος φαίνεται να είναι ευρύτατα εφαρμόσιμη, αφού οι προαπαιτούμενες τεχνικά απεικονίσεις μπορεί να προκύψουν στην εξέταση των ασθενών.

Πάντως, απαιτούνται περισσότερες μελέτες με μεγάλους αριθμούς ασθενών προτού να καθιερωθεί πλήρως η αξιοπιστία της προτεινόμενης τεχνικής.

## **E. SUMMARY AND CONCLUSIONS**

### **1. SUMMARY**

**The aim of this study was to investigate the effect of myocardial ischemia upon Doppler indexes of aorta and mitral flow, during stress test echocardiography following administration of dipyridamole among patients with coronary artery disease (CAD). The study consists of two parts.**

**In the first part** we used Doppler echocardiography to evaluate left ventricular diastolic functioning and to detect evidence of diastolic dysfunction during myocardial ischemia provoked by administration of dipyridamole. Since administration of dipyridamole does not affect or, at most, slightly increases heart rate, the changes in transmitral flow could be recorded distinctly and reliably.

**Methods** We studied 28 patients with angiographically proven CAD [18 men, aged  $62 \pm 7$  years (mean  $\pm$  SD)] and 18 normal subjects (12 men, aged  $59 \pm 7.5$  years). Two-dimensional and transmitral flow Doppler echocardiography studies were performed at baseline and after intravenous administration of a high dose of dipyridamole (0.84 mg/kg during 10 min). Left ventricular wall motion was evaluated by two-dimensional Doppler echocardiography, with the left ventricle divided into a 16-segment model, whereas peak velocities of early and late diastolic flow, the early: late diastolic flow ratio and the deceleration rate of early diastolic flow were determined from transmitral flow Doppler echocardiography.

**Results** Sixteen patients developed new wall-motion abnormalities (WMA), whereas the remaining 12 patients and the controls did not. E and A increased

significantly at the peak of the dipyridamole-stress echo. Both in controls and in patients, but the change in A was significantly greater in the patients with CAD than it was in the controls. The E:A ratio exhibited a more pronounced decrease for the patients than it did for the controls, although the ratio decreased significantly for members of both groups.

Multivariate logistic regression analysis was performed to identify which of the parameters had independent diagnostic value for revealing CAD, WMA was entered at the first step and yielded a 57% sensitivity and 100% specificity (P=0.0001). for CAD. However, the most important finding in this study was that the changes in deceleration rate 7% ( cut-off value), as the second step, which improved the sensitivity to 85.5%, and reduced the specificity to 83% and raised the overall accuracy to 85% from 70% (P=<0.03) for WMA alone. More specifically, the sensitivity improved from 37.5, 63.5 and 65.5% to 62.5, 91 and 100%, respectively, for patients with one-, two- and three- vessel disease.

**In the second part** we used Doppler echocardiography to evaluate left ventricular systolic function and to detect evidence of systolic dysfunction during myocardial ischemia provoked by the administration of dipyridamole. This information would improve the accuracy of the method for the diagnosis of CAD. The fact that both the peak velocity and the acceleration showed a substantially smaller increase for patients with CAD can be attributed to the onset of left ventricular systolic dysfunction during ischemia, which counteracts the tendency toward an increase in systolic function caused by the intravenous infusion of dipyridamole.

**Methods:** Baseline and peak dipyridamole echocardiographic studies were performed in 15 normal subjects and 32 patients with angiographically confirmed CAD. Peak Doppler velocity, acceleration and acceleration time of the ascending aorta, as well as segmental left ventricular wall motion, were analyzed.

**Results:** Multivariate logistic regression analysis was performed to identify which of the parameters WMA, changes in peak aortic velocity and acceleration

had independent diagnostic value for revealing CAD. WMA was entered at the first step and yielded a sensitivity, specificity and overall accuracy of wall motion abnormalities (WMA) induced by dipyridamole in the detection of CAD 62.5, 100 and 74.5% ( $p < 0.0001$ ), respectively.

When WMA were combined with the percentage changes in peak aortic velocity or acceleration, the overall sensitivity became 84.38 and 78.15%, ( $\chi^2 = 7.8$ ,  $p = 0.005$ ) respectively, the specificity 66.7 and 80.00%, respectively, and the accuracy 78.72% ( $\chi^2 = 4.3$ ,  $p = 0.038$ ), in both models.

When all 3 parameters were combined, It is clear that the change in peak aortic velocity during dipyridamole stress is a more sensitive diagnostic parameter, whereas the change in acceleration is more specific. By combining these two parameters using the formula, (percentage change in acceleration + [2.88 x percentage change in velocity]) taking the result less than 65 as indicative of CAD, this model increases the sensitivity, specificity and overall accuracy of the method became 87.5, 86.7, and 87.2%, respectively.

## 2. CONCLUSIONS

In conclusion, the results of this study indicate that Doppler echocardiography can be used as an adjunct to two-dimensional echocardiography in the assessment of patients with proven or suspected coronary artery disease (CAD).

The use of a regression model allows patients to be classified as having CAD either if they develop new wall-motion abnormalities (WMA) or if the early diastolic flow during dipyridamole-stress echocardiography increases by more than 7 % compared with the rest value. Patients could be classified as having CAD either if they developed new WMA or if the D (deceleration rate) of early diastolic flow during dipyridamole-stress echocardiography increased by more than 7 % compared with the rest value.

**And the responses of use of Doppler-echocardiographic measures of aortic flow to high-dose intravenous infusion of dipyridamole for patients with CAD and normal subjects are significantly different. These indexes appear to add significantly to the sensitivity of dipyridamole-stress testing and could be useful markers of myocardial ischemia, even though the addition of the Doppler-echocardiography data results in a lower specificity than that attained by using WMA alone.**

The method appears to be widely applicable, since technically adequate images can be obtained for the majority of patients. However, further studies with larger numbers of patients will be required before the validity of the technique can be fully established.

## **Z. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Abel FL, Mc Cutcheon EP. Cardiovascular function. Principles and Applications, Little, Brown & Co. Boston 1979
- Abel RH, Reis RL. Effects of coronary blood flow and perfusion pressure on left ventricular contractility in dogs. *Circ. Res* 1970; 961-971
- Acanhora D, De Caprio L, Cuono S, et al: Diagnostic value of the ratio of recovery systolic blood pressure to peak exercise systolic blood pressure for the detection of coronary artery disease. *Circulation* 1988; 77: 1306
- Agati L, Arata L, Neja CP, Manzara C, Iacoboni C, Vizza CD et al.: Usefulness of the dipyridamole-Doppler test for diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 829-834
- Amara SG, Jumas V, Rusenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNA's encoding different polypeptide products. *Nature* 1982; 298:240
- Ambrose JA, Tehnenbaum MA, Alexopoulos D, et al: Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J. Am Coll Cardiol* 1988; 12:56-62
- Anthopoulos L, Bonou M, Kardaras F, Sioras E, Kardara D, Sideris A, et al: Stress echocardiography in elderly patients with coronary artery disease: *J Ann Coll Cardiol* 1996, 28: 271-279
- Archer S, Gornick C, Grund F, et al: Exercise thallium testing in ventricular pre-excitation. *Ann J Cardiol* 1987; 55:224

- Ardehali A, Ports TA. Myocardial oxygen supply and demand. *Chest* 1990; 98:699-705
- Armstrong WF, O' Donnell J, Dillon JC, Mc Henry PL, Mornis SN, Feigenbaum H: Complementary value of two-dimensional exercise echocardiography to routine treadmill exercise testing. *Ann Intern Med* 1986, 105:829-835
- Armstrong WF. Stress echocardiography for detection of coronary artery disease. *Circulation* 1991; 84 (suppl I): 143-149
- Armstrong WF: Echocardiography in coronary artery disease. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 1988; 30:267-88
- Aroesty JM, Mc Kay RG, Heller GV et al: Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing – induced ischemia. *Circulation* 1985; 71:889-900
- Ashburn WL, Schelbert HR, Verba JW.: Left ventricular ejection fraction. A review of several radionuclide angiographic approaches using the scintillation camera. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 1978; 20:267
- Bairey NC, Rozanski A, Berman DS: Exercise echocardiography: ready or not? *J Am Coll Cardiol* 1988, 11:1355-1361
- Baller D., Bretschelder HJ, Hellige G. Validity of myocardial oxygen consumption parameters *Clin Cardiol* 1979, 5: 317
- Banza JA, Quyyamin AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium – dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N. Engl J Med* 1990; 323: 22-27
- Bassenge E. Flow – dependent regulation of coronary vasomotor tone. *Eur Heart J* 1989; 10 Suppl 22-27
- Bateman TM, Maddahi J, Gray Rj. Diffuse slow washout of myocardial thallium 201 *JACC* 1984; 4:5
- Battler A, Froelicher VF, Gallagher KP et al: Dissociation between regional myocardial dysfunction and ECG changes during ischemia in the conscious dog. *Circulation* 1980; 62: 785-44

- Bell JR, Fox AC. Pathogenesis of subendocardial ischemia. *Am J Med Sci* 1974; 268: 2-11
- Beller GA. Myocardial perfusion imaging for detection of silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1988; 61: 22
- Belloni FL. The local control of coronary blood flow, *Cardiovasc. Rec* 13: 63-85, 1979
- Bennet ED, Barclay SA, Davis AL, Mannering D, Mehta N. Ascending aortic blood velocity and acceleration using Doppler ultrasound in the assessment of left ventricular function. *Cardiovasc Res* 1984; 18:632-638
- Bernard A.M, De Certaines J.D. Le jeune J.J. Résonance magnétique nucléaire. Abèrgé de médecine èdité chez Masson 1987
- Berne RM Cardiac nucleotides in hypoxia: Possible role in regulation of coronary blood flow *Am J Physiol* 204; 317-322, 1963
- Berne RM. Regulation of coronary blood flow *Phys. Review* 44:1-29, 1964
- Bing RJ, Hammond MN, Handelsan IC, Powers SR, Spencer FW, Eckenhoff, JB, Coobale WT, Hackens Chiel I.YH and Kety SS. The measurement of coronary blood flow, oxygen consumption and efficiency of left ventricle in man. *Am J Physiol* 38:1, 1949
- Bishop VS, Kaspar RI, Barnes CE, Kardon MB. Left ventricular function during acute regional myocardial ischemia in the conscious dog. *J App. Physiol.* 1974; 37:785-792
- Bonoris P, Greenberg PS, Castellane MJ. et al. Significance of changes in R-wave amplitude during treadmill. *Am J Cardiol* 1978; 41:846
- Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Rosing DR, Lipson LC, et al: Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease: assessment with radionuclide angiology. *Circulation* 1981, 64:315-323
- Boucher CA, Brewster DC, Darling RC, et al Determination of cardiac risk by dipyridamole – thallium imaging before peripheral vascular surgery. *N. Engl J Med* 1985; 302: 389



- Boulanger G, Lüscher TE. Release of endothelin from the porcine aorta: Inhibition by endothelium – derived nitric oxide. *J Clin Invest* 1990; 85:587 – 590
- Bourassa M., Lecperance, J. Campeau L Saltiel j. Fate of left ventricular contraction following aorto-coronary venous Gaelets: Early and late post-operative modifications *Circulation* 1972, 46: 724-730
- Bourdillon PD, Lovel BH, Mirsky I, Paulus WJ, Wynne J, Grossman W: Increased myocardial stiffness of the left ventricle during pacing-induced angina in man. *Circulation* 1983, 67: 316-322
- Bove A.A, Mc Ginnis AW, Michele JL. Use of ventriculography in assessing performance and oxygen consumption of the left ventricle *Cathet Cardiovasc Diagn.* 8: 577-589, 1982
- Bove AA, Santamore WP *Coronary Circulation in : Cardiology: Fundamentals and Practice* R.O. Bradenburg RO, V. Fuster, ER Giriliani, DC Mc Goon Year Book Med. Publishers Chicago 1987
- Braat SH, Brugada, P, Bar FW, et al: Thallium-201 exercise scintigraphy and left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1985; 55:244
- Braunwald E: Unstable angina. A classification *Circulation* 1989, 80:410
- Brazier J. Cooper N., Bluckberg (G) The adequacy of subendocardial oxygen delivery: The interaction of determinants of flow. Arterial oxygen content and myocardial oxygen need. *Circulation* 1974, 49:968
- Brooks HL, Kirk ES, Vokonas PS et al: Performance of the right ventricle under stress. Relation to right coronary flow *J. Clin Invest* 1971; 50: 2176
- Brown BG, Josephson MA, Petersen RB, et al. Intravenous dipyridamole combined with isometric handgrip for near maximal increase in coronary flow in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1981; 48:1077
- Brown KA: Prognostic value of cardiac imaging in patients with Known or suspected CAD: Comparison of myocardial perfusion imaging, stress echo and PET *Am j card* 1995:75.360

- Brunken R, Tillisch J, Schwaiger M, et al: Regional perfusion glucose metabolism and wall motion in patients with chronic electrocardiographic Q wave infarctions: Evidence for persistence of viable tissue in some infarct regions by positron emission tomography. *Circulation* 1986; 73:951-963
- Bryg RJ, Labovitz AJ, Mehdirad AA, Williams GA, Chaitman BR: Effect of coronary artery disease on Doppler- derived parameters of aortic flow during upright exercise. *Am J. Cardiol* 1986, 58:14-19
- Burch GE, Tsui CY, Harb JM. Ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1972; 83:340-350
- Cannon PJ, Weiss MD, Sciacca RR: Myocardial blood flow in coronary artery disease. Studies et rest and during stress with inert gas washout techniques. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1977, 22:95
- Chahine RA, Raizner AE, Ishimori T. The clinical significance of exercise – induced ST-segment elevation. *Circulation* 1976; 54 : 209
- Chambron J. Imagerie par resonance magnetique en cardiologie. Edite par les laboratoires Labaz, 1988
- Chan RK, Lee KJ, Calahiore P, Berlangieri SU, Mc Kay WJ and Tonkin AM: Comparison of dobutamine echocardiography and positron – emission tomography in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction *JACC* 1996, 27 (7): 1601-1607
- Chesebro JH, Ritman EI, Frye RI, et al: Regional myocardial wall thickening response to nitroglycerin. A predictor of myocardial response to aorto-coronary bypass surgery. *Circulation* 1978; 57: 952 – 957
- Chierchia S, Brunelli C, Simonetti I, Lassari M, Maseri A. Sequence of events in angina at rest: primary reduction in coronary flow. *Circulation* 1980: 61:759,-768
- Chierchia SI: Myocardial viability, clinical signivicance and methodological approach (abstr). The role of cardiac ultrasound in major cardiac syndromes. International workshop Bari, Italy, May 20-21, 1993. Proceedings pp 14

- Chronopoulos G, Cokkinos DV, Athanassopoulos G. et al. Functional significance of a negative wave of exercise electrocardiograms. In *Electrocardiography* 87. Akademie – Verlag Berlin 1988; 85
- Chung N, Wu X, Ritman EL. Left ventricular oxygen consumption and pressure – volume area: the role of norepinephrine and verapamil. *Am J physiol* 1991; 261: H 77-82
- Cokkinos DV, De Puey EG, Rivas AH, et al: Correlations of systolic time intervals and radionuclide angiography at rest and during exercise. *Am Heart J* 1985; 109:104
- Collins P and Fox KM: Pathophysiology of angina *Lancet* 1990, 1:94
- Coma-Canella Isabell, Sobrino N, Calvo L: The dobutamine stress test for the detection of restenosis after coronary angioplasty (abstr) *Eur Heart J* 1991; 12: Abstr. (suppl) 104
- Conti RC, Feldman RL, Pepine CJ, Hill JA, Conti JB. Effect of glycerol trinitrate on coronary and systemic hemodynamics in man. *Am J Med. Suppl:* 28-32, 1983
- Cornell JH, Jeroen JB and Floretti PM: Assessment of myocardial viability by dobutamine stress echocardiography. *Current Opinion in Cardiology* 1996, 11: 621-626
- Coronary Artery Surgery study "CASS": A randomized trial of coronary artery surgery survival data. *Circulation* 1983, 68:939
- Could KL, Mullani N. Routine clinical position emission tomography for diagnostic cardiac imaging – a review. *Herz* 1987; 12:13
- Crooks LE, Kaufman L: Basic physical principles. In Margulis AR et al (eds) *Clinical Magnetic Resonance Imaging* San Francisco Radiology Research and Education Foundation 1983 pp 13-14
- Crawford HH, Petry MA, Amon KW, Sorenson SG, Vance WS: Comparative value of 2-dimensional echocardiography and radionuclide angiography for quantitating changes in left ventricular performance during exercise limited by angina pectoris. *Am J Cardiol* 184; 53: 42-46

- Cutman J, Brachman M, Rozanski A et al: Enhanced detection of proximal right coronary artery stenosis with the additional analysis of right ventricular thallium – 201 uptake in stress scintigrams Am J Cardiol 1983; 51:1256
- Dagenais GR, Rouleau JR, Hochart P, et al: Survival with painless strongly positive exercise electrocardiogram. Am J Cardiol 1988; 62: 892
- Daley P, Sagar K, Collier D, Kalbfleisch J, Wann S. Detection of exercise induced changes in left ventricular performance by Doppler echocardiography. Br Heart J 1987; 58: 447-454
- Davies GJ, Bencivelli W, Fragasso G et al: Sequence and magnitude of ventricular volume changes in painful and painless myocardial ischemia. Circulation, 1988; 78:310-319
- Davila-Roman VG, Waggoner AD, Sicard GA et al: Dobutamine stress echocardiography predicts surgical outcome in patients with an aortic aneurysm and peripheral vascular disease. J Am Coll Cardiol 1993, 21:957-963
- De Boer LWV, Ingwall JS, Kloner RA, Braunwald E. Prolonged derangement of canine myocardial purine metabolism after a brief coronary artery occlusion not associated with anatomic evidence of necrosis. Proc. Natl. Acad Sci USA 1998; 77:5471-5475
- De Coster PM, Wijns W, Cauwe F, Robert A, Beckers C, Melin JA: Area at risk determination by technetium – 99m – hexakis – 2 – methoxyisobutyl isonitrile in experimental reperfused myocardial infarction. Circulation 1990; 82: 2152-2162
- De Priey GE, Geurtler – Krawczynska E , Perkins JV, et al: Alterations in myocardial thallium –201 distribution in patients with chronic systemic hypertension undergoing single – photon emission computed tomography. Am J Cardiol 1988; 62:234
- De Silva R, Yamamoto Y, Rhodes CG, et al: Preoperative prediction of the outcome of coronary revascularization using positron emission tomography. Circulation 1992; 86: 1738-1742

- Dilsiziah V., Rocco TP, Freedmon NMT, et al. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress – redistribution imaging. *N. Engl J Med* 1990; 323:141
- Duke SH, Cohn PF, Gorlin R, Sonnenblick EH.: Detection of residual myocardial function in coronary artery disease using post-extra systolic potentiation. *Circulation* 1982; 66:1150-1153
- Eagle KA, Singer DE, Brewster DL, et al Dipyridamole – Thallium scanning in patients undergoing vascular surgery. *JAMA* 1987; 257: 2185
- Ecllis AK, Klocke FJ. Effects of preload on the transmural distribution of perfusion and pressure – flow relationships in the canine coronary vascularized. *Cir. Res* 46: 68-77, 1980
- Economou A, Papazoglou N, Nouzouraki J: Holter for the diagnosis of ischemia with consideration of depolarization at rest. IX World Congress of Cardiology, Moscow 1982, Abstracts Book 1 no 127
- EDIC Study (Echo Dobutamine International Cooperative): The prognostic value of myocardial viability early after myocardial infarction: A Dobutamine stress Echo Study *Circulation* 1995, 92: 1-267 (Abstracts)
- Editorial EDRF, *Lancet* 1987; 2: 137-138
- Einzig S, Leonard JJ, Teiep MR. Changes in regional myocardial blood flow and variable development of hypertrophy after aortic banding. *Cardiovasc Res* 15: 711-723, 1980
- Epstein SE, Cannon RO, Talbot TL. Hemodynamic principles in the control of coronary blood flow. *Am J Cardiol* 56 (supple) : 4-10, 1985
- European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomized study of coronary artery by pass surgery in stable, angina pectoris. *Lancet* 1982, 2:1173
- Ezekowitz MD, Wilson DA, Smith EO et al: Comparison of indium –111 platelet scintigraphy and two – dimensional echocardiography in the diagnosis of left ventricular thrombi. *N. Engl J Med* 1982

- Factor SM: Pathophysiology of myocardial ischemia. In J. Willis Hurst The heart 7nd ed., Mc Gaw Hill Co., 1990, 99: 940-60
- Fagon LF, Shaw L, Kong BA, Caralis DG, Wiens RD, Chaitman BR: Prognostic value of exercise thallium scintigraphy in patients with good exercise tolerance and a normal or abnormal exercise electrocardiogram and suspected or confirmed coronary artery disease. Am J. cardiol 1992, 69: 607-611
- Feigl EO. Coronary Physiology Phys Reviews 63: 1-205, 1983
- Ferrara N, Boyaduce D, Leosco D. et al: Two – dimensional echocardiographic evaluation of ventricular asynergy induced by dipyridamole : correlation with thallium scanning. Clin Cardiol 1986. 9:437-442
- Figueras J. Cinca J. Acute arterial hypertension during spontaneous angina in patients with fixed coronary stenosis and exertional angina. Circulation 64: 60-68, 1981
- Fisher M.R Mc Namara MT. Acute myocardial Infarction : MR evaluation in 29 patients, AJR 148; 247-251, February 1987
- Flamm SD, Taki J, Moore R et al: Redistribution of regional and organ blood volume and effect on cardiac function in relation to upright exercise intensity in healthy human subjects. Circulation 1990; 81: 1550–9
- Ford L.E Mechanical manifestations of activation in cardiac muscle. Circ. Res 1991; 68:621-35
- Fragasso G, Benti R, Sciammarella M et al: Symptom-limited exercise testing causes sustained diastolic dysfunction in patients with coronary disease and low effort tolerance. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1251-1255
- Fragasso G, Chierchia SL, Lucignani G et al: Time dependence of residual tissue viability after myocardial infraction assessed by [<sup>18</sup>F] Fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. Am J Cardiol 1993; 72: 131G – 139G

- Fragasso G, Chierchia SL, Pizzetti G et al: Impaired left ventricular filling dynamics in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effect of beta-adrenergic blockade. *Heart* 1996
- Fragasso G, Margonato A, Chierchia SL. Assessment of viability after myocardial infarction *Int. J Card. Imaging* 1993; 9:3-10
- Freiman PC, Mitchell GC, Iteistad DD, Armstrong ML, Harrison DG. Atherosclerosis impairs endothelium – dependent vascular relaxation to acetylcholine and thrombin in primates *Circ. Res* 1986; 58: 783-789
- Froelicher VF, Exercise and heart. Clinical concepts. 2nd ed. Chicago: Year Book Medical Publishers inc. 1987
- Fung AY, Gallagher KP, Buda AG: The physiologic bases of dobutamine as compared with dipyridamole stress interventions in the assessment of critical coronary stenosis. *Circulation* 1987, 76: 943-951
- Furchgott RF, Zawadzki V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine *Nature* 1980; 288: 373-376
- Fuster V, Stein B, Ambrose JA et al: Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts. *Circulation* 1990, 82 (suppl II): 47
- Gaasch WH. Exercise testing in variant angina chest 1978; 74 : 612
- Gallagher KP, Matsuzaki M, Osakada G. et al: Effect of exercise on the relationship between myocardial blood flow and systolic wall thickening in dogs with acute coronary stenosis, *Circ. Res.* 1983; 52: 716-29
- Geft IL, Fishbein MC, Ninomiya, et al: Intermittent brief periods of ischemia have a cumulative effect and may cause myocardial necrosis. *Circulation* 1982; 66: 1150-1153
- Gewirtz H, Paladino W, Sullivan M, et al Value and limitations of myocardial thallium washout rats in the noninvasive diagnosis of patients with triple – vessel coronary artery disease. *Am Heart J* 1983; 106: 681

- Gibbons WR, Zygmunt AC. Excitation-contraction coupling in the heart. In: Fozzard HA, editor. The heart and cardiovascular system. 2nd ed. New York: Raven Press 1991
- Girgis SL, MacDonald DWR, Stevenson JC, Bevis PJR, Lynch C, Wimalawansa SJ, Self CH, Morris HR, MacLutyre I. Calcitonin gene-related peptide: potent vasodilator and major product of calcitonin gene. Lancet 1985; 2:14
- Gitler B, Fishbach M, Steingart RM: Use of Electrocardiographic-thallium exercise testing in clinical practice. J Am Coll Cardiol 1984, 3: 262-271
- GO RT, Brunken RC, Saha GB, et al: Comparison of FDG myocardial viability studies using SPECT with two types of collimators and PET J. Nucl Med 1996, 37 (suppl): 177 P
- Goldberg SJ, Sahn DJ, Allen HD, Valdes – Cruz LM, Hoenecke H, Canahan Y. Evaluation of pulmonary and systemic blood flow by two –dimensional Doppler echocardiography using fast Fourier Transform spectral analysis. Am J Cardiol 1982; 50:1394-1400
- Gorlin R, Fuster V, Ambrose JA. Anatomic-physiologic links between acute coronary syndromes. Circulation 1986; 74:6-12
- Gould K.L, Schelbert HR, Phelps ME, Hoffman EJ. Non-invasive assessment of coronary stenosis with myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. V. Detection of 47 percent coronary diameter stenosis with intravenous nitrogen-13 ammonia and emission computed tomography in intact dogs Am Cardiol 1979; 43: 200-8
- Gould KL. Dynamic coronary stenosis Am J Cardiol 61: 70-76, 1980
- Gould KL., Lipscomb K., Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Am J Cardiol 1984; 33 : 87
- Grayburn PA, Popma JJ, Pryor SL, Walker BS, Simon TR, Smitherman TC: Comparison of dipyridamole-Doppler echocardiography to thallium 201 imaging and quantitative coronary arteriography in the assessment of coronary artery disease. Am J. Cardiol 1989, 63: 1315-1320



- Gregg D.E. Coronary Circulation in health and disease Lea and Febiger Philadelphia 1950.
- Gregg DE, Patterson RE: Functional importance of the coronary collateral's. N. Engl. J. Med. 1980, 303:406
- Gregg DE. Effect of coronary perfusion pressure or coronary flow on oxygen usage of the myocardium. Circ Res 1963; 13:497-500
- Grossman W and Barry: Cardiac catheterization in Heart Disease: Ed. Braunwald. E WP Sanders Company 1992
- Gwathmey JK, Hajjar RJ. Relation between steady -state force and intracellular  $[Ca^{+}]$  in intact human myocardium. Index of myo...ibrillar responsiveness to Ca, Circulation 1990: 82:1266-78
- Hammond G.L., Austen W.G. Drainate patterns of coronary arterial flow as determined from the isolated heart. Am J. Physiol 212: 1435-1441. 1967
- Handler CE, Sowton E. Reproducibility of ischemic abnormalities resulting from maximal exercise tests performed pre-discharge and 6 weeks after infraction. Br. Heart J 1985; 53:84
- Harrison GD. From isolated vessels to the catheterization laboratory. Studies of endothelial function in the coronary circulation of humans. Circulation 1989: 80: 703-706
- Harrison MR, Smith MD, Friedman BJ, de Maria A. Uses and Limitations of exercise Doppler echocardiography in the diagnosis of ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 1987, 10:809-817
- Hauser AM, Vellappillib G, Ramos RG et al: Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: echocardiographic observations during coronary angioplasty. J am Coll Cardiol 1985; 5: 193-7
- Heger J, Weyman AE, Wann LS e al: Cross sectional echocardiographic analysis of the extent of left ventricular asynergy in acute myocardial infarction. Circulation 1980, 61:1113-1118

- Heger J, Weyman AE, Wann LS et al: Cross sectional echocardiography in acute myocardial infarction: detection and localization of regional left ventricular asynergy. *Circulation* 1979, 60: 531-538
- Heineman FW, Balaban RS. Control of myocardial oxygen consumption by work. In: Fozzard HA, editor. *The heart and cardiovascular system*, 2<sup>nc</sup> New York: Raven Press, 1991.
- Hepner Anne M, Bach DS, Stafford N et al: Prediction of extent of myocardial viability. Comparison of positron emission tomography metabolic and flow imaging with rest and low dose dobutamine stress echocardiography (abstr) *JACC* 1993; 21: 89A
- Heyndrick G, Millard WR, Mc Ritchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial function and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J clin invest.* 1975; 56:978-985
- Higgins G.B, Lanzer P. Stark D. Imaging by nuclear magnetic resonance in patients with chronic heart disease. *Circulation* 1984, 69, 523
- Hizzel HO, Senn M, Nuesch K et al: Thallium –201 scintigraphy in complete left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1984; 53:764
- Hoffman JIE: A critical review of coronary reserve *Circulation* 1987, 75:1-6
- Horn HR. Jeichholz LE. Chohen PF, Herman MW, Gorlin R.: Augmentation of left ventricular contraction patency in coronary artery disease by an inotropic catecholamine: the epinephrine ventriculogram. *Circulation* 1974; 49: 1063-1071
- Hudson RED, Pathology of cardiomyopathy. *Cadiovasc. Clin.* 1972; 4: 3-59 In: Fowler: *Noted Myocardial Diseases*. New York NY: Grune and Stratton: 1973-59
- I Nabel EE, Selwyn AP, Ganz P. Paradoxical narrowing of atherosclerotic coronary arteries induced by increase in heart rate. *Circulation* 1990; 81: 850-9
- Ihlen H, Amlie JP, Dale I et al: Determination of cardiac output by Doppler echocardiography. *Br. Heart J* 1984; 51: 54-60

- Inskandrian AS, Hakki A-H. Left ventricular function in patients with coronary heart disease in the presence or absence of angina pectoris during exercise radionuclide ventriculography: *Am J Cardiol* 1984; 53: 1239
- Iskandrian AS, Hakki A-H. Thallium – 201 myocardial scintigraphy. *Am heart J* 1985, 109: 113
- Iskandrian AS, Segal BL: Value of exercise thallium – 201 imaging in patients with diagnostic and non- diagnostic exercise, electrocardiograms. *Am J Cardiol* 1981; 48:233-238
- Iskandrian AS, Verani M, Head: Pharmacologic stress testing: Mechanism of action, hemodynamic responses and results in detection of coronary artery disease. *J. Nucl Cardiol* 1994, 1:94
- Iskandricin AS, Heoj, Nguyen T, et al. Assessment of coronary artery disease using single photon emission computed tomography with Thallium 901 during adenosine – induced coronary hyperemia. *Am j cardial* 1991: 1190
- James TH. *Anatomy of the Coronary Arteries* Harper and Row. New York 1961.
- Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischaemia *Circ Res.* 1974; 34 & 35 (suppl III) 156-172)
- Jennings RB, Schaper J, Hill ML, Steenbergen C Jr, Reimer KA. Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. Changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure. *Circ. Res* 1985; 56:262-278
- Jhonston DL, Thompson R.c, Liu P. Dinsmore R.E, Wismer GL, Saini S, Kaul S, Rosen B.R, Brady T.J. : Magnetic resonance imaging during acute myocardial infarction. *Am J cardiol* 1986, 57, 1059
- Jijacic V, Jablonskiene D, Emanuelson H: Adenosine echocardiography: an alternative to dynamic stress echocardiography, *int j card Imaging* 1993, 9: 169-177
- Johnson PC, Review of previous studies and current theories of autoregulation *Circ Res.* 15 (suppl I); 2-9, 1964

- Jones RH, Mc Ewan P, Newman GE, et al. Accuracy of diagnosis of coronary artery disease by radionuclide measurement of left ventricular function during rest and exercise. *Circulation* 1981; 64:586
- Kaski JC, Tousoulis D, Heider AW et al: Reactivity of eccentric and concentric coronary stenoses in patients with chronic stable angina. *J. Am Coll Card.* 1991; 17: 627
- Katz AH. *Physiology of the heart*. New York: Press 1991
- Kaul S: Technical, economic, interpretative, and outcome issues regarding utilization of cardiac imaging techniques in patients with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995, 75: 18D-24D
- Kerber RE, Marcus ML, Erhardt J, Wilson R, Abboud FM. Correlation between echocardiographically-demonstrated segmental dyskinesia and regional myocardial perfusion. *Circulation* 1975; 52:1097-103
- Klocke FJ: Measurements of coronary flow reserve defining pathophysiology versus making decisions about patient case. *Circulation* 1987, 76:1183
- Klocke F. J.: Coronary blood flow in man. *Progress Card.* 19:117-166 (1976).
- Klocke F.J Coronary blood flow in man. *Prog Cardiovasc. Dis.* 19:117-166, 1979
- Kotz D: The reinvention of PET. *J Nucl Med* 1997, 38 (1): 13-26
- Krajcer Z, Leachman EP, Cokkinos DV. The accuracy of exercise – induced ST segment elevation as a sign of left ventricular aneurysm. *Texas Inst. J* 1984; 11: 58
- Labovitz A.J, Pearson AC, Chaitman Br., Byers SL & Mrosek DG. Doppler and two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular function before and after intravenous dipyridamole stress testing for detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988. 62: 1180-1185
- Labovitz AJ, Buckingham TA, Habermehl K, Nelson J, Kennedy HL, Williams G.A. The effects of sampling site on the two-dimensional echo Doppler determination of cardiac output. *Am Heart J* 1985; 109: 327-332

- Labovitz AJ, Lewen MK, Kern M, Vandormael M, Deligonal U, Kennedy HL. Evaluation of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during transient myocardial ischaemic produced by angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1987; 10: 748-755
- Labovitz AJ, Lewen MK, Kern M, Vandormael M, Deligonal V, Kennedy HL: Evaluation of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during transient myocardial ischaemia produced by angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1987, 10: 748-755
- Lanazarini L, Previtali M, Ferrario M, et al: Dobutamine echocardiography versus dobutamine electrocardiography stress test for CAD diagnosis (abst) *Eur Heart J* 1991; 12: Abstr. (suppl) 104
- Lattanzi F, Picano E, Masini M, De Prisco F, Distanti A, L'Abbate A: Transmitral flow changes during dipyridamole –induced ischemia. A Doppler echocardiography study. *Chest* 1989, 95: 1037-1042
- Lavalleye M, Cox D, Patrick TA, Vatner SF, Salvage of myocardial function by coronary artery reperfusion 1, 2 and 3 hours after occlusion in conscious dogs. *Circ Res* 1983; 53:235-247
- Lazarus M, Dang TY, Cardin JM, Allfie A, Henry WL. Evaluation of age, gender, heart rate and blood pressure changes and exercise conditioning on Doppler measured aortic blood flow, acceleration and velocity during upright treadmill testing. *Am J Cardiol* 1988: 62: 439-443
- Le Bihan imagerie par resonance magnetique. Bases physiques. Collection d' image medicale edite chez MASSON 1986
- Leppo JA, O' Brien j. Rothendlez J4 et al Dipyridamole Thallium – 201 scintigraphy in the prediction of future cardiac events after acute myocardial infarction. *N. Engl j Med* 1984; 310-1014.
- Leppo JA, Plaza j, Gionet M, et al Noninvasive evaluation of cardiac risk before elective vascular surgery, *JACC* 1987; 9:269

- Lew WYW, Chen Z, Guth B, Covell JW. Mechanisms of augmented segment shortening in non-ischemic areas during acute ischemia of the canine left ventricle. *Circ Res* 1985; 56:351-8
- Lichtlen PR. Angina of effort in: *Treatment of Cardiovascular Diseases by adalat, schattner, Stuttgart* 1986
- Lighi LH. Noninjurous ultrasonic technique for observing flow in the human aorta *Nature* 1969; 224: 1119-1120
- Limbart JW., Turnoff HB, Maximum treadmill exercise test in patients with abnormal control electrocardiograms. *Circulation* 1974; 49:667
- Linder L, Kiowski W, Bühler F, Lüscher TF. Indirect evidence for release of endothelium – derived relaxing factor in human forearm in vivo. Blunted response in hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1762-7
- Ling LH, Pellikka PA, Mahoney DW, Ohik, Mc Cully RB, Roger VL, et al: Atropine augmentation in dobutamine stress echocardiography: role and incremental value in a clinical practice setting *J Am Coll Cardiol* 1996, 28: 551-557
- Longhurst JC. Kraus WL. Exercise-induced ST elevation in patients without myocardial infarction. *Circulation* 1979; 60; 616
- Luscher TF. Endothelium –derived relaxing and contracting factors: Potential role in coronary artery disease. *Eur. Heart* 1989; 10; 847-857
- Maddahi K, Berman D, Matsomoko D, et al: A new technique for assessing right ventricular ejection fraction using multiple-gated equilibrium cardiac blood pool scintigraphy. *Circulation* 1979; 60-581
- Maguin PA, Stewart JA, Myers S, Von Ramm O, Kisslo JA. Combined Doppler and phased array echocardiographic estimation of cardiac output. *Circulation* 1981; 68:388-392
- Mahmarian JI, Verani MS: Σπινθηρογραφήματα αιματώσεως του μυοκαρδίου με φαρμακολογική φόρτιση, πυρηνική καρδιολογία. *Cardiology Clinics*, May 1994 vol 12, 2:63-89

- Mairesse GH, O' Hondt AM, Vanoverschelde JL et al. Are dobutamine – induced wall motion abnormalities only caused by increased cardiac work? (abstract) Echocardiography 1993 (meress)
- Mamlin JS, Weber E1, Fish C. Electrocardiographic pattern of massive myocardial infarction without pathologic confirmation. Circulation 1964; 30: 539- 541
- Mann DL, Gillam LD, Weyman AE: Cross sectional echocardiographic assessment of regional left ventricular performance and myocardial perfusion. Prog Cardiovasc. Dis.1986, 29:1-52
- Marcus ML, Harrison DG, Chilian WM, Koyanagi S, et al: Alterations in the coronary circulation in hypertrophied ventricles Circulation 75 (suppl) 1-19, 1987
- Marcus ML. The Coronary Circulation in Health and Disease. Mc Graw. Hill Book Co: New York 1983
- Mareika P, Nihoyannopoulos P, Joshi J, Oakley CM. Evaluation of dipyridamole – Doppler echocardiography for detection of myocardial ischemia and coronary artery disease. Am J Cardiol 1991; 68: 478-84
- Margonato A, Ballarotto C, Bonetti F, et al: Assessment of residual tissue viability by exercise testing in recent myocardial infarction. Comparison of the electrocardiogram and myocardial perfusion scintigraphy. J Am Coll Cardiol 1992; 19:948-952
- Margonato A, Chierchia S, Gianflone D, Smith G, Crea F, Davies GJ, et al: Limitations of dipyridamole- echocardiography in effort angina pectoris. Am J Cardiol 1987, 59: 225-230
- Margonato A, Chierchia SL, Xuereb RG, et al: Specificity and sensitive of exercise – induced ST-segment elevation for detection of residual viability: Comparison with fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. J Am Coll. Cardiol 1995; 1032-1038

- Marin JJ, Heng MK, Severia R, et al. Significance of T-wave normalization in the electro cardiogram during exercise stress test. *Am Heart J* 1987; 114:1342
- Marino P, Zanolla L, Zardini P.: Effect of streptokinase on left ventricular modeling and function after myocardial infarction: the GISSI trial. *J Am Coll Cardiol* 1989, 14: 1149-1158
- Marvick TH, Nemec JJ, Pashkow FJ, Stewart WJ, Salcedo EE. Accuracy and limitations of exercise echocardiography in routine clinical setting. *J Am Coll Cardio* 1992; 19; 74-81
- Marwick TD, Hondt A-M, Plairesse G et al: Accuracy of dobutamine echocardiography for diagnosis of myocardial viability in patients for myocardial infarction, *Br. Heart J* 1993; 69: 5: suppl 50
- Master AM, Oppenheimer ET, A Simele Tolerance test for circulatory efficiency with standard tapes for normal individuals *Am J Med Sci* 1929; 177: 223
- Maurer G, Nanda NC: Two dimensional echocardiography evaluation of exercise-induced left and right ventricular asynergy: Correlation with thallium scanning. *Am J Cardiol* 1981; 48: 720-277
- Maze SS, Lloyd EA, Transient appearance of the ECG pattern of acute transmural anterior myocardial infarction during exercise stress testing. *Ann Heart J* 1987; 114: 659
- Mazeika P, Nihoyannopoulos P, Joshi J, Oakley GM. Uses and limitations of high dose dipyridamole stress echocardiography for evaluation of coronary artery disease. *Br. Heart J.* 1992; 67:144-149
- Mc Gillem MJ, De Doe SF, Friedman HZ, Mancini GBJ. The effect of dopamine and dobutamine on regional function in the presence of rigid coronary stenosis and subcritical impairments of reactive hyperemia. *Am Heart J* 1988; 115: 970-7
- Mc Weill AJ, Fioretti PM, EL- Said MES, Salustri A, Forster T, Roelandt JRTC: Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am j cardiol* 1992, 70:41-46



- Mehdiraz AA, Williams GA, Labovitz AJ, Bryg RJ, Chaitman BR: Evaluation of left ventricular function during upright exercise: correlation of exercise Doppler with postexercise two – dimensional echocardiography results. *Circulation* 1987, 75: 413-419
- Michaelides AP, Vyssoulis GP, Lalos ST, et al. Significance of exercise – induced ST segment elevation in lead V, *Eur Heart j* 198B; 9: Suppl I
- Michaelides AP, Triposkiadis FK, Boudoulas H, et al: New coronary artery disease index based on exercise –induced QRS changes. *Ann Heart* 1990; 120: 292
- Morris SN, Phillips JF, Jordan JM, et al: Incidence and significance of decreases in systolic blood pressure during graded treadmill exercise testing. *Ann J Cardiol* 1978; 41:221
- Moser GH, Schrader J, Deussen A. Turnover of adenosine in plasma of human and dog blood. *Am J Physiol* 1989; 256: C 799-806
- Mulderry PD, Ghatei MA, Rodrigo J, Allen JM, Rosenfeld MG, Polak JM, Bloom SR. Calcitonin gene-related peptide in cardiovascular tissues of the rat *Neuroscience* 1985: 4:9147
- Nesto RW, Kowalchuck GJ. The ischemic cascade temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 1987, 57:236-276
- Nihoyannopoulos P, Smith GC, Maseri A et al: The natural history of left ventricular thrombus in myocardial infarction: a rationale in support of masterly inactivity. *J am Coll Cardiol* 1989,14: 903-911
- Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: Background and current applications of Doppler echocardiography. Part II Clinical studies. *Mayo Clin. Proc.* 1989; 64: 181-204
- Nishimura RA, Tajik AJ, Shub C et al: Role of two-dimensional echocardiography in the prediction of in-hospital complications after acute myocardial infarction. *I Am Coll Cardiol* 1984, 4:1080-1087

- Nohara R, Kambara H, Suzuki Y et al: Seetal Q-wave in exercise testing. *Ann J Cardiol* 1985; 55: 905
- Nohara R, Kambara H, Suzuki Y, et al: Stress scintigraphy using single-photon emission computed tomography in the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1984; 53:1250
- Nygaard TW, Gibson RS, Ryan JM, et al: Prevalence of high –risk. Thallium 201 scintigraphic findings in left main coronary artery stenosis. *Am J Cardiol* 1984; 53:462
- O’ Gorman DJ, Sheridan DJ, Abnormalities of the coronary circulation associated with let ventricular hypertrophy *Clin. Sci.* 1991; 81: 703-13
- Ohgoshi Y, Goto Y, Hutaki S, Yakn H, Suga H. Sensitivities of cardiac or consumption and contractility to catecholamine in dogs. *Am J. Physiol* 1991: 261: 4196-205
- Ollivier JP, Gailard JE, Jobie Y et al: Etude qunatitative de la fixation pulmonaire du thellium –201 a l’ effort et lors de la redistribution chez l’ insuffisant coronaire. *Arch Mal Coeur Vais* 1987; 80:1973
- Olsson RA and Bugni WJ: Coronary Circulation in Fozzard HA et al (eds): *The heart and cardiovascular System* New York, Raven Press, 1986, pp 987 – 1038
- Opherk D. Schuler G, Wetterauer K, Manthey J, Schwarz F, Kübler W. Four year follow –up study in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms (“syndrome x”). *Circulation* 1989; 80:1610-1616
- Palmer RMJ – Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor *Nature* 1987; 327:524-6
- Parisi AF, Moynihan PF, Folland ED et al: Quantitative detection of regional left ventricular contraction abnormality by two–dimensional echocardiography: II Accuracy in coronary artery disease. *Circulation* 1981, 63:761-767

- Parthenakis F, Karidis K, Zuridakis E, Kanoupakis E, Chlouverakis G, Vardas P. Left ventricular diastolic filling changes during dipyridamole induced ischaemia. An echo-Doppler study. *Coronary Artery Disease*. 1997; 8:449-454
- Peart I, Seth L, Debers C, et al: Post-infarction exercise testing in patients under 25 years. *Br. Heart J* 1986; 55:67
- Phillips P, Borker JS, Jacobstein J et al: Prognostically critical coronary stenosis: Identification by radionuclide cineangiography. *Am J Cardiol* 1982; 49 : 991
- Picano E, Lattanzi F, Masini M, Distante A, L' Abbate A. Comparison of the high -dose dipyridamole echocardiography test and exercise two-dimensional echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *Am J. Cardiol* 1987, 59: 539-542
- Picano E, Lattanzi F, Masini M, Distante A. L' Abbate A. High dose dipyridamole echocardiography test in effort angina pectoris. *J Am coll Cardiol* 1986; 8: 848-854
- Picano E, Lattanzi F, Misini M, Dinstante A & L' Abbute A. High dose dipyridamole echocardiography test in effort angina pectoris . *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 848-854
- Picano E, Lattanzi F, Orlandini A, Marini C, L' Abbate A. Stress echocardiography and the human factor: The importance of being expert. *J. Am Coll Cardiol* 1991: 17: 666-69
- Picano E, Lattanzi F. Dipyridamole echocardiography. A new diagnostic window on coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83 (suppl III): 19-26.
- Picano E, Lattanzi F: Dipyridamole echocardiography. Anew diagnostic window on coronary artery disease. *Circulation* 1991, 83 (suppl. III): 19-26
- Picano E, Masini M, Lattanzi F, et al. Short – term reproducibility of exercise testing in patients with ST segment elevation and different responses to the dipyridamole test. *BR Heart J* 1988; 60: 281
- Picano E, Mathias W Jr, Pignitors A, Bigi r, previtali M. on behalf of the Echo Dobutamine International Cooperative Study Group: Safety and tolerability of

dobutamine-atropine stress echocardiography: prospective, multicentre study. Lancet 1994, 344: 1190-1192

- Picano E, Ostokic M, Sicari R, Baroni M, Cortigiani L, Pingitore Lattanzi F, Massini M, Distante A, L'abbate A on behalf of the EPIC study group: Dipyridamole stress echocardiography: state of the art 1996, Eur Heart J 1997, 18 (suppl D): D16-D23
- Picano E, Pingitore V, Conti et al: Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease, by addition of atropine to dipyridamole echocardiography. E4J 1993, 14 : 1216 – 22
- Picano E, Severi S, Michelassi C. et al: Prognostic importance of dipyridamole echocardiography test in coronary artery disease. Circ. 1989, 80: 450-457
- Picano E, Simonetti I, Masini M, Lattanzi F, Marzilli M, Distante A, et al: Transient myocardial dysfunction during pharmacological vasodilation as an index of reduced coronary reserve: a coronary hemodynamic and echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1986, 8:84-90
- Picano E. Dipyridamole-echocardiography test: historical background and physiologic basis. Eur Heart J 1989; 10: 365-376
- Picano E., Lattanzi F, Orbandini et al: Stress echocardiography and the human factor: The importance of being expert. J Am Coll Cardiol 1991 17:666-669
- Picard MH, Wilkins GT, Ray P et al: Long-term effects of acute thrombolytic therapy on ventricular size and function. Am Heart J 1993, 126: 1-10
- Pirelli S, Crivellato W, Faletra F et al: Comparison between dobutamine and dipyridamole echocardiography in detecting viable myocardium perfused by a critical stenosis (Abstr.) JACC 1993; 21: 89A
- Piscione F, Hugenholz PG, Serruys PW. Impaired left ventricular filling dynamics during percutaneous transluminal angioplasty for coronary artery disease. Am J Cardiol 1987; 59: 29-37
- Pizzetti G, Montorfano M, Belotti G, Margonato A, Chiechia CL. T-wave normalization during sub-maximal effort test as marker of viability after anterior myocardial infarction. Eur Heart J 1994; 15 (suppl): 142 Abstract 892

- Poldermans D, Fioretti PM, Forster T et al: Dobutamine stress echocardiography for assessment of perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Circulation* 1993, 87:1506-1512
- Pollock SG, Abbott RD, Boucher CA, Watson Kauls: Independent and incremental prognostic value of tests performed in hierarchical order to evaluate patients with suspected coronary artery disease. Validation of models based on these tests. *Circulation* 1992, 85:237-248
- Popio KA, Gorlin R, Bechtel D, Levine JA. Post – extrasystolic potentiation as a predictor of myocardial viability: Preoperative analysis compared with studies after coronary bypass surgery. *Am J Cardiol* 1977; 39: 944-953
- Poyatos ME, Lerman J., Estada 4, et al. Predictive value of changes in R-wave amplitude after exercise in coronary heart disease. *Am J. Cardiol* 1984; 54 : 1212
- Previtali M, Ardissino D, Barberis P, Panciroli C. Chimienti M, Salerno JA. Hyperventilation and ergonovine tests in Prinzmetal's variant angina pectoris in man. *Am J Cardiol* 1989; 63: 17-20
- Previtali M, Lanzarini L, Ferrario M et al: Dobutamine versus dipyridamole echocardiography in coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83: 11127-31
- Prisant LM, Frank MJ, Car AA et al: How can we diagnose coronary heart disease in hypertensive patients? *Hypertension* 1987; 10:147
- Rallidis I, Kokkinos P, Tousoulis D, Nihoyannopoulos P: Comparison of dopamine and treadmill exercise echocardiography in inducing ischemia in patients with coronary artery disease. *J Am Coll. Cardiol* 1997, 30:1660-1668.
- Ranhosky A, Kampthorne – Rawson T: The safety of intravenous dipyridamole thallium perfusion imaging. *Circulation* 1980: 81: 12059 – 09
- Ratib O, Plelps ME, Huang SC, Henze E, Selin CE, Shelbert HR. Positron tomography with deoxyglucose for estimating local myocardial glucose metabolism. *J Nucl Med* 1982; 23:577-586

- Rebuto LA, Wickemeyer WJ, Young JB, Del Ventura LA, Reid JW, Glaser DH, et al: Left ventricular diastolic performance at rest and during exercise in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1981, 63: 1228-1237
- Rizneke RD, Ascoop CA, Talmon JL. Clinical significance of unsleeping ST segments in exercise electrocardiography. *Circulation* 1980; 61:671
- Rokey R, Kup LC, Zoghbi WA, Limacher MC, Quinones MA: Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography: comparison with cineangiography. *Circulation*: 1985, 71: 543-550
- Romeo F, Rosano G, Martuscell: E, Lombardo L, Valente A. Long-term follow-up of patients initially diagnosed with syndrome x. *Am I Cardiol* 1993; 71: 669-673
- Rosenfeld MG, Mermod JS, Amava SG, Swanson LW, Sawcheuko PE, Rivier J, Valve WW, Ewans RM. Production of a novel neuro-peptide encoded by the calcitonin gene via tissue specific RNA processing *Nature* 1983: 304: 249
- Ross J: Assessment of cardiac function and myocardial contractility: In J. Wills Hurst: *The heart*, 7nd ed, Mc Graw Hill Co. 1990 pp 320-35
- Rozanski A, Berman D, Gray R et al: Preoperative prediction of reversible myocardial asynergy by post-exercise radio nuclide ventriculography. *N. Engl J. Med.* 1982; 307: 212-216
- Rubio R, Berne RM. Regulation of coronary blood flow. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 18; 105-122, 1975
- Rude FE, Izquierdo C, Buja LM, Willesrson JT. Effects of inotropic and chronotropic stimuli on acute myocardial ischemic injury. Studies with dobutamine in the anesthetized dog. *Circulation*, 1982; 1321-8
- Ruffolo R.R Review : The pharmacology of dobutamine. *Am J Med Sci* 1987, 294: 244-248
- Ryan T, Vasey CG, Presti CG, O'Donnell JAS. Feigenbaum H, Armstrong WF: Exercise echocardiography detection of coronary artery disease in patients

with normal left ventricular wall motion at rest. J Am Coll Cardiol 1988, 11:993-999

- Rzedzian RR, Pykett IL: Instant images of the human using a new whole body MR imaging system, Am J Roentgen of 1987, 149, 245
- Sabbah HN and Stein PD: Effect of acute regional ischemia on pressure in the subepicardium and subendocardium. Am I phsid, 1982; 242:240
- Sabbath HV, Khaja F, Brymer JF, McFarland T, Albert D, Snyder J. et al: Noninvasive evaluation of left ventricular performance based on peak aortic blood acceleration measured with a continuous wave Doppler velocity meter. Circulation 1986; 74:323-329
- Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M et al: An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. N.Engl J Med 1992, 32:1825-1831
- Sabri MN, Di Sciascio J., Cowley MJ. et al: Coronary collated recruitment: Functional significance and relation to rate of vessel closure. Am 4 earth J. 1991, 121: 876
- Salustri A, Garyfallidis P, Elhendy, et al: T-wave normalization during dobutamine echocardiography for diagnosis of viable myocardium Am I Cardiol 1995; 75: 505-507
- Sarnoff SJ, Braunwald E, Welch GH Jr. Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension time index. Am J. physiol 192: 148-156, 1958
- Sawada SG, Segar DS, Ryan T et al: Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. Circulation 1992, 82:1605-1614
- Schiller NB, Shan PH, Crawford M, De Maria A, Deveraux R, Feigenbaum H, et al: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. J Am Soc. Echocardiogr. 1989, 2: 358-367
- Shen Y, Knight DR, Canfield DR et al: Progressive change in collateral blood flow after coronary occlusion in conscious dogs. Am. J. Physiol, 1989, 256: H 478

- Sheps DS, Adams KF, Hindliter A et al: Endorphins are related to pain perception in coronary artery disease. *Am J cardiol* 1987; 59: 523-7
- Sniderman AD, Marpole D, Falen EI et al. Regional contraction patten in the normal and ischemia left ventricle in man *Am J Cardiol* 1973, 31, 484
- Specchia G., Servio, Falcone C et al. Mental arithmetic stress testing in patients with coronary artery disease. *Am Heart j* 1984; 108:56
- Spirito P, Maron BJ, Bonow RO: Noninvasine assessment of left ventricular diastolic function comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques. *J Am Coll Cardiol* 1986, 7: 518-526
- Steingart RM, Meller J, Barovick J, Patterson R, Herman MV, Teichholz LE. Pulsed Doppler echocardiographic measurement of beat –to –beat changes in stroke volume in dogs. *Circulation* 1980; 62:542-548
- Stratmann HG, Kennedy HL. Evaluation of coronary artery disease in the patients unable to exercise: alternatives to exercise stress testing. *Am Heart J.* 1989, 117:1344-1365
- Suga H, Futaki S, Tanaka N. et al: Paired pulse pacing increases cardiac O2 consumption for activation without changing efficiency of contractile machinery in canine left ventricle *Heart Vessels* 1988; 4: 79-87
- Suga H. Hisano R, Goto Y, Yamada O, Igarashi Y. Effect of positive inotropic agents on the relation between oxygen consumption and systolic pressure volume area in canine left ventricular. *Circ. Res* 1983; 53:306-18
- Sugishita, Koseki S, Matsuda M et al: Dissociation between regional myocardial dysfunction and ECG changes during myocardial ischemia in patients with angina pectoris. *Am Heart J* 1983; 106:1-8
- Takazo T et al: The Veterans Administration Cooperative study of stable angina: current status. *Circulation* 1982, 65: (suppl II):11-60" "VA study"
- Takeisi Y, Chiba J, Abes, Ikeda K, Tomoire H: Adenosine – echocardiography for the detection of coronary artery disease. *J Cardiol* 1994, 24: 1-7



- Tapol EJ, Nissen SE: Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995, 92:2333-2342
- Taternoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y. A novel brain peptide with structural similarities to peptide y and pancreatic polypeptide. *Nature* 1982; 296: 659-60
- Tavazzi L, Prevalenti M, Selerno JA, Chimienti H, Ray M, Medici A, et al: dipyridamole test in angina pectoris: diagnosis value and pathophysiological implications. *Cardiology* 1982; 69:34-41.
- Tawa CB, Baker WB, Kleiman NS, Traukhtenbroit A, Desir R, Zoghbi Wa: Comparison of adenosine echocardiography, with and without isometric hand grip, to exercise echocardiography in the detection of ischemia in patients with coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiography* 1996, 9: 33-43
- Teague SH, Mark DB, Radford M, Robertson J, Albert D, Porter JA, et al: Doppler velocity profiler reveal ischemic exercise responses. *Circulation* 1984; 70 (suppl):II-185
- Tennant T, Wiggers CJ. Effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol.* 1935; 112: 351-361
- Tillich J, Brunken R, Marshall, et al: Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N. Engl J Med.* 1986; 314: 884-888
- Tilton GD, Bush LR, Apprill PG, Buja LM, Willerson JT. Effect of diltiazem Propranolol on left ventricular segmental relaxation during temporary coronary arterial occlusion and one month reperfusion in conscious dogs. *Circulation*, 1985; 71:165-175
- Tomimoto S, Takenchi M & Fukuraki H. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic filling in coronary artery disease by Doppler dipyridamole stress testing *Jpn Heart J* 1989, 30:765-778

- Upton HT, Rerych SK, Newman GE, Port S, Cabb FR, Jones RH. Detecting abnormalities in left ventricular function during exercise before angina and ST-depression. *Circulation* 1980; 62:341-349
- Van Beek GJ, Bruggeling W., Remme WJ. ST – Segment elevation in head during exercise electrocardiography specific for a proximal lesion in the left anterior descending coronary artery, *Eur Heart J* 1988; 9 Suppl. I
- Van Hoeven KH, Factor SM. The diabetic heart: Clinical, experimental and pathological features. *Acta Cardiol* 1991; 46:329-39
- Vano verschelde J-L, Wijns W, Essamri B et al: Do catecholamines cause oxygen – wasting in the normal human left ventricle? (abstract) *Circulation* 1992; 86: 1-247
- Vasu MA, O' Keefe DD, Kapellakis GZ et al: Myocardial oxygen consumption: effects of epinephrine, isoproterenol, dopamine, norepinephrine and dobutamine. *Am J Physiol* 1978; 235: H237 – 41
- Vatner SF, Franklin D, Van Citters RL, Braundwld E. Effects of carotid sinus nerve stimulation on the coronary circulation of the conscious dog. *Circ Res* 27; 11-19, 1970
- Verbeuren TJ, Jordaens FH, Zonnekeyn LL, Van Hove CE, Coene MC, Herman AG. Effect of hypercholesterolemia on vascular reactivity in the rabbit. *Circ. Res* 1986; 58: 552-564
- Wackers FJT, Gibbons RJ, Verani MS et al: Serial quantitative planar technetium 99m isonitrite imaging in acute myocardial infarction: efficacy for noninvasive assessment of thrombolytic therapy. *J. Am Coll Cardiol* 1989; 14:861-873
- Walker PR, James MA, Wild RPH, et al. Dipyridamole combined with exercise for thallium – 201 myocardial imaging, *Br Heart J* 1986; 55 : 321
- Wang FP, Amanullah AM, Kiat H, Friedman JD, Berman DS. : Diagnostic efficacy of stress technetium 99m-labeled sestamibi myocardial perfusion single photon emission tomography in detection of coronary artery disease among patients over age 80 *J. NUC. Cardiol* 1995, 2: 380-388

- Weiner DA, MC Cabe C, Hueter DC et al: The predictive value of angina chest pain as an indicator of coronary disease during exercise testing. *Am heart J* 1978; 96:458
- Weiner DA, Schick EC, Hood WB, et al: ST segment elevation during recovery from exercise. A new manifestation of Prinzmetal's various angina. *Chest* 1978; 74:133
- Weyman AE (ed.), : Principles and Practice of Echocardiography. Edn 2. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993
- White CW, Wright CB, Doty DB et al: Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic significance of a coronary stenosis? *N. Engl J Med* 1984; 310: 819-24
- Wicker P, Tazazi RG. Coronary blood flow in left ventricular hypertrophy: A review of experimental data. *Eur heart J* 3 (suppl. A) 111-118, 1982
- Wijns W, Serruys PW, Slagc CJ et al: Effect of coronary occlusion during percutaneous transluminal angioplasty in humans on left ventricular chamber stiffness nad regional diastolic pressure –radins relations. *J. Am Coll Cardiol* 1986; 7:455-463
- Wijns W., Serruys PW, Slager Cj – Effects of coronary occlusion during percutaneous transluminal angioplasty in humans on left ventricular chamber stiffness and regional diastolic pressure – radius relations. *J Am Call Cardial* 1986; 7: 455-63
- Wilkins GT, Southern JF, Choong CY et al: Correlation between echocardiographic endocardial surface mapping of abnormal wall motion and pathologic infarct size in autopsied hearts. *Circulation* 1988, 77:978-987
- Williams MA, Esterbrooks DJ, Vair CK, et al: Clinical significance of exercise-induced bundle branch block. *Am J Cardiol* 1988; 61:346
- Williams MJ, Obadashian J, Laues MS, Thomas JD and Marwick TH: Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction *JACC* 1996, 27(1): 132-139

- Winterscheid LC. Collateral circulation of the heart. N.Y. Academy of Science 93-167 1986.
- Wohlgelernter D, Cleman M, Highman HA, Fetterman RC, Duncan JS, Zaret BL, et al: Regional myocardial dysfunction during coronary angioplasty evaluation by two-dimensional echocardiography and 12 – lead electrocardiography. J Am Coll Cardiol 1986q 7:1245-1254
- Wohlgeleruter D. Cleman M, Highman HA et al: Regional myocardial dysfunction during coronary angioplasty: evaluation by two–dimensional echocardiography and 12 – lead electrocardiography. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 1245-54
- Wyatt HL, Forrester JS, Tyberg JV et al: Effect of graded reductions in regional coronary perfusion on regional and total cardiac Function am J cardiol 19875; 36:185-92
- Xhonneux R. Schaper W. The PO<sub>2</sub> in the coronary Sinus: Prog. Resp. res. 3.89-93, 1969
- Yamagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomolee Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yarak Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988: 332; 411-15
- Yatteau RF, Peter RH, Behar VS, Bartel AG, Rosati RA, Kong Y. Ischemic cardiomyopathy: The myopathy of coronary artery disease. Natural history and results of medical versus surgical treatment. Am J Cardiol 1974; 34: 520-525
- Yock PG, Fitzgerald PJ, Linker DT et al: Intravascular ultrasound guidance for catheter-based coronary interventions. J Am Coll Cardiol, 1991, 17:39B-45B
- Young MA, Vatner SF. Regulation of large coronary artery. Circ Res 1986; 59: 579-96
- Zachariah ZP, Hsuing MC, Nanda NC, Kan MN, Gatewood Jr RP. Color Doppler assessment of mitral regurgitation induced by supine exercise in ischemic heart disease. Am J Cardiol 1987; 59:1266-70

- Zhao M, Zhang H, Robinson TF, Factor SM, Sonnenblick EH, Eng C. Profound structural alterations of the extracellular collagen matrix in postischemic dysfunction («stunned») by viable myocardium. J Am Coll Cardiol 1987; 10: 322-34
- Βασιλόπουλος Μ, Λεκάκης Ι., Τεράλη Σ. και συν. Ταυτόχρονος σπινθηρογραφική εκτίμηση της αιμάτωσης και της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας επί στεφανιαίων ασθενών κατόπιν χορηγήσεως διπυριδαμόλης. 10ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο. Αθήνα 7-11 Σεπτέμβριος 1988
- Κάκουρος Σ. Καρύδης Κ, Σάββαρη Ε., Πανουτσόπουλος Γ., Χριστακοπούλου Ι., Γαλετόπουλος Ν. Συσχέτιση της ηχοκαρδιογραφικής και σπινθηρογραφικής απεικόνισης του μυοκαρδίου με θάλλιο-201 σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Ιατρικά χρονικά 14(9): 644-648, 1991
- Κάκουρος Σ., Καρύδης Κ. Συνήθεις αιτίες παθολογικού σπινθηρογραφήματος του μυοκαρδίου με Θάλλιο -201 (TL-201) σε ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία. Ιατρικά χρονικά 12 (12): 1067-1071, 1989
- Κουρούκλης Κ. Στεφανιαία κυκλοφορία. Καρδιολογικά θέματα, Αθήνα 1988.
- Οικονόμου Δ, Μουζουράκη Ι, Γεωργάτος Δ, Μαντζουράτος Δ, Παπάζογλου Ν.: Το ηλεκτροκαρδιογράφημα συνεχούς παρακολούθησης ατόμων μετά μη ειδικής φύσεως διαταραχών επαναπόλωσης. Ελλ. Καρδιολογική Επιθ. 1984, 25: 21-26

