

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Π.Ε.Βάρδας, MD, PhD (London), FESC, FACC

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Ν. ΣΗΜΑΝΤΗΡΑΚΗΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**"Μελέτη του ρόλου της κολποκοιλιακής καθυστέρησης
στο αποτέλεσμα της μόνιμης διπλοεστιακής
βηματοδότησης "**

ΗΡΑΚΛΕΙΟ, 2000

Αφιερώνεται

Στην *Νάντια*, την *Πένυ*, την *Ολίνα*, την *Ναταλία* και την *Ισμήνη* για την συνεχή συνειδητή ή όχι συμπαράστασή τους στην ερευνητική μου προσπάθεια.

Στον *Καθηγητή κ. Π. Βάρδα* για την συμβολή του στην επιστημονική μου κατάρτιση και κυρίως στην διαμόρφωση της αντίληψής μου για την επιστήμη και την έρευνα.

Ευχαριστίες

Η παρουσιαζόμενη διδακτορική διατριβή σχεδιάστηκε και ολοκληρώθηκε στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Κρήτης.

Μολονότι ο σχεδιασμός και το μεγαλύτερο μέρος της παρουσιαζόμενης εργασίας υπήρξε προσωπικό μου έργο, θεωρώ χρέος μου να επισημάνω ότι στην ολοκλήρωση της μελέτης υπήρξε αμέριστη συμπαράσταση και συμμετοχή εκ μέρους πολλών μελών της κλινικής μας, τους οποίους θερμά ευχαριστώ.

Ιδιαίτέρως επιθυμώ να ευχαριστήσω τον Διευθυντή της Κλινικής, Καθηγητή κ. Π. Ε. Βάρδα, όχι μόνο για την αμέριστη συμπαράστασή του στην παρούσα μελέτη, αλλά και διότι έχει συμβάλλει αποφασιστικά στη διαμόρφωση ενός ακαδημαϊκού και ερευνητικού περιβάλλοντος, όπου διαμορφώθηκε και αναπτύχθηκε αντίστοιχα και η δική μου ακαδημαϊκή παρουσία.

Τους αγαπητούς μου συναδέλφους κ.κ. Στ. Χρυσοστομάκη, Φρ. Παρθενάκη, Ε. Μανιό, Γ. Κοχιαδάκη, Ε. Σκαλίδη, Ε. Κανουπάκη, Ν. Ηγουμενίδη, Μ. Μαρκέτου, Κ. Βαρδάκη και τον βιοστατιστικό Γρ. Χλουβεράκη, ευχαριστώ επίσης θερμά γιατί υπήρξαν πάντοτε πρόθυμοι και ευχάριστοι στην συνεργασία μας.

Ακόμη ευχαριστώ το νοσηλευτικό προσωπικό της κλινικής μας για την αμέριστη συμπαράσταση του στο έργο μου, καθώς επίσης και την κ. Βάσω Αθανασάκη για την πολύτιμη γραμματειακή της υποστήριξη.

Τέλος, επιθυμώ να ευχαριστήσω όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή, καθώς υπήρξαν πάντοτε πρόθυμοι και ευγενικοί στη συνεργασία μας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
ΠΡΩΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ	2
Εισαγωγή και αντικείμενα της μελέτης	
ΔΕΥΤΕΡΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ	
Κολποκοιλιακή καθυστέρηση	5
• Ορισμός	5
• Η κολποκοιλιακή καθυστέρηση κατά την κόπωση	7
• Η Βέλτιστη κολποκοιλιακή καθυστέρηση σε διάφορες καρδιακές νόσους και τύπους βηματοδότησης	10
ΤΡΙΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ	
Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας - Μέθοδοι ανάλυσης	17
ΤΕΤΑΡΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ	
Καρδιοπνευμονική δοκιμασία κοπώσεως - Ο ρόλος της στην αξιολόγηση ασθενών με μόνιμο βηματοδότη.	26
ΠΕΜΠΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ	
Η επίδραση των μεταβολών της κολποκοιλιακής καθυστέρησης στους δείκτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας ασθενών με μόνιμο τεχνητό βηματοδότη, με ή χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια.	36
ΕΚΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ	
AAIR ή DDDR Βηματοδότηση σε ασθενείς με φλεβοκομβική χρονотροπική ανεπάρκεια; Μελέτη με την χρήση της	

καρδιοπνευμονικής δοκιμασίας κόπωσης και του
υπερηχογραφήματος. **46**

ΕΒΔΟΜΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Ο ρόλος της DDD βηματοδότησης στις εργοσπιρομετρικές
παραμέτρους και την νευροορμονική δραστηριότητα ασθενών με
υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια. **66**

ΟΓΔΟΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Η επίδραση της DDD βηματοδότησης στους δείκτες της
μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας στη διάσταση του
χρόνου σε ασθενείς με υπερτροφική αποφρακτική
καρδιομυοπάθεια. **77**

ΕΝΑΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Περίληψη και γενικά συμπεράσματα **93**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ **103**

ΠΡΩΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μόνιμη καρδιακή βηματοδότηση χρησιμοποιείται τα τελευταία 40 χρόνια στην θεραπεία των βραδυαρρυθμιών ενώ πρόσφατα αποδείχθηκε χρήσιμη στην αντιμετώπιση νόσων, όπως η υπερτροφική αποφρακτική και η διατακτική καρδιομυοπάθεια. Οι μόνιμοι βηματοδότες στην αρχική τους μορφή απάλλαξαν τους ασθενείς από τις κρίσεις Adams-Stokes, ενώ παράλληλα αύξησαν το προσδόκιμο επιβίωσης. Όπως ήταν αναμενόμενο όμως, οι συσκευές αυτές δημιουργούσαν αρκετά προβλήματα μιας και η τεχνητή ηλεκτρική διέγερση της καρδιάς που εξασφάλιζαν απήχε πολύ από εκείνη που εξασφαλίζει το φυσιολογικό ερεθισματοαγωγό σύστημα.

Παράλληλα όμως με την εξέλιξη της τεχνολογίας, αλλά και την βαθύτερη κατανόηση της φυσιολογίας της καρδιακής λειτουργίας, τα βηματοδοτικά συστήματα εξελίχθηκαν σημαντικά, με συνέπεια την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Έτσι, από τους μονοεστιακούς βηματοδότες περάσαμε στους διπλοεστιακούς και αργότερα στους βηματοδότες μεταβαλλόμενης συχνότητας. Σήμερα το λειτουργικό σύστημα των συσκευών αυτών περιλαμβάνει ένα μεγάλο αριθμό προγραμματιζόμενων παραμέτρων και αλγορίθμων με κύριο στόχο την διασφάλιση ενός ικανοποιητικού ηλεκτρικού και αιμοδυναμικού αποτελέσματος.

Μια από τις βασικότερες παραμέτρους προγραμματισμού είναι η κολποκοιλιακή καθυστέρηση (κ/κ) της οποίας ο ρόλος στο αποτέλεσμα της διπλοεστιακής βηματοδότησης αποτελεί το αντικείμενο της παρούσας διατριβής.

Πιο συγκεκριμένα, στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε ο ρόλος της κ/κ στο αιμοδυναμικό αποτέλεσμα ηρεμίας με την χρήση του υπερηχογραφήματος Doppler, ενώ η σημασία της κατά την άσκηση εκτιμήθηκε με την καρδιοπνευμονική δοκιμασία κοπώσεως. Τέλος, χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) για την ανίχνευση μεταβολών στη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά την βηματοδότηση με την βέλτιση κ/κ ασθενών με διατακτικού τύπου καρδιομυοπάθεια, καθώς και ασθενών με υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια.

ΔΕΥΤΕΡΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΚΟΛΠΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ.

2.1 Γενικά

2.1.1 Ορισμός

Η κολποκοιλιακή καθυστέρηση είναι το χρονικό διάστημα ανάμεσα σε μία κολπική ηλεκτρική διέγερση αυτόχθονα ή βηματοδοτική και στο ακόλουθο κοιλιακό βηματοδοτικό ερέθισμα (Σχήμα 1).

Στους σύγχρονους βηματοδότες το διάστημα αυτό μπορεί να πάρει διάφορες τιμές που κυμαίνονται από 20 έως 300 ms. Στην ουσία οι διαφορετικές τιμές τοποθετούν χρονικά την κολπική συστολή σε διαφορετική απόσταση από την κοιλιακή. Η βέλτιστη τιμή είναι εκείνη που παρέχει στην κολπική συστολή τον χρόνο που απαιτείται ώστε η συμβολή της στον όγκο παλμού να είναι η μεγαλύτερη δυνατή κατά την ηρεμία και κατά την κόπωση. Ακόμη πρέπει να επιτρέπει την διατήρηση της κολποκοιλιακής αλληλουχίας σε υψηλές καρδιακές συχνότητες και επί πλέον, όταν αυτό είναι δυνατόν, την διατήρηση της φυσιολογικής κοιλιακής διέγερσης.

Από πολλά χρόνια πριν, από την μελέτη του Karlof (1975) για την ουσιαστική σημασία του κολποκοιλιακού συγχρονισμού στο αιμοδυναμικό αποτέλεσμα και την μελέτη του Kruse (1982) για την μακροχρόνια διατήρηση του αποτελέσματος έχει διευκρινισθεί ο σημαντικός ρόλος της διατήρησης της κολποκοιλιακής αλληλουχίας.

Η κολπική συστολή όταν συμβαίνει την κατάλληλη χρονική στιγμή αυξάνει την απόδοση της αριστεράς κοιλίας, μειώνει την μέση κολπική πίεση, συμβάλλει στην σύγκλιση των κολποκοιλιακών βαλβίδων και επί πλέον

διευκολύνει την φλεβική επιστροφή και αυξάνει το προφορτίο των κοιλιών. Αντίθετα, η ακατάλληλα χρονισμένη κολπική συστολή μπορεί να προκαλεί ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος, ελάττωση της διαστολικής πλήρωσης και τελικά μείωση της καρδιακής παροχής. Έτσι ο προγραμματισμός μεγάλων κ/κ μπορεί να προκαλεί πρόιμη σύγκλιση της μιτροειδούς, περιορίζοντας την διαστολική περίοδο πλήρωσης και οδηγώντας σε ανεπάρκεια της βαλβίδος. Αντίθετα, πολύ μικρές κ/κ (<75 ms) δεν παρέχουν επαρκή χρόνο για την κένωση των κόλπων πριν από την συστολή των κοιλιών.

Η βέλτιστη κ/κ κατά την οποία η κολπική συστολή συμβαίνει κατά την όψιμη διαστολική περίοδο και συμβάλει περισσότερο στην πλήρωση της αριστεράς κοιλίας εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η καρδιακή συχνότητα, η λειτουργία της αριστεράς κοιλίας, το μέγεθος του αριστερού κόλπου, καθώς επίσης ο χρόνος διακολπικής και ενδοκοιλιακής αγωγής.

Όταν η κολπική διέγερση προέρχεται από το βηματοδοτικό ηλεκτρόδιο, η αγωγή του ερεθίσματος από το δεξιό ωτίο προς τον αριστερό κόλπο γίνεται στην διάρκεια της προγραμματισμένης κ/κ, η οποία αρχίζει με το βηματοδοτικό κολπικό ερέθισμα. Έτσι, η εκπόλωση του αριστερού κόλπου συμβαίνει όψιμα στο κ/κ διάστημα και σχετικά κοντά στο κοιλιακό βηματοδοτικό ερέθισμα. Στην περίπτωση που συμβαίνει αίσθηση της φλεβοκομβικής δραστηριότητας από το βηματοδοτικό σύστημα, το ερέθισμα ξεκινάει από τον φλεβόκομβο και άγεται προς τον αριστερό κόλπο, ενώ παράλληλα γίνεται αντιληπτό και από το ηλεκτρόδιο στο δεξιό ωτίο. Η προγραμματισμένη κ/κ στην περίπτωση αυτή ξεκινάει με την αίσθηση του ερεθίσματος στο δεξιό ωτίο. Ο σχετικά μικρός χρόνος που απαιτείται για την ολοκλήρωση της αγωγής στον αριστερό κόλπο

από την στιγμή της αίσθησης στον δεξιό, τοποθετεί την εκπόλωση του αριστερού κόλπου σχετικά πρώιμα μέσα στο κ/κ διάστημα και μακριά από το κοιλιακό βηματοδοτικό ερέθισμα. Έτσι για την αποφυγή μεταβολών στον χρονισμό της συστολής του αριστερού κόλπου, που θα είχαν σαν συνέπεια την ελάττωση του όγκου παλμού η κ/κ θα πρέπει να προγραμματίζεται μικρότερη στην περίπτωση που γίνεται αίσθηση αντί για βηματοδότηση του κόλπου. Μια διαφορά γύρω στα 30-50 ms θεωρείται ιδανική αν και αυτή μπορεί να επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η ακριβής θέση του ηλεκτροδίου, το είδος του ηλεκτροκαθετήρα και των κυκλωμάτων του βηματοδότη, το μέγεθος του ερεθίσματος και η συχνότητα, η μορφολογία του κύματος P, το επίπεδο των ηλεκτρολυτών, φάρμακα και τέλος διάφορες μυοκαρδιακές νόσοι.

2.2 Η κ/κ στη διάρκεια της κόπωσης

Φυσιολογικά το PR διάστημα ελαττώνεται προοδευτικά κατά την κόπωση, καθώς η καρδιακή συχνότητα αυξάνεται. Η ελάττωση αυτή οφείλεται στην αύξηση της ταχύτητας αγωγής του κολποκοιλιακού κόμβου εξαιτίας της αύξησης της συμπαθητικής και της ελάττωσης της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας. Ο Daubert και συν. (1986) βρήκε ότι σε φυσιολογικά άτομα το PR διάστημα ελαττώνεται γραμμικά με την αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Περιέγραψε μάλιστα μια ελάττωση κατά 27 ± 11 ms για μέση αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά 79 ± 22 πκλ. Επί πλέον, παρατήρησε ότι η μεταβολή του PR διαστήματος εμφάνιζε μεγάλη διακύμανση από άτομο σε άτομο. Αν και τα νεότερα άτομα έδειχναν μια μικρότερη διακύμανση δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη μεταβολή του PR και στην ηλικία ή

στην αρχική τιμή του διαστήματος αυτού. Κατά την περίοδο της αποκατάστασης παρατηρήθηκε μια μεγάλη αύξηση του PR το πρώτο λεπτό και σταδιακή επάνοδός του προς την αρχική τιμή μέσα σε 15 περίπου λεπτά. Η μεταβολή του PR διαστήματος κατά την κόπωση έχει εξετασθεί και σε άλλες μελέτες. Έχει βρεθεί μάλιστα ότι για καρδιακές συχνότητες μέχρι 140 πκλ το PR βραχύνεται κατά 4-5 ms για κάθε αύξηση της συχνότητας κατά 10 πκλ. Βέβαια σπανίως το PR διάστημα λαμβάνει τιμές κάτω των 100 ms. Ο Barbieri (1990) σε μία μελέτη του σε 20 φυσιολογικά άτομα βρήκε ότι η καμπύλη διακύμανσης του PR διαστήματος σε συνάρτηση με την καρδιακή συχνότητα είναι γραμμική για συχνότητες από 95 έως 130 πκλ. Για μεγαλύτερο εύρος συχνοτήτων (50 - 155 πκλ) ωστόσο, η καμπύλη είναι σιγμοειδής. Πρέπει, βέβαια, εδώ να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν δεδομένα για τον τρόπο βράχυνσης του PR διαστήματος σε διάφορες κατηγορίες ατόμων, όπως σε υπερήλικες, ασθενείς με διαφορετικές καρδιακές νόσους ή ακόμα σε άτομα που λαμβάνουν φάρμακα.

Οι περισσότεροι από τους σύγχρονους διπλοεστιακούς βηματοδότες περιλαμβάνουν προγραμματιζόμενους αλγόριθμους για την βράχυνση της κ/κ κατά την αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Ωστόσο, δεν έχει ακόμη ξεκαθαριστεί εάν η μεταβολή αυτή της κ/κ οδηγεί σε βελτίωση της καρδιακής απόδοσης κατά την κόπωση. Οι περισσότερες μελέτες, όχι όμως όλες, συμφωνούν ότι η αυξομείωση της τιμής της κ/κ με τις μεταβολές της καρδιακής συχνότητας είναι κλινικά χρήσιμη. Η ασυμφωνία των μελετών οφείλεται στο γεγονός ότι αρχικά χρησιμοποιήθηκαν σταθερές τιμές κολποκοιλιακής καθυστέρησης στις διαφορετικές συχνότητες. Αντίθετα στις μελέτες που

χρησιμοποιήθηκε αυτόματα ρυθμιζόμενη κ/κ σύμφωνα με την καρδιακή συχνότητα βρέθηκε ότι οι ασθενείς εμφάνιζαν βελτίωση της λειτουργικής τους ικανότητας. Ακόμη στις διάφορες μελέτες η επιλογή της κ/κ έγινε αυθαίρετα, μιας και δεν υπάρχει μια κοινά αποδεκτή μέθοδος για την επιλογή της βέλτιστης κ/κ. Επί πλέον στις διάφορες μελέτες το όφελος από την μεταβολή της κ/κ εκτιμήθηκε με διαφορετική μέθοδο που δεν ήταν πάντοτε συγκρίσιμη με τις προηγούμενες.

Τέλος, σε ορισμένες μελέτες η κόπωση ήταν μεγίστη, ενώ σε άλλες υπομεγίστη. Έτσι ο Sheppard (1993) έδειξε ότι σε ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό και φυσιολογική λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας το όφελος από την συχνομεταβαλλόμενη κ/κ γίνεται εμφανές κατά το μέγιστο της άσκησης. Ο Luceri (1990) ωστόσο, σε μια ομάδα 631 ασθενών στους οποίους συμπεριλαμβάνονται και ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια βρήκε ότι η σμίκρυνση του PR διαστήματος παρατηρείτο κυρίως κατά τα πρώιμα στάδια της κόπωσης. Επιπρόσθετα πρέπει να σημειωθεί ότι η σχετική συμβολή της κολπικής συστολής στην πλήρωση της αριστεράς κοιλίας είναι πιο σημαντική κατά την ηρεμία, παρά κατά την κόπωση, όταν η ταχύτητα της διαμιτροειδικής ροής είναι αυξημένη.

Έτσι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι σύμφωνα μεταξύ τους προέρχονται, ωστόσο, από διαφορετικές ομάδες ασθενών και διαφορετικές μεθοδολογίες όχι πάντοτε συγκρίσιμες μεταξύ τους. Τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών συμφωνούν ότι το αιμοδυναμικό όφελος με την χρήση συχνομεταβαλλόμενης κ/κ είναι σημαντικό τουλάχιστον στους ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας. Στην κλινική πράξη, βέβαια, το

αιμοδυναμικό όφελος από την συχνομεταβαλλόμενη κ/κ μπορεί να προκύψει όχι μόνον από τη βελτίωση του κολποκοιλιακού συγχρονισμού, αλλά επίσης από την επίτευξη υψηλότερων καρδιακών συχνοτήτων λόγω σμίκρυνσης της ολικής κολπικής ανερέθιστης περιόδου. Αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές στους ασθενείς εκείνους που απαιτείται ο προγραμματισμός μεγάλων κολπικών ανερεθίστων περιόδων για την αποφυγή βηματοδοτικής ταχυκαρδίας από παλίνδρομη κολποκοιλιακή αγωγή.

2.3 Η βέλτιστη κ/κ σε διάφορες καρδιακές νόσους και τύπους βηματοδότησης

2.3.1 DDD βηματοδότηση με φυσιολογική διέγερση των κοιλιών

Η ηλεκτρική διέγερση της καρδιάς από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας οδηγεί σε διαταραχές της συστολικής και της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, σε ελάττωση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών, σε διαταραχές της κοιλιακής αιμάτωσης και νεύρωσης, σε ανακατανομή της μάζας του κοιλιακού μυοκαρδίου, ενώ μακροχρόνια προκαλεί ιστολογικές διαταραχές. Για τους λόγους αυτούς σε ασθενείς που έχουν βηματοδοτηθεί για σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου και εμφανίζουν φυσιολογική αγωγή στον κολποκοιλιακό κόμβο, η βηματοδοτική κοιλιακή διέγερση είναι επιθυμητό να αποφεύγεται. Αυτό μπορεί να γίνει με τον προγραμματισμό μιας μεγάλης κολποκοιλιακής καθυστέρησης. Ο προγραμματισμός αυτός βέβαια μπορεί να οδηγήσει σε περιορισμό της μέγιστης βηματοδοτικής συχνότητας καθώς επίσης στην εμφάνιση βηματοδοτικής ταχυκαρδίας.

Ο κατάλληλος προγραμματισμός της κολποκοιλιακής καθυστέρησης μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στο αιμοδυναμικό αποτέλεσμα σε ασθενείς με παθήσεις που αφορούν το κολπικό ή το κοιλιακό μυοκάρδιο.

2.3.2 Διαταραχές της διακολπικής αγωγής

Είναι γνωστό ότι 12% των ασθενών με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό και 35% εκείνων με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου εμφανίζουν παράταση του χρόνου διακολπικής αγωγής που μπορεί να ξεπερνάει τα 170 ms. Στις περιπτώσεις αυτές η συστολή του αριστερού κόλπου συμβαίνει καθυστερημένα και πολλές φορές ταυτόχρονα με τη συστολή της αριστεράς κοιλίας. Στους ασθενείς αυτούς ο προγραμματισμός μιας μεγάλης κολποκοιλιακής καθυστέρησης που ξεπερνάει καμιά φορά τα 250 ms, μπορεί να αποκαταστήσει τον φυσιολογικό κολποκοιλιακό συγχρονισμό και να βελτιώσει την καρδιακή παροχή ελαττώνοντας ταυτόχρονα τις αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις της αριστεράς κοιλίας.

2.3.3 Διαταραχές της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας

Μελέτες της τελευταίας, κυρίως, δεκαετίας έχουν δείξει ότι η καρδιακή βηματοδότηση μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην θεραπεία ασθενών με διατακτική και υπερτροφική καρδιομυοπάθεια, οι οποίοι δεν παρουσιάζουν κλασσική ένδειξη για εμφύτευση μόνιμου τεχνητού βηματοδότη.

2.3.4 Διατακτική καρδιομυοπάθεια

Το 1990 η Hochleitner και συν έδειξαν για πρώτη φορά ότι η DDD βηματοδότηση με βραχεία κολποκοιλιακή καθυστέρηση (100 ms) βελτιώνει την λειτουργία της αριστεράς κοιλίας ασθενών με διατακτική καρδιομυοπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια ανθεκτική στην φαρμακευτική αγωγή. Το αιμοδυναμικό και κλινικό όφελος μάλιστα παρέμενε μακροχρόνια. Μεταγενέστερες μελέτες (Breker et al, 1990) που χρησιμοποίησαν και πάλι βραχεία όχι όμως σταθερή (100 ms) κ/κ έδειξαν ότι η DDD βηματοδότηση οδηγούσε σε βελτίωση της διαστολικής πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας και ελάττωση ή/και εξαφάνιση της συχνά παρατηρουμένης διαστολικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας.

Οι ασθενείς με διατακτική καρδιομυοπάθεια εμφανίζουν συχνά διαταραχές της κολποκοιλιακής ή/και της ενδοκοιλιακής αγωγής με αποτέλεσμα τον αποσυγχρονισμό της λειτουργίας των κόλπων και των κοιλιών. Η DDD βηματοδότηση με κατάλληλο προγραμματισμό της κ/κ μπορεί να αποκαταστήσει μερικά τον κολποκοιλιακό συγχρονισμό και να βελτιώσει την διαστολική και την συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας (Σχ. 2). Πρόσφατα μάλιστα, η ανθεκτική στα φάρμακα διατακτική καρδιομυοπάθεια συμπεριελήφθη από το Αμερικανικό Κολλέγιο και την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία στις ενδείξεις για μόνιμη βηματοδότηση (Class IIb).

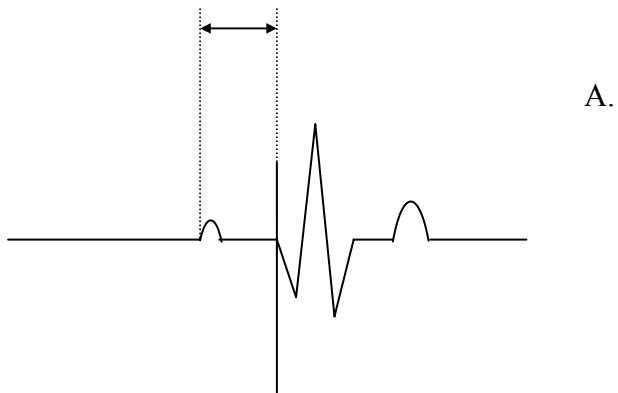
2.3.5 Υπερτροφική καρδιομυοπάθεια

Αν και είχε παρατηρηθεί από πολλά χρόνια πριν ότι σε μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών με ΥΑΚ η βηματοδότηση από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας ελάττωνε την κλίση πίεσης στον χώρο εξόδου της αριστεράς κοιλίας,

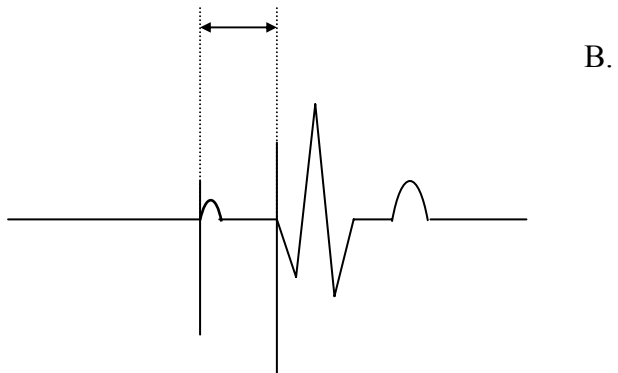
μόλις το 1988 ο McDonald και συν σε μία καλά οργανωμένη μελέτη έδειξε ότι η DDD βηματοδότηση με κατάλληλα προγραμματισμένη κ/κ μπορεί να αποτελεί χρήσιμη εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με ΥΑΚ που εξακολουθούν να παρουσιάζουν συμπτώματα παρά την λαμβανόμενη θεραπευτική αγωγή. Οι μελέτες που επακολούθησαν επιβεβαίωσαν τα αρχικά αποτελέσματα και επί πλέον σε ορισμένες απ' αυτές φάνηκε ότι το αιμοδυναμικό και το κλινικό όφελος γίνονταν περισσότερο έκδηλο με την πάροδο του χρόνου.

Μολονότι δεν είναι γνωστός με ακρίβεια ο μηχανισμός μείωσης της κλίσης πίεσης και συμπτωματικής βελτίωσης φαίνεται ότι σπουδαίο ρόλο παίζει η καθυστερημένη διέγερση της βάσης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και η ελάττωση της συσταλτικότητας της αριστεράς κοιλίας κατά την βηματοδότηση από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητο η διέγερση των κοιλιών να ξεκινάει από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας και να είναι πλήρως βηματοδοτική. Για να συμβεί αυτό, θα πρέπει να προγραμματιστεί κατάλληλα η κολποκοιλιακή καθυστέρηση του βηματοδότη. Ο προγραμματισμός αυτός μπορεί να πραγματοποιηθεί εύκολα σε ασθενείς που εμφανίζουν ένα PR διάστημα μεταξύ 120 και 180 ms. Όταν όμως το διάστημα αυτό είναι μικρότερο, τότε απαιτείται ο προγραμματισμός πολύ μικρών κ/κ (50-60 ms) για να επιτευχθεί η πλήρης βηματοδοτική διέγερση των κοιλιών. Στην περίπτωση αυτή η πλήρωση της αριστεράς κοιλίας μπορεί να μειωθεί από την αναποτελεσματική συστολή του αριστερού κόλπου και αυτό να έχει ως συνέπεια την αύξηση της κλίσης πίεσης στον χώρο εξόδου της αριστεράς κοιλίας. Στους ασθενείς αυτούς είναι απαραίτητη η παράταση του PR

διαστήματος με την χορήγηση φαρμάκων (β-αναστολείς, αναστολείς των διαύλων του Ca^{++}) ή με καταστροφή του κολποκοιλιακού κόμβου με την χορήγηση υψίσυχνης ενέργειας (ablation). Επί πλέον, για να είναι κάθε στιγμή η διέγερση των κοιλιών πλήρως βηματοδοτική είναι απαραίτητος ο ξεχωριστός προγραμματισμός της κ/κ μετά από αίσθηση και μετά από βηματοδότηση των κόλπων. Ακόμη απαραίτητη θεωρείται η συχνομεταβαλλόμενη κ/κ, ώστε η διέγερση των κοιλιών να παραμένει βηματοδοτική, ακόμη και σε υψηλές καρδιακές συχνότητες.



A.



B.

Σχήμα 1.

- A. Κολποκοιλιακή καθυστέρηση μετά από αίσθηση της κοιλιακής ηλεκτρικής δραστηριότητας.
- B. Κολποκοιλιακή καθυστέρηση μετά από κοιλιακή βηματοδότηση

ΤΡΙΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Κατά τα τελευταία έτη, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει εκδηλωθεί στο χώρο της Καρδιολογίας γύρω από τη μελέτη της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ, heart rate variability) σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις.

Ο όρος μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας αναφέρεται στη μέτρηση των μεταβολών της χρονικής διάρκειας διαδοχικών καρδιακών κύκλων σε συνθήκες φλεβοκομβικού ρυθμού.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η καρδιακή συχνότητα δεν είναι αστηρά ρυθμική ή περιοδική. Αντιθέτως, σε υγιείς ακόμη και στην ηρεμία, παρουσιάζει αξιοσημείωτη μεταβλητότητα του στιγμιαίου ρυθμού, η οποία θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα μιας σύνθετης αλληλεπίδρασης της αναπνευστικής λειτουργίας, του αυτόνομου νευρικού συστήματος και των ιδιοτήτων του φλεβοκόμβου.

Το ισοζύγιο της δράσης των δύο σκελών του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) μπορεί να εκτιμηθεί ποσοτικά με τη μέτρηση της φλεβοκομβικής συχνότητας σε κάθε δεδομένη στιγμή.

Η μέτρηση αυτή αντανακλά το ισοζύγιο της δράσης του νευρογενούς συμπαθητικού τόνου (neurogenic sympathetic tone) και του αδρενεργικού τόνου χυμικής προέλευσης (adrenergic humoral tone).

Το ενδιαφέρον των ερευνητών στη δεκαετία του 1980 στράφηκε στον ποσοτικό προσδιορισμό και στο σχετικό βαθμό συμμετοχής της δράσης των δύο

σκελών του ΑΝΣ στην καρδιά. Ο ποσοτικός αυτός προσδιορισμός κατέστη δυνατός με τη βοήθεια της συνεχούς ΗΚΓραφικής καταγραφής και της δυναμικής ηλεκτροκαρδιογραφίας (dynamic electrocardiography), μίας μεθόδου που αναπτύχθηκε χάρις στις δυνατότητες που παρείχε η αλματώδης ανάπτυξη της πληροφορικής και των ηλεκτρονικών υπολογιστών ως προς την ανάλυση και ποσοτική επεξεργασία των σημάτων που λαμβάνονται από τους διαδοχικούς καρδιακούς κύκλους.

Η μέτρηση της ΜΚΣ επιτυγχάνεται με δύο μεθόδους ανάλυσης των συνεχών μεταβολών των καρδιακών κύκλων: 1) ανάλυση στο πεδίο του χρόνου (time domain analysis) 2) ανάλυση των συχνοτήτων (frequency domain analysis)

3.1 Ανάλυση της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου (time domain analysis)

Πρόκειται για μέθοδο στατιστικής ανάλυσης των συνεχών μεταβολών των διαδοχικών φλεβοκομβικών διαστημάτων NN ($NN_{(t_i)} = t_i - t_{i-1}$) στο πεδίο του χρόνου (t_{i-1}, t_i). Για την αξιολόγηση της ΜΚΣ απαραίτητη προϋπόθεση είναι ο βασικός ρυθμός να είναι φλεβοκομβικός και με αλληλουχία της κολπικής και κοιλιακής εκπόλωσης. Αποκλείονται άρρωστοι με κολπικό πτερυγισμό ή μαρμαρυγή, υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, κλπ. Οι μετρήσεις περιλαμβάνουν μόνο τα φλεβοκομβικά διαστήματα NN , αποκλειόμενων των διαστημάτων που περιέχουν έκτακτες συστολές (υπερκοιλιακές ή κοιλιακές) ή των διαδοχικών διαστημάτων που διαφέρουν μεταξύ τους πάνω από 20% (εκσεσημασμένη αναπνευστική αρρυθμία).

Όταν οι μετρήσεις γίνονται κάτω από συνθήκες ελεγχόμενης αναπνοής (μετρονόμος), ελέγχεται ιδιαίτερα ο τόνος του παρασυμπαθητικού συστήματος και η επίδρασή του στον φλεβοκομβικό κύκλο. Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ο απαιτούμενος μικρός χρόνος συνεχούς ΗΚΓ καταγραφής, ενώ βασικό μειονέκτημα είναι ότι δεν ελέγχεται η ημερήσια διακύμανση και η κirkάδια μεταβολή του τόνου του ΑΝΣ. Η τελευταία είναι δυνατό να εκτιμηθεί με ΗΚΓ καταγραφή μεγάλης χρονικής διάρκειας (συνήθως 24 ωρών), όπου το εξεταζόμενο άτομο βρίσκεται στις συνήθεις δραστηριότητές του (εγρήγορση, ύπνος, κλπ.). Προϋπόθεση είναι η απουσία φαρμάκων που άμεσα ή έμμεσα επηρεάζουν τον τόνο του ΑΝΣ (δακτυλίτιδα, β-αποκλειστές, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, κλπ.).

Οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενοι δείκτες που προσδιορίζουν τη ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου και η προγνωστική τους σημασία αναφέρονται ως εξής:

1. *Μέσο χρονικό διάστημα NN (mean NN) (σε ms)*: Πρόκειται περί της μέσης τιμής όλων των NN διαστημάτων επί φλεβοκομβικού ρυθμού, αποκλειόμενων των εκτάκτων συστολών (συζευκτικού διαστήματος και αναπληρωματικής παύλας). Είναι ο απλούστερος δείκτης με τη μικρότερη προγνωστική αξία.

2. *SDNN (σε ms)*: Πρόκειται περί της σταθερής απόκλισης της μέσης τιμής όλων των καρδιακών κύκλων NN. Είναι ο δείκτης της ΜΚΣ με τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία σε αρρώστους μετά από OEM, όπως φάνηκε από την κλασσική πλέον μελέτη των Kleiger και συνεργατών (1991).

3. *SDANN (σε ms)*: Πρόκειται περί της σταθερής απόκλισης της μέσης τιμής των καρδιακών κύκλων NN ανά 5 min. Δηλαδή στη διάρκεια του 24ώρου, υπολογίζεται η σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής των διαστημάτων NN από

τα 288 πεντάλεπτα. Ο δείκτης αυτός βασικά προσδιορίζει το κατά πόσον διαφέρει η μέση καρδιακή συχνότητα κατά τη διάρκεια ενός εκάστου πενταλέπτου, από τη μέση καρδιακή συχνότητα ολόκληρου του 24ώρου και τις διαφορές που υφίστανται μεταξύ εγρήγορσης και ύπνου.

4. *SD (σε ms)*: Πρόκειται περί της μέσης σταθερής απόκλισης όλων των σταθερών αποκλίσεων της μέσης τιμής των καρδιακών κύκλων NN των πενταλέπτων του 24ώρου. Ο δείκτης αυτός προσδιορίζει το βαθμό των μεταβολών της καρδιακής συχνότητας ανά διαστήματα 5 min και τείνει να αγνοήσει την κιρκάδια μεταβολή αυτής.

5. *PNN 50 (σε %)*: Ο δείκτης αυτός αναφέρεται στο ποσοστό των διαστημάτων NN, που η διαφορά του μήκους κύκλου από το αμέσως προηγούμενο NN διάστημα είναι μεγαλύτερη από 50 msec. Τιμή PNN 50 > 15% βρέθηκε σε απολύτως υγιή άτομα με το δείκτη SDNN > 100 ms. Ο δείκτης αυτός εκφράζει ειδικότερα την επίδραση της αναπνοής στις μεταβολές της καρδιακής συχνότητας και συνεπώς τον τόνο του παρασυμπαθητικού συστήματος και αντίστροφα.

6. *rMSSD (σε ms)*: Αναφέρεται στην τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής των τετραγώνων των διαφορών, των κατά συνέχεια καταγραφόμενων κανονικών καρδιακών κύκλων. Ο δείκτης αυτός, όπως και ο προηγούμενος, εκφράζει ειδικότερα τον τόνο του παρασυμπαθητικού συστήματος. Κατά τους Bigger και συν. (1992) τιμή < 17 ms εκφράζει μειωμένη MKΣ και τιμή > 25 ms βρέθηκε σε φυσιολογικά άτομα.

3.2 Ανάλυση της ΜΚΣ στο πεδίο της συχνότητας (frequency domain analysis)

Η μέθοδος βασίζεται στο ότι κάθε σύνθετος ρυθμός, όπως π.χ. ο καρδιακός ρυθμός, που αποτελείται από μια χρονοσειρά διαδοχικών γεγονότων, μπορεί να αναλυθεί σε ένα αριθμό ημιτονοειδών καμπυλών (αρμονικών) με διάφορα πλάτη και συχνότητες, και αφού υποβληθεί σε μαθηματικό μετασχηματισμό, να διαχωριστεί σε έναν αριθμό αρμονικών με διακριτές συχνότητες. Οι μαθηματικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για αυτό τον μετασχηματισμό είναι συνοπτικά οι εξής: 1) ο ταχύς μετασχηματισμός Fourier (fast Fourier transformation, FFT), και 2) η "αυτοσυσχέτιση" (autocorrelation) ακολουθούμενη από το FFT.

Με τη φασματική ανάλυση η εικόνα που προκύπτει εμφανίζεται είτε ως ανάλυση "πλάτους" (amplitude), δηλαδή του εύρους του φάσματος σε κάθε συχνότητα, είτε ως δυναμική φασματική ανάλυση (power spectral analysis), με βάση το τετράγωνο του πλάτους.

Κατά το διαχωρισμό των συχνοτήτων των διαστημάτων R-R προκύπτουν τρεις διακριτές "κορυφές": οι πολύ χαμηλής συχνότητας μεταβολές (very low frequency, VLF) κάτω των 0,05 Hz οι χαμηλής/μέσης συχνότητας (low frequency, LF) περί τα 0,15 Hz και οι υψηλής συχνότητας (high frequency, HF) περί τα 0,3 Hz. Οι συχνότητες αυτές θεωρείται γενικά ότι αντιστοιχούν σε διαφορετικά συστήματα που ρυθμίζουν την καρδιακή συχνότητα (Ewing και συν. 1991). Η ζώνη συχνοτήτων VLF είναι πιθανό ότι εκπροσωπεί τη δράση θερμορρυθμιστικών ή αγγειοκινητικών μηχανισμών, συνοδευόμενη από κάποιου

βαθμού επίδραση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Η ζώνη LF συνδέεται με τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και των τασεοϋποδοχέων. Τέλος, η ζώνη υψηλών συχνοτήτων (HF) σχετίζεται με την επίδραση της αναπνοής. Συνεπώς, οι μεταβολές HF μπορεί να θεωρηθεί ότι συνδέονται με τη λειτουργία των παρασυμπαθητικών οδών, ενώ οι μεταβολές LF σχετίζονται τόσο με τις παρασυμπαθητικές όσο και με τις συμπαθητικές οδούς. Οι μεταβολές VLF, εκτός από το συμπαθητικό, πιστεύεται ότι επηρεάζονται και από νευροχημικούς παράγοντες. Πρόσφατα εκδηλώθηκε ενδιαφέρον και για τις συχνότητες κάτω των 0,01 Hz (ultra low frequency, ULF) που πιστεύεται ότι αντικατοπτρίζουν σαφέστερα τη δράση του συμπαθητικού απ' ό,τι οι συχνότητες VLF και LF, αν και η ανάλυση αυτών των ιδιαίτερα χαμηλών συχνοτήτων (ULF) εμφανίζει για τεχνικούς λόγους σχετικά μειωμένη αξιοπιστία (Ogi και συν. 1992).

Ενισχυτικά των ανωτέρω, σε μεγάλο βαθμό υποθετικών συσχετίσεων είναι τα ακόλουθα στοιχεία: Ο αποκλεισμός του παρασυμπαθητικού με ατροπίνη εξαλείφει σχεδόν τις μεταβολές υψηλής συχνότητας (HF) και εξασθενεί σημαντικά τις μεταβολές LF. Η προσθήκη και προπανολόλης μειώνει περαιτέρω τις μεταβολές χαμηλών/υψηλών συχνοτήτων (LF), χωρίς να ασκεί όμως επιπρόσθετη επίδραση στις μεταβολές υψηλών συχνοτήτων (HF) (Pomeranz και συν. 1985).

Ο λόγος LF/HF χρησιμοποιείται συχνά ως δείκτης της ισορροπίας μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού (sympathovagal balance) και παρέχει επιπρόσθετα στοιχεία, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με χειρισμούς που επιτείνουν τη

δραστηριότητα του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος (Takase και συν. 1992, Furlan και συν. 1990).

3.3 Σύγκριση των δύο μεθόδων

Γενικά τα αποτελέσματα των μεθόδων των "σταθερών αποκλίσεων" (MSSD, rMSSD) και της δυναμικής φασματικής ανάλυσης σχετίζονται αρκετά καλά μεταξύ τους. Το ίδιο καλή συσχέτιση υπάρχει μεταξύ των "ειδικών μεθόδων ελέγχου της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού", ήτοι της MSSD, την μέθοδο "των μετρήσεων" (counts method) και της HF φασματικής συνιστώσας. Μειονέκτημα των μεθόδων SD είναι το ότι, λόγω των μακρών καταγραφών, παρεμβάλλονται στο καταγραφόμενο σήμα "φυσιολογικές" μεταβολές της καρδιακής συχνότητας, οφειλόμενες στους πολυποίκιλους παράγοντες που την επηρεάζουν υπό φυσιολογικές συνθήκες.

Συνεπώς οι μέθοδοι σταθερών αποκλίσεων (SD) περικλείουν την επίδραση που ασκούν στον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας ταυτόχρονα το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό. Δεν είναι έτσι δυνατό αυτές οι μέθοδοι να διακρίνουν μεταξύ δύο πολύ διαφορετικών τύπων μεταβολής της καρδιακής συχνότητας, όπως είναι η αυξανόμενη μεταβολή και η μειούμενη μεταβολή της καρδιακής συχνότητας, εφόσον εμφανίζουν την ίδια σταθερά απόκλιση, αντίθετα με ό,τι συμβαίνει με την ανάλυση "πεδίου συχνοτήτων". Παρά τη φαινομενική υπεροχή της φασματικής ανάλυσης, πρέπει να τονιστεί ότι το φασματικό σήμα παραμορφώνεται εύκολα από έκτακτες συστολές ή από κινήσεις του σώματος. Ακόμη, η μέθοδος επιτρέπει τη μελέτη μόνον μικρού σχετικά αριθμού συστολών κάθε φορά.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, η δυναμική φασματική ανάλυση πρέπει να προτιμάται για τη μελέτη μικρής διάρκειας καταγραφών. Αντίθετα η μέθοδος των σταθερών αποκλίσεων πρέπει να εφαρμόζεται για την ανάλυση καταγραφών μακράς διάρκειας.

ΤΕΤΑΡΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΚΑΡΔΙΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΕΩΣ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΜΟΝΙΜΗΣ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ.

Η καρδιοπνευμονική δοκιμασία κοπώσεως αποτελεί μια μη επεμβατική μέθοδο αξιολόγησης της λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος με υψηλή αναπαραγωγιμότητα και επαναληπτότητα. Χρησιμοποιείται κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς, ενώ σε κλινικό επίπεδο έχει αποδειχθεί χρήσιμη στην αξιολόγηση της δραστηριότητας διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων, καθώς και στην επιλογή ασθενών για καρδιακή μεταμόσχευση. Η χρήση της στους ασθενείς με μόνιμο τεχνητό βηματοδότη έχει επιτρέψει την συγκριτική αξιολόγηση διαφορετικών βηματοδοτικών τύπων, καθώς και τον καλύτερο προγραμματισμό των βηματοδοτών αυτομεταβαλλόμενης συχνότητας.

4.1 Φυσιολογία της άσκησης

Η απαραίτητη ενέργεια για την συστολή των σκελετικών μυών προέρχεται από την υδρόλυση της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Η τελευταία σχηματίζεται κυρίως στα μιτοχόνδρια από την ένωση της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) με ανόργανο φωσφόρο. Η ενέργεια για την αντίδραση αυτή προέρχεται από την μεταφορά των πρωτονίων στο O_2 .

Οι αντιδράσεις αυτές γίνονται με κατανάλωση οξυγόνου και έχουν ως συνέπεια την παραγωγή νερού. Για την διατήρηση της άσκησης απαιτείται συνεχής επανασχηματισμός του ATP με την κατανάλωση O_2 , το οποίο προέρχεται από τον ατμοσφαιρικό αέρα. Έτσι, ο επανασχηματισμός του ATP

αντανακλάται στην αύξηση της κατανάλωσης O_2 (VO_2) κατά την άσκηση. Η μεταφορά του ατμοσφαιρικού οξυγόνου στους σκελετικούς μυς γίνεται με την κυκλοφορία και με ρυθμό ανάλογο με εκείνον που απαιτείται από την μυϊκή δραστηριότητα.

Ο αριθμός των μορίων του ATP που σχηματίζονται από κάθε μόριο O_2 είναι συγκεκριμένος (περίπου 6 μόρια ATP/1 μόριο O_2). Η ποσότητα επίσης του O_2 που απαιτείται για την επιτέλεση συγκεκριμένου έργου, με αερόβιες συνθήκες, είναι καθορισμένη (περίπου 10 mL/min/W) και ανεξάρτητη από την σωματική ευεξία, την ηλικία ή το γένος του ατόμου. Έτσι, η αδυναμία του κυκλοφορικού συστήματος να τροφοδοτήσει με επαρκή ρυθμό O_2 τους σκελετικούς μυς θα οδηγήσει στην επιβράδυνση του ρυθμού επανασχηματισμού του ATP στους τελευταίους. Αυτό αντανακλάται από την μειωμένη ροή O_2 στους αεραγωγούς και την διέγερση της αναερόβιας οδού σχηματισμού ATP. Η τελευταία οδηγεί σε γαλακτική οξέωση και αύξηση της παραγωγής CO_2 (VCO_2) μεγαλύτερη από εκείνη που προβλέπεται από τον αερόβιο μεταβολισμό. Η αύξηση αυτή του ρυθμού παραγωγής του CO_2 χαρακτηρίζει την έναρξη και το μέγεθος της γαλακτικής οξέωσης. Όσο πιο μεγάλη είναι η VO_2 την στιγμή που αρχίζει η αύξηση του γαλακτικού οξέος. Αντίθετα, σε ασθενείς με καρδιακή νόσο και περιορισμένη λειτουργική ικανότητα, η έναρξη της γαλακτικής οξέωσης συμβαίνει σε πολύ χαμηλά επίπεδα VO_2 . Αυτό υποδηλώνει την αδυναμία του κυκλοφορικού να καλύψει τις απαιτήσεις των μυών σε O_2 για τον αερόβιο επανασχηματισμό του ATP.

4.2 Καρδιοπνευμονική Δοκιμασία Κοπώσεως

Η άσκηση είναι ένα φυσιολογικό stress που μπορεί να χρησιμοποιηθεί κλινικά για την εκτίμηση της λειτουργίας της καρδιάς και των πνευμόνων. Λανθάνουσες διαταραχές των οργάνων αυτών μπορούν να αποκαλυφθούν στην διάρκεια που οι μεταβολικές απαιτήσεις των μυών είναι αυξημένες. Η δημιουργία συσκευών για την μέτρηση των αναπνεομένων αερίων και της ροής του αέρα έχει επιτρέψει την αναίμακτη εκτίμηση της ανταλλαγής αερίων και μάλιστα σε κάθε αναπνοή. Έτσι, η συνεχής παρακολούθηση της πρόσληψης οξυγόνου (VO_2), του αερισμού (VE) και του εισπνεόμενου όγκου είναι μια απλή διαδικασία. Ο ασθενής αναπνέει διαμέσου αεραγωγού, ενώ η μύτη είναι κλειστή ή διαμέσου μιας μάσκας προσώπου. Είναι πολύ σημαντικό πριν την διενέργεια της εξέτασης να ισοσταθμιστεί ο αναλυτής με τη χρήση αερίων γνωστής συγκέντρωσης. Επίσης, έχει μεγάλη σημασία η εξοικείωση του ασθενούς με το σύστημα πριν από την έναρξη των μετρήσεων. Για την διενέργεια της δοκιμασίας κοπώσεως, η οποία συνήθως είναι μέγιστη, χρησιμοποιείται κυλιόμενος τάπητας ή εργομετρικό ποδήλατο, ενώ τα πρωτόκολλα άσκησης διαφέρουν ανάλογα με το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα και την κατάσταση του ασθενούς. Η άσκηση στον κυλιόμενο τάπητα μιμείται το καθημερινό περπάτημα, όμως η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου εξαρτάται κατά πολύ από το σωματικό βάρος, καθώς και τον τρόπο που ο ασθενής περπατάει. Κατά τη δοκιμασία με ποδήλατο η άσκηση διακόπτεται κυρίως από την κόπωση των κάτω άκρων, ακόμη και σε ασθενείς με δύσπνοια προσπαθείας στην καθημερινή τους δραστηριότητα. Επί πλέον, όταν η δοκιμασία γίνεται με την χρήση ποδηλάτου η μυϊκή μάζα που χρησιμοποιείται είναι μικρότερη από εκείνη που χρησιμοποιείται στον κυλιόμενο τάπητα. Έτσι, η μέγιστη

κατανάλωση O_2 είναι περίπου 10% χαμηλότερη κατά την κόπωση με ποδήλατο, συγκριτικά με την κόπωση σε κυλιόμενο τάπητα.

4.3 Αξιολόγηση της ικανότητας για άσκηση

Για την αξιολόγηση της ικανότητας άσκησης έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες παράμετροι με σχετικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Η διάρκεια της κόπωσης, η μέγιστη κατανάλωση O_2 , ο αναερόβιος ουδός και η κατανάλωση O_2 /παλμό αποτελούν τις κυριότερες από αυτές.

Η διάρκεια της κόπωσης ή ο ρυθμός έργου στην μέγιστη κόπωση δεν παρουσιάζουν επαρκή αναπαραγωγιμότητα καθόσον επηρεάζονται από την παρακίνηση του ασθενούς και από τον παρατηρητή. Η μέγιστη κατανάλωση O_2 , αντίθετα, παρουσιάζει υψηλή αναπαραγωγιμότητα και μπορεί να εκτιμηθεί στα περισσότερα άτομα. Η τελευταία (VO_2 max) ορίζεται ως η κατανάλωση O_2 που παραμένει σταθερή ή μεταβάλλεται λιγότερο από 1ml/min/kg για 30 sec ή περισσότερο παρά την αύξηση του εξωτερικού έργου. Η VO_2 max ισούται με το γινόμενο της μέγιστης καρδιακής παροχής επί την αρτηριοφλεβική διαφορά O_2 . Επειδή μάλιστα η τελευταία δε διαφέρει σημαντικά σε φυσιολογικά άτομα, η VO_2 max εξαρτάται κυρίως από την μέγιστη καρδιακή παροχή. Αρκετοί ασθενείς, ωστόσο, δεν φτάνουν ποτέ στη μέγιστη κατανάλωση O_2 γιατί σε ενδιάμεσα στάδια κόπωσης εμφανίζουν προβλήματα, όπως για παράδειγμα ισχαιμία μυοκαρδίου ή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδος. Για τον λόγο αυτό έχει προταθεί ως δείκτης αξιολόγησης της ικανότητας για άσκηση ο αναερόβιος ουδός. Ο δείκτης αυτός δεν επηρεάζεται από την motivation του ασθενούς και είναι ιδιαίτερα αναπαραγώγιμος. Επιπλέον, δεν απαιτεί μέγιστη προσπάθεια και

έτσι μπορεί να επιτευχθεί από τους περισσότερους ασθενείς. Ως αναερόβιος ουδός στην διάρκεια της άσκησης ορίζεται το σημείο εκείνο που το γαλακτικό οξύ αρχίζει να αυξάνεται στο πλάσμα. Η αύξηση του γαλακτικού οξέος οφείλεται στη χρήση αναερόβιου μεταβολισμού επιπλέον του αερόβιου στους περιφερικούς μυς, όταν η απόλυση O_2 στους τελευταίους είναι ελλειπής. Η εξουδετέρωση γαλακτικού οξέος οδηγεί στην αύξηση της παραγωγής CO_2 . Επομένως, η ανάλυση των αναπνεόμενων αερίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εκτιμηθεί η κατανάλωση O_2 (VO_2), κατά την οποία η παραγωγή CO_2 (VCO_2) αυξάνει δυσανάλογα από εκείνη που παρατηρείται στη διάρκεια του αερόβιου μεταβολισμού. Η εκτίμηση του αναερόβιου ουδού (AT) γίνεται με διάφορες μεθόδους: α) Η μέθοδος της καμπύλης V (V-slope method), δηλαδή το σημείο κατά το οποίο ο ρυθμός αύξησης της VCO_2 αυξάνει σχετικά με εκείνον της VO_2 . β) Το σημείο όπου η καμπύλη της VO_2 τέμνει την καμπύλη της VCO_2 . γ) Το σημείο όπου ο λόγος VE/VO_2 αρχίζει να αυξάνει συστηματικά χωρίς παράλληλη αύξηση του λόγου VE/VCO_2 . Οι μεταβολές του αναερόβιου ουδού σε επανειλημμένες δοκιμασίες κοπώσεως μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της εξέλιξης μιας νόσου ή της ανταπόκρισης της στην θεραπευτική αγωγή.

Τέλος, άλλη παράμετρος μικρότερης ωστόσο σημασίας θεωρείται η VO_2 /παλμό. Ο δείκτης αυτός αντανακλά την ικανότητα της καρδιάς να τροφοδοτεί με O_2 τους μυς σε κάθε καρδιακό παλμό. Ισούται με το πηλίκον της VO_2 διά της καρδιακής συχνότητας (VO_2/HR).

4.4 Καρδιοπνευμονική δοκιμασία - Μόνιμη καρδιακή βηματοδότηση

Παραδοσιακά, ο σκοπός της καρδιακής βηματοδότησης είναι η πρόληψη των συμπτωμάτων που οφείλονται σε εκσεσημασμένη βραδυκαρδία. Τα σύγχρονα βηματοδοτικά συστήματα, εκτός από την διατήρηση της κολποκοιλιακής αλληλουχίας, έχουν την δυνατότητα μεταβολής της καρδιακής συχνότητας ανάλογα με την διακύμανση των μεταβολικών απαιτήσεων του οργανισμού. Σε περίπτωση που η λειτουργία του φλεβοκόμβου δεν είναι φυσιολογική, οι βηματοδότες εφοδιασμένοι με κατάλληλους αισθητές μπορούν αυξομειώνουν την καρδιακή συχνότητα, κατά την άσκηση ή την ηρεμία ή σε απάντηση άλλων ερεθισμάτων, όπως οι μεταβολές του QT διαστήματος, της διαθωρακικής αντίστασης ή των ενδοκαρδιακών πιέσεων.

Η σημασία βηματοδότησης αυτομεταβαλλόμενης συχνότητας έχει τεκμηριωθεί από ένα σημαντικό αριθμό μελετών. Το 1987, ο Benditt και συν. βρήκαν σε 12 ασθενείς με χρονοτροπική ανεπάρκεια ότι τόσο η μέγιστη κατανάλωση O_2 , όσο και η κατανάλωση O_2 κατά τον αναερόβιο ουδό ήταν υψηλότερες κατά την VVIR συγκριτικά με την VVI βηματοδότηση.

Ο Rossi και συν. (1986) ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε την καρδιοπνευμονική δοκιμασία για να δείξει την σημασία του τύπου αυτού της βηματοδότησης σε ασθενείς με χρονοτροπική ανεπάρκεια και καρδιακή ανεπάρκεια. Για να φτάσουν σε ένα ικανοποιητικό επίπεδο άσκησης, οι συγκεκριμένοι ασθενείς, πρέπει να αυξήσουν κατάλληλα την καρδιακή τους συχνότητα, καθόσον η συστολική εφεδρεία της αριστεράς κοιλίας είναι ελαττωμένη και επομένως η αύξηση του όγκου παλμού περιορισμένη. Σε μία άλλη μελέτη (1992) ο Lemke και συν. εξέτασαν τη σημασία της διατήρησης της κολποκοιλιακής αλληλουχίας και της αύξησης της καρδιακής συχνότητας, κατά

την κόπωση, σε ασθενείς με χρονοτροπική ανεπάρκεια. Τα αποτελέσματά της έδειξαν ότι η DDDR βηματοδότηση υπερείχε σημαντικά της VVIR και της DDD όσον αφορά το επιτελεσθέν έργο και την κατανάλωση O₂ κατά τον αναερόβιο ουδό. Τα ευρήματα αυτά, ωστόσο, δεν επιβεβαιώθηκαν από τον Barrington και συν. (1995) σε ασθενείς με ελαττωμένη λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας. Στην τελευταία μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς με κλάσμα εξωθήσεως < 50% σε λειτουργικό στάδιο II ή III καρδιακής ανεπάρκειας (κατάταξη NYHA). Καμία διαφορά δεν βρέθηκε στην κατανάλωση O₂ την παραγωγή CO₂ ή το μέγιστο επιτελεσθέν έργο ανάμεσα στους ασθενείς με VVIR ή DDDR βηματοδότηση.

Σύμφωνα με τις προαναφερθείσες μελέτες, η βηματοδότηση αυτομεταβαλλόμενης συχνότητας εξασφαλίζει μία καλύτερη λειτουργική ικανότητα συγκριτικά με την βηματοδότηση σταθερής συχνότητας. Αντίθετα, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η διατήρηση της κολποκοιλιακής αλληλουχίας δε φαίνεται να έχει ιδιαίτερη σημασία στην ικανότητα για άσκηση.

4.5 Συγκριτική αξιολόγηση αισθητών και βέλτιστος προγραμματισμός

Η καρδιοπνευμονική δοκιμασία έχει αποδειχθεί χρήσιμη μέθοδος συγκριτικής αξιολόγησης διαφορετικών τύπων αισθητών, καθώς και βέλτιστου προγραμματισμού των παραμέτρων λειτουργίας τους. Ο Pioeger και συν. (1994) μελέτησε 20 ασθενείς με βηματοδότες αυτομεταβαλλόμενης συχνότητας (Chorus RM 7034, OPUS RM 4534), των οποίων ο αισθητής βασίζεται στην εκτίμηση του αερισμού μέσω μεταβολών της διαθωρακικής αντίστασης. Στην μελέτη αυτή βρέθηκε ότι υπάρχει καλό συσχετισμός ανάμεσα στον αερισμό,

όπως αυτός εκτιμάται από τον αισθητή και σε εκείνο που εκτιμάται από τον αναλυτή αερίων της καρδιοπνευμονικής δοκιμασίας. Επίσης ανάμεσα στον αερισμό και την κατανάλωση O₂. Ο Crossley και συν. (1996) εξάλλου σε μια μελέτη 52 ασθενών με χρονοτροπική ανεπάρκεια βρήκαν ότι η ταυτόχρονη χρήση δύο ειδών αισθητών εξασφαλίζει καλύτερη ανοχή στην άσκηση, από εκείνη που εξασφαλίζει ο καθένας χωριστά. Ο Brachman και συν. (1990) βρήκαν σε 11 ασθενείς με μόνιμο βηματοδότη ότι μικρές μεταβολές στον προγραμματισμό του αισθητή έχουν σημαντική επίδραση στην ικανότητα για υπομέγιστη άσκηση. Ο Haltern και συν. (1993) εξάλλου σε μια μελέτη με 14 ασθενείς εξέτασαν τη σημασία της ανώτερης προγραμματιζόμενης συχνότητας στην ικανότητα για άσκηση. Μολονότι οι καρδιοπνευμονικές παράμετροι βελτιώθηκαν σημαντικά κατά την VVIR βηματοδότηση με ανώτερη συχνότητα 110 π.κ.λ. οι συγγραφείς δεν βρήκαν διαφορές ανάμεσα στην VVI και την VVIR βηματοδότηση, όταν η ανώτερη συχνότητα του αισθητή τοποθετήθηκε στους 130 π.κ.λ. Αυτό σημαίνει ότι σε ορισμένες τουλάχιστον υποομάδες ασθενών, η λειτουργία της αριστεράς κοιλίας μπορεί να χειροτερεύει σε υψηλές συχνότητες για διάφορους λόγους, όπως η ισχαιμία του μυοκαρδίου ή η ελάττωση της διαστολικής πλήρωσης.

Από τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι η καρδιοπνευμονική δοκιμασία κόπωσης αποτελεί μια ιδιαίτερα χρήσιμη μέθοδο αξιολόγησης των βηματοδοτούμενων ασθενών και αυτό για δύο κύριους λόγους: Ο πρώτος έχει να κάνει με τη μέθοδο, η οποία είναι αξιόπιστη, επαναλήψιμη και σχετικά εύκολη στην εφαρμογή της. Ο δεύτερος αφορά τα βηματοδοτικά συστήματα, που στις μέρες μας έχουν τεράστιες δυνατότητες προγραμματισμού, με σκοπό

την διασφάλιση της καλύτερης δυνατής καρδιακής απόδοσης κατά την ηρεμία και την άσκηση. Η καρδιοπνευμονική δοκιμασία κοπώσεως μπορεί, κατά συνέπεια, να συμβάλλει στον καλύτερο δυνατό προγραμματισμό των συστημάτων αυτών.

ΠΕΜΠΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΚΟΛΠΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΟΝΙΜΟ ΤΕΧΝΗΤΟ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗ, ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

5.1 Εισαγωγή

Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει τη σημασία της κ/κ στο αιμοδυναμικό αποτέλεσμα και στην νευροενδοκρινική δραστηριότητα ασθενών με διπλοεστιακά βηματοδοτικά συστήματα (Videen, 1986, Iwase, 1986, Vardas, 1994). Ωστόσο, δεν έχει μελετηθεί μέχρι σήμερα εάν η βελτιστοποίηση της κ/κ καθυστέρησης επιδρά στην δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) σε αυτούς τους ασθενείς.

Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας θεωρείται αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης της δραστηριότητας του ΑΝΣ στην καρδιά. Στην μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε η παραπάνω μέθοδος προκειμένου να διευκρινιστεί εάν η βελτιστοποίηση της κ/κ επηρεάζει τη δραστηριότητα του ΑΝΣ σε βηματοδοτούμενους ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό με ή χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια.

5.2 Υλικό και μέθοδοι

Μελετήθηκαν 10 ασθενείς (7 άνδρες, ηλικίας 68 ± 9 έτη) με φυσιολογική λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας (ομάδα I) και 9 (6 άνδρες, ηλικία 70 ± 6 έτη) με καρδιακή ανεπάρκεια, 2ου και 3ου σταδίου ΝΥΗΑ (ομάδα II). Όλοι είχαν βηματοδοτηθεί με διπλοεστιακά συστήματα εξαιτίας πλήρους

κολποκοιλιακού αποκλεισμού. Κριτήρια εισόδου στην μελέτη ήταν ηλικία μικρότερη των 80 ετών και φυσιολογική φλεβοκομβική χρονοτροπία. Η τελευταία καθορίστηκε με δοκιμασία κοπώσεως που διακόπτετο με την εμφάνιση συμπτωμάτων. Εθεωρείτο φυσιολογική εάν η καρδιακή συχνότητα στο τέλος της κόπωσης ήταν μεγαλύτερη από το γινόμενο $0.8 \times (220 - \text{ηλικία σε έτη})$. Από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και αδυναμία άσκησης. Στους ασθενείς της ομάδος II έγινε διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής για ικανό χρονικό διάστημα, ώστε να είναι ελεύθεροι φαρμάκων κατά την εισαγωγή τους στην μελέτη.

Για να μελετηθεί η ΜΚΣ οι βηματοδότες προγραμματίστηκαν σε DDD τύπο με βασική συχνότητα μικρότερη των 40 π.κ.λ. ώστε να αποφεύγεται η κολπική βηματοδότηση. Αρχικά προσδιορίστηκε υπερηχογραφικά για κάθε ασθενή η βέλτιστη και η χειρίστη κ/κ, σαν αυτή που εξασφαλίζει την μέγιστη και την ελάχιστη καρδιακή παροχή αντίστοιχα. Η τελευταία μετρήθηκε με ένα σύστημα Sonos 1000 (Hewlett Packard, USA), χρησιμοποιώντας μέθοδο που έχει προηγουμένως περιγραφεί. Στη συνέχεια, κάθε ασθενής βηματοδοτείτο για ένα 24-ωρο με την βέλτιστη και για ένα 24-ωρο με την χειρίστη κ/κ, με τυχαία σειρά, ενώ ταυτόχρονα γινόταν συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση (Marquette). Η ΜΚΣ στην διάσταση των συχνοτήτων αναλυόταν για κάθε ένα 24ωρο με ένα σύστημα ανάλυσης Holter (Marquette Series 8000).

Υπολογίσαμε την ολική συχνότητα (TF=0,01 to 1 Hz), την υψηλή συχνότητα (HF=0,15 to 0,40 Hz), τη χαμηλή συχνότητα (LF=0,04 to 0,15 Hz) και το λόγο LF/HF. Η μεταβλητότητα της HF θεωρείται ότι αντανακλά μεταβολές του

παρασυμπαθητικού τόνου, ενώ η μεταβλητότητα της LF θεωρείται ότι εκφράζει κυρίως τις μεταβολές στον τόνο του συμπαθητικού στο ANΣ. Ακόμη ο λόγος LF/HF χαρακτηρίζει την συμπαθητικοτονική αντίδραση της καρδιάς.

5.3 Στατιστική ανάλυση

Η κεντρική τάση και η διακύμανση συνεχών παραμέτρων υπολογίστηκε με βάση τον μέσο όρο, και την τυπική απόκλιση αντίστοιχα. Συγκρίσεις των δεικτών ΜΚΣ μεταξύ των 2 διαφορετικών κ/κ έγιναν με τη βοήθεια της μεθόδου ανάλυσης της διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Σε περίπτωση που οι προϋποθέσεις της ANADIA δεν τηρούνταν χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό κριτήριο του Wilcoxon. Τα επίπεδο σημαντικότητας ετέθη στο 5%.

5.4 Αποτελέσματα

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών της ομάδος I και II φαίνονται στον πίνακα I. Από τους ασθενείς της ομάδος II, 5 είχαν ισχαιμική καρδιακή νόσο, 3 διατακτική καρδιομυοπάθεια και 1 υπερτασική καρδιοπάθεια. Έξι απ' αυτούς ήταν σε στάδιο II και τρεις σε στάδιο III καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA. Στον πίνακα II φαίνεται η καρδιακή παροχή, καθώς και η καρδιακή συχνότητα στις δύο διαφορετικές κολποκοιλιακές καθυστερήσεις στην διάρκεια του προσδιορισμού των τελευταίων. Όπως φαίνεται στον πίνακα III για τους ασθενείς της ομάδος I δεν βρέθηκε καμία διαφορά στους δείκτες της ΜΚΣ στις δύο διαφορετικές κολποκοιλιακές καθυστερήσεις. Αντίθετα, στους ασθενείς της ομάδος II η TF αυξήθηκε, ενώ η LF και ο λόγος LF/HF βρέθηκαν

σημαντικά ελαττωμένοι όταν οι ασθενείς βηματοδοτούντο με προγραμματισμένη την βέλτιστη κ/κ. Επιπλέον κατά την βηματοδότηση με αυτή την κ/κ το mean NN και η SD ήταν σημαντικά μεγαλύτερα συγκριτικά με εκείνα που μετρήθηκαν κατά τη χρήση της χειρίστης κ/κ.

5.5 Συζήτηση

Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι οι βραχυχρόνιες μεταβολές της κ/κ καθυστέρησης σε ασθενείς με φυσιολογική λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας δεν φαίνεται να επηρεάζουν την δραστηριότητα του ANΣ στην καρδιά. Αντίθετα, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η βελτιστοποίηση της κ/κ έχει σημαντική επίδραση στην ισορροπία των δύο σκελών του ANΣ μειώνοντας τη συμπαθητική νευρική δραστηριότητα.

Σε προηγούμενες μελέτες έχει εξετασθεί η σημασία της κολποκοιλιακής καθυστέρησης στο αιμοδυναμικό αποτέλεσμα και την νευροενδοκρινική ισορροπία ασθενών με διπλοεστιακά συστήματα βηματοδότησης. Ο Videen και συν (1986) βήκαν ότι ο προγραμματισμός μιας μεγάλης κ/κ είναι πιο αποτελεσματικός αιμοδυναμικά σε ασθενείς με κλάσμα εξωθήσεως $\leq 40\%$. Αντίθετα, ο Feliciano και συν (1994) βρήκαν ότι η μεταβολή της κ/κ δεν βελτιώνει άμεσα την αιμοδυναμική κατάσταση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III-IV κατά NYHA. Ο Δρίτσας και συν (1993) κατέληξαν στο συμπέρασμα βρήκαν ότι οι μεταβολές της κ/κ έχουν μεγαλύτερη σημασία σε ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία, καθώς και σ' αυτούς με φυσιολογική λειτουργικότητα της αρ. κοιλίας. Ο Brecker και συν (1992) έδειξαν ότι μια μικρή κ/κ (75 ms) μπορεί να είναι χρήσιμη στην θεραπεία ασθενών με διατακτική

καρδιομυοπάθεια ελαττώνοντας την διαστολική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδος. Τέλος ο Surdacki και συν (1994) βρήκαν ότι τα επίπεδα του νατριουρητικού πεπτιδίου στο πλάσμα ήταν χαμηλότερα όταν οι ασθενείς βηματοδοτούνταν με τη βέλτιστη κ/κ.

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει προηγούμενη μελέτη που να εξετάζει την επίδραση της κ/κ στην δραστηριότητα του ANΣ στην καρδιά. Τα ευρήματά μας έχουν ιδιαίτερη σημασία καθόσον είναι γνωστό ότι η πρόγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με τη δραστηριότητα του συμπαθητικού Ν.Σ. Ο προγραμματισμός της βέλτιστης κ/κ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, εκτός από ένα καλύτερο αιμοδυναμικό αποτέλεσμα, που έχει σημασία για την κλινική κατάσταση των ασθενών, είναι δυνατόν να βελτιώνει την πρόγνωση τους εφόσον εξασφαλίζει την ελάττωση της συμπαθητικής δραστηριότητας. Προεκτείνοντας τα αποτελέσματα μας θα μπορούσε κανείς να συμπεράνει ότι η βηματοδότηση με την βέλτιστη κ/κ θα ήταν ωφέλιμη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και παρατεταμένο PR διάστημα, χωρίς άλλη ένδειξη βηματοδότησης, θέμα για το οποίο γίνεται αρκετή συζήτηση τα τελευταία χρόνια.

Στους ασθενείς με φυσιολογική λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας η βελτιστοποίηση της κ/κ δεν είχε επίδραση στη δραστηριότητα του ANΣ στην καρδιά. Αν και η καρδιακή παροχή διέφερε σημαντικά ανάμεσα στην βέλτιστη και την χειρίστη κ/κ στους ασθενείς αυτούς, οι δείκτες της ΜΚΣ δεν βρέθηκε να διαφέρουν σημαντικά. Πιθανόν να προέκυπταν διαφορές στη δραστηριότητα του ANΣ εάν οι ασθενείς βηματοδοτούντο για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε κάθε μία από τις δύο αυτές κ/κ και όχι μόνον για 24ώρες.

Συμπερασματικά, ο προγραμματισμός της βέλτισης κ/κ δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την δραστηριότητα του ANΣ στην καρδιά σε ασθενείς με φυσιολογική λειτουργικότητα της ΑΚ. Αντίθετα, στους ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της ΑΚ και καρδιακή ανεπάρκεια η επιλογή της βέλτισης κ/κ οδηγεί στην ελάττωση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Πίνακας Ι. Δημογραφικά, αιμοδυναμικά και βηματοδοτικά χαρακτηριστικά των μελετηθέντων ασθενών.

	Ομάδα Ι	Ομάδα ΙΙ	p
Ηλικία (έτη)	68 ± 9	70 ± 6	NS
Φύλο	7M/3F	6M/3F	NS
ΚΕ%	58 ± 9 %	37 ± 8	0.002
LVEDD (mm)	49.03 ± 3.6	60.66 ± 2.5	0.002
LVESD (mm)	34.6 ± 2.1	44.16 ± 1.9	0.004
Βέλτιστη κ/κ (msec)	170 ± 35	165 ± 50	NS
Χείριστη κ/κ (msec)	50 ± 27	58 ± 32	NS

LVEDD - Τελοδιαστολική διάμετρος αρ. κοιλίας,

LVESD - Τελοσυστολική διάμετρος αρ. κοιλίας.

Πίνακας II. Καρδιακή παροχή (CO) και καρδιακή συχνότητα (HR) στις επιλεγμένες κ/κ στις δύο ομάδες ασθενών.

<u>Ομάδα I</u>	κ/κ		p
	Βέλτιστη	Χείριστη	
CO (l/min)	6.79 ± 3.15	5.61 ± 3.34	0.008
HR (bpm)	62.20±17.42	63.4±16.20	NS
<u>Ομάδα II</u>	κ/κ		p
	Βέλτιστη	Χείριστη	
CO (l/min)	5.25±2.54	4.4±2.20	0.003
HR (bpm)	77.33±38.25	78.21±37.32	NS

Πίνακας III. Αποτελέσματα της ανάλυσης στη διάσταση του χρόνου και της συχνότητας της ΜΚΣ σε δύο διαφορετικές κ/κ.

	<u>Ομάδα I</u>			<u>Ομάδα II</u>		
	<i>Βέλτιστη</i>	<i>Χείριστη</i>	<i>p</i>	<i>Βέλτιστη</i>	<i>Χείριστη</i>	<i>p</i>
TF	7.1±0.63	7.2±0.39	NS	6.6±0.18	5.9±0.91	0.05
HF	5.2±1.1	5.3±0.8	NS	4.2±1.2	4.0±1.6	NS
LF	5.8±0.6	5.9±0.3	NS	4.6±0.8	5.2±0.6	0.05
LF/HF	1.2±0.1	1.3±0.1	NS	1.02±0.2	1.18±0.2	0.05
mean NN	1026.3±45.3	1022±71.3	NS	869.6±139	805.8±134	0.0006
SDNN	118±8.2	123.6±22.9	NS	97.3±38.8	104.5±31.2	NS
SDANN	104.6±9.5	109±24.9	NS	73.8±28.1	81.2±45.8	NS
SD	50.6±12.05	54.3±5.5	NS	59±29	42.5±15.8	0.05
rmSSD	47.6±32.3	47±32.2	NS	45.8±35.4	37.5±30.2	NS
pNN50	12.6±10.7	14.4±12.2	NS	12.8±11.2	12.2±11.8	NS

Μέσο χρονικό διάστημα NN (mean NN) (σε ms): Η μέση τιμή όλων των NN διαστημάτων επί φλεβοκομβικού ρυθμού.

SDNN (σε ms): Η σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής όλων των καρδιακών κύκλων NN.

SDANN (σε ms): Η σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής των καρδιακών κύκλων NN ανά 5 min.

SD (σε ms): Η μέση σταθερή απόκλιση όλων των σταθερών αποκλίσεων της μέσης τιμής των καρδιακών κύκλων NN των πενταλέπτων του 24ώρου.

PNN 50 (σε %): Ο δείκτης αυτός αναφέρεται στο ποσοστό των διαστημάτων NN, που η διαφορά του μήκους κύκλου από το αμέσως προηγούμενο NN διάστημα είναι μεγαλύτερη από 50 msec.

rMSSD (σε ms): Αναφέρεται στην τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής των τετραγώνων των διαφορών, των κατά συνέχεια καταγραφόμενων κανονικών καρδιακών κύκλων.

LF: Χαμηλή συχνότητα (ms^2/Hz)

HF: Υψηλή συχνότητα (ms^2/Hz)

TF: Ολική συχνότητα (ms^2/Hz)

ΕΚΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

AAIR Ή DDDR ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΗ ΧΡΟΝΟΤΡΟΠΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ; ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΚΟΠΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ.

6.1 Εισαγωγή

Η σημασία της διατήρησης της φυσιολογικής εκπόλωσης του κοιλιακού μυοκαρδίου κατά την βηματοδότηση έχει επισημανθεί από προηγούμενες μελέτες (Rosenqvist, 1991, LeClercq, 1995). Παράλληλα όμως, έχει δειχθεί ότι το αιμοδυναμικό αποτέλεσμα επηρεάζεται αρνητικά στις περιπτώσεις εκείνες κολπικής βηματοδότησης που το BE-R διάστημα παρατείνεται σημαντικά (Jutzy, 1992). Κατά την κόπωση μπορεί να συμβαίνει ένα ανάλογο πρόβλημα στους ασθενείς με AAIR συστήματα (Mabo, 1991, Den Dulk, 1988). Στην περίπτωση αυτή η αύξηση της κολπικής συχνότητας δεν ακολουθείται από αντίστοιχη αύξηση της ταχύτητας αγωγής στον κολποκοιλιακό κόμβο με συνέπεια την ανεπαρκή ελάττωση ή ακόμη και την αύξηση του BE-R διαστήματος. Έτσι τίθεται το ερώτημα εάν η βηματοδότηση ασθενών με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου πρέπει να γίνεται έτσι, ώστε να εξασφαλίζεται η φυσιολογική κοιλιακή εκπόλωση ή η ορθή κολποκοιλιακή αλληλουχία εις βάρος της πρώτης. Προηγούμενες μελέτες έχουν προσεγγίσει το παραπάνω δίλημμα με διαφορετικές μεθοδολογίες, ενώ σε καθεμιά απ' αυτές έχει συμπεριληφθεί ένας μικρός αριθμός ασθενών. Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε έτσι, ώστε να συμβάλλει στην καλύτερη διευκρίνηση του θέματος, εξετάζοντας την συστολική και την διαστολική λειτουργία της αριστεράς

κοιλίας στην ηρεμία και την καρδιοπνευμονική απόδοση κατά την κόπωση των ασθενών με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, που βηματοδοτούνται με AAIR ή DDDR τύπο.

6.2 Υλικό και μέθοδοι

Μελετήθηκαν 15 ασθενείς (10 άνδρες, ηλικίας 65 ± 6 ετών), οι οποίοι είχαν βηματοδοτηθεί με DDDR συστήματα για τρεις τουλάχιστον μήνες, εξαιτίας συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου. Κανένας απ' αυτούς δεν παρουσίαζε οργανική καρδιακή νόσο κατά τον μη επεμβατικό διαγνωστικό έλεγχο. Τέσσερεις ασθενείς είχαν ήπια αρτηριακή υπέρταση. Όλοι είχαν φυσιολογικό κλάσμα εξωθήσεως. Τρεις ασθενείς ελάμβαναν δακτυλίτιδα λόγω παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής. Το φάρμακο αυτό διεκόπει μία εβδομάδα πριν την εισαγωγή στην μελέτη. Επί πλέον δύο ασθενείς ελάμβαναν μετοπρολόλη, η οποία διεκόπη για τρεις ημέρες.

Τα κριτήρια εισόδου στην μελέτη ήταν τα ακόλουθα:

1. Ύπαρξη χρονοτροπικής ανεπάρκειας του φλεβοκόμβου. Η τελευταία ορίστηκε ως μέγιστη συχνότητα κατά την άσκηση που διεκόπτετο από συμπτώματα μικρότερη από $0,75 \times (220 - \text{ηλικία σε έτη})$
2. Φυσιολογικό PQ διάστημα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας
3. 1:1 κολποκοιλιακή αγωγή κατά την κολπική βηματοδότηση με συχνότητα έως 130 π.κ.λ.

Ασθενείς με διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής ή σημαντική παράταση του BE-R διαστήματος (> 280 ms) κατά την κολπική βηματοδότηση στους 100 π.κ.λ. εξαιρέθηκαν από την μελέτη. Επίσης εξαιρέθηκαν ασθενείς

που για οποιοδήποτε λόγο δεν ήσαν ικανοί να υποβληθούν σε δοκιμασία κόπωσης στον κυλιόμενο τάπητα.

Η καρδιακή απόδοση κατά την ηρεμία εκτιμήθηκε υπερηχογραφικά, ενώ κατά την κόπωση με την μέθοδο της εργοσπιρομετρίας.

6.2.1 Υπερηχογραφική - Doppler μελέτη

Η υπερηχογραφική μελέτη έγινε με συσκευή της Hewlett Packard (Sonos 1000, Hewlett Packard, Inc., Andover, MA, USA) και με τον ασθενή σε αριστερή πλάγια κατακεκλιμένη θέση. Η καρδιακή παροχή μετρήθηκε στου 60 και 100 π.κ.λ. κατά την AAI και DDD βηματοδότηση με την χρήση μεθόδου που έχει προηγουμένα περιγραφεί. Μετρήθηκαν ακόμη οι ακόλουθοι δείκτες διαστολικής λειτουργείας της αρ. κοιλίας στους 60 π.κ.λ., σαν μέσοι όροι πέντε διαδοχικών καρδιακών κύκλων:

1. Ο λόγος της πρώιμης προς την όψιμη πλήρωση της αρ. κοιλίας (E/A)
2. Ο χρόνος ισοογκοτικής χάλασης (IVRT), δηλ. ο χρόνος από την σύγκλιση της αορτικής βλαβίδος, μέχρι την διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδος. Ο χρόνος αυτός μετρήθηκε με την χρήση συνεχούς Doppler
3. Το ολοκλήρωμα χρόνου - ταχύτητας της πλήρωσης της αρ. κοιλίας (TVI-MV) και εκείνο της κολπικής συμμετοχής (TVI-A)
4. Ο χρόνος πλήρωσης της αρ. κοιλίας (FT-MV) και ο χρόνος της κολπικής εξώθησης (FT-A)

Κατά την DDD βηματοδότηση και για κάθε μέτρηση η κ/κ που επελέγει ήταν η μεγαλύτερη δυνατή που εξασφάλιζε την πλήρη βηματοδοτική διέγερση του κοιλιακού μυοκαρδίου. Κατά την DDD βηματοδότηση η κοιλιακή διέγερση

θεωρείται ότι είναι πλήρως βηματοδοτική όταν το εύρος του QRS είναι ίσο με εκείνο κατά την VVI βηματοδότηση. Τέλος, οι μετρήσεις γίνονταν αφού προηγουμένως ακολουθούσε βηματοδότηση για 10 min σε κάθε βηματοδοτικό τύπο.

6.2.2 Καρδιοπνευμονική δοκιμασία κοπώσεως

Κάθε ασθενής υπεβλήθη δύο φορές σε καρδιοπνευμονική δοκιμασία κοπώσεως μία κατά την AAIR και μία κατά την DDDR βηματοδότηση με τυχαία σειρά. Για την κόπωση χρησιμοποιήθηκε η συσκευή της Marquette Max-1 (Marquette Electronics, Milwaukee, WI, USA). Η ανάλυση των αναπνεομένων αερίων έγινε σε κάθε αναπνοή με την χρήση του εργοσπιρομέτρου Oxycan A (Jaeger). Για την δοκιμασία κόπωσης χρησιμοποιήθηκε το τροποποιημένο πρωτόκολλο Bruce. Ανάμεσα στις δύο δοκιμασίες κόπωσης μεσολαβούσε διάστημα δύο ωρών. Δύο ημέρες πριν οι ασθενείς υποβάλλοντο σε δοκιμασία κόπωσης για διδακτικούς λόγους. Οι παράμετροι του αισθητή καθορίζονταν κατά την συνήθη και τη γρήγορη βάδιση και ήταν οι ίδιες κατά την AAIR και την DDDR βηματοδότηση. Η κ/κ κατά την DDDR βηματοδότηση προγραμματίσθηκε αυθαίρετα στα 120 ms ώστε να εξασφαλίζει πλήρη βηματοδοτική διέγερση του κοιλιακού μυοκαρδίου σε όλη τη διάρκεια της κόπωσης. Η ανώτερη καθοριζόμενη από τον αισθητή συχνότητα προγραμματίσθηκε σύμφωνα με τον τύπο 220- ηλικία (έτη), ενώ η κατώτερη προγραμματίσθηκε στους 60 π.κ.λ. Η δοκιμασία διεκόπτετο όταν ο ασθενής εισερχόταν στον αναερόβιο ουδό και γίνονταν οι ακόλουθες μετρήσεις: Ο χρόνος για την είσοδο στον αναερόβιο ουδό

Η κατανάλωση οξυγόνου κατά τον αναερόβιο ουδό ($\text{VO}_2 \text{ AT}$)

$\text{VO}_2 \text{ AT/K.Σ.}$ ($\text{VO}_2 \text{ ATpulse}$)

Ο ασθενής εθεωρείτο ότι εισήρχετο στον αναερόβιο ουδό όταν το αναπνευστικό πηλίκον ($\text{RQ}=\text{VCO}_2/\text{VO}_2$) έπαιρνε την τιμή 1. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους, αφού προηγουμένα ενημερώθηκαν για την μελέτη, η οποία εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Νοσοκομείου.

6.3 Στατιστική ανάλυση

Διαφορές στις μέσες τιμές των παραμέτρων καρδιοπνευμονικής κόπωσης μεταξύ των 2 διαφορετικών βηματοδοτικών τύπων αξιολογήθηκαν με την μέθοδο ANADIA επαναλαμβανομένων μετρήσεων, όταν οι προϋποθέσεις τηρούνταν. Αυτό ίσχυε σε όλες τις μεταβλητές εκτός της HR VO_2 , όπου η διακύμανσή τους δεν ήταν ομοιογενής. Σ' αυτή την περίπτωση χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο Wilcoxon.

Διαφορές στις μέσες τιμές μεταξύ της ομάδας που αύξησε ή μείωσε την καρδιακή παροχή από AAI σε DDD τύπο αξιολογήθηκαν με τη χρήση της ANADIA ή σε περίπτωση μη ικανοποίησης των συνθηκών το κριτήριο Mann - Whitney.

Λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των μεταβολών στο CO vest από AAI σε DDD ανάλογα με το BE-R.

Τυχόν αλληλεπιδράσεις διερευνήθηκαν ελέγχοντας κατά πόσο οι προβλεπόμενες τιμές κπ για τις 2 ομάδες διέφεραν σημαντικά σε συγκεκριμένες τιμές BE-R με την βοήθεια της τεχνικής Johnson & Neyman.

6.4 Αποτελέσματα

6.4.1 Υπερηχογραφική μελέτη

Κατά την AAI βηματοδότηση στους 60 π.κ.λ. το BE-R διάστημα ήταν 202 ± 38 ms, ενώ κατά την DDD η μέγιστη κ/κ που εξασφάλιζε την πλήρη βηματοδοτική διέγερση του κοιλιακού μυοκαρδίου ήταν 130 ± 250 ms ($p < 0.0001$). Στους 100 π.κ.λ. το BE-R διάστημα ήταν $238,2 \pm 61,4$ ms ενώ η μέγιστη κ/κ ήταν 150 ± 35 ms ($p < 0.0001$). Στους 60 π.κ.λ. συνολικά, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην καρδιακή παροχή ανάμεσα στους δύο τύπους βηματοδότησης. Επίσης δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στους δείκτες διαστολικής λειτουργίας της αρ. κοιλίας (Πίν. I). Ωστόσο, στους 60 π.κ.λ. πάντοτε η καρδιακή παροχή ήταν σημαντικά μεγαλύτερη κατά την AAI βηματοδότηση, όταν το BE-R διάστημα κυμαίνετο από 164 έως 220 ms ($p < 0,05$, Πίν. II, Εικ. 1). Για BE-R διάστημα μικρότερο από 174 ms η καρδιακή παροχή ήταν μεγαλύτερη κατά την AAI βηματοδότηση, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Οι ασθενείς με BE-R διάστημα μεγαλύτερο από 220 ms παρουσίαζαν σημαντικά μεγαλύτερη καρδιακή παροχή, κατά την DDD βηματοδότηση ($p < 0,05$). Για τους ασθενείς αυτούς οι διαστολικοί δείκτες E/A και IVRT στην συχνότητα αυτή (60 π.κ.λ.) δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στους δύο τύπους βηματοδότησης. Αντίθετα, οι TVI-MV και FT-MV ήταν σημαντικά μικρότεροι κατά την AAI συγκριτικά με την DDD βηματοδότηση (Πίν. II). Κατά την βηματοδότηση στους 100 π.κ.λ. η Κ.Π. ήταν σημαντικά μεγαλύτερη κατά την DDD βηματοδότηση ($p < 0,005$, Πίν. I).

6.4.2 Καρδιοπνευμονική δοκιμασία κόπωσης

Κατά την κόπωση και συγκεκριμένα κατά την είσοδο στον αναερόβιο ουδό το BE-R διάστημα ήταν σημαντικά μικρότερο από εκείνο της ηρεμίας σε όλους τους ασθενείς ($184,5 \pm 21,1$ ms vs 202 ± 38 ms, $p < 0,001$). Κατά την DDDR βηματοδότηση ο προγραμματισμός της κ/κ στα 120 ms εξασφάλισε την πλήρη βηματοδοτική διέγερση του κοιλιακού μυοκαρδίου σε όλη την διάρκεια της κόπωσης. Η κατανάλωση οξυγόνου VO_2 AT καθώς και η VO_2 AT ανά παλμό και ο χρόνος επίτευξης του αναερόβιου ουδού δεν διέφεραν σημαντικά κατά τους δύο βηματοδοτικούς τύπους (Πίν. III, Εικ. 2).

6.5 Συζήτηση

Ένα υψηλό ποσοστό ασθενών υποψήφιων για εμφύτευση μόνιμου τεχνητού βηματοδότη παρουσιάζει σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου με φυσιολογική λειτουργία του κολποκοιλιακού κόμβου. Κατά την βηματοδότηση τέτοιων ασθενών επιδιώκεται η διασφάλιση της φυσιολογικής κολποκοιλιακής αλληλουχίας και της δυνατότητας μεταβολής της καρδιακής συχνότητας σύμφωνα με τις μεταβολικές απαιτήσεις του οργανισμού. Δύο τύποι βηματοδοτών και συγκεκριμένα ο AAIR και ο DDDR είναι σε θέση να εξασφαλίσουν τα παραπάνω. Οι υπάρχουσες, ωστόσο, μελέτες που αφορούν την συγκριτική αξιολόγηση των δύο αυτών τύπων βηματοδότησης καταλήγουν σε αλληλοσυγκρουόμενα συμπεράσματα.

Ο τύπος AAIR παρουσιάζει το πλεονέκτημα της διατήρησης της φυσιολογικής διέγερσης του κοιλιακού μυοκαρδίου. Υπάρχουν όμως αρκετές επιφυλάξεις όσον αφορά την ασφάλεια των ασθενών, καθόσον ένα ποσοστό απ΄

αυτούς που βηματοδοτούνται για σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου θα αναπτύξει μελλοντικά διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγής (Swiatecka, 1992, Rosenqvist, 1989). Επιπλέον, οι απόψεις διαφέρουν για το αιμοδυναμικό αποτέλεσμα του τύπου αυτού βηματοδότησης και ιδιαίτερα κατά την κόπωση. Ο τύπος DDDR μπορεί να εξασφαλίζει τον φυσιολογικό κολποκοιλιακό συγχρονισμό, οδηγεί όμως συνήθως σε παθολογική διέγερση του κοιλιακού μυοκαρδίου. Με σκοπό την πιο αναλυτική διερεύνηση του ρόλου των δύο παραπάνω βηματοδοτικών τύπων στο αιμοδυναμικό αποτέλεσμα μελετήσαμε 15 ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου και αξιολογήσαμε υπερηχογραφικά την συστολική και την διαστολική λειτουργία της αρ. κοιλίας στην ηρεμία και επί πλέον με την χρήση καρδιοπνευμονικής δοκιμασίας την λειτουργική ικανότητα των ασθενών κατά την βηματοδότηση με κάθε ένα από τους παραπάνω τύπους.

6.5.1 AAI(R) - DDD(R) βηματοδότηση στην ηρεμία

Στις αρχικές μελέτες που εξετάστηκε η σημασία της φυσιολογικής κοιλιακής διέγερσης σε βηματοδοτημένους ασθενείς δεν διαπιστώθηκαν διαφορές ανάμεσα στον AAI(R) και DDD(R) τύπο με κριτήριο την καρδιακή παροχή και τις τελοδιαστολικές πιέσεις της αρ. κοιλίας (Greenberg, 1979, Sheffer, 1987). Σε άλλες μελέτες που ακολούθησαν αμφισβητήθηκαν τα ευρήματα των προηγούμενων διότι βρέθηκε ότι ο AAI(R) υπερέχε του DDD(R) καθόσον ο δεύτερος οδηγούσε στην ελάττωση του όγκου παλμού και του κλάσματος εξωθήσεως, ενώ παράλληλα επηρέαζε αρνητικά τους δείκτες χάλασης και πλήρωσης της αρ. κοιλίας (Rosenqvist, 1991, LeClerecq, 1995).

Πρόσφατα έγινε κατανοητό ότι για την διασφάλιση της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων ανάλογων συγκριτικών μελετών είναι απαραίτητο να ακολουθηθεί συγκεκριμένη μεθοδολογία. Στην τελευταία πρέπει να ληφθούν υπόψιν διάφοροι παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα της AAI(R) και της DDD(R) βηματοδότησης και συγκεκριμένα η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας, η κολποκοιλιακή καθυστέρηση κατά την DDD βηματοδότηση, καθώς επίσης η ενδοκοιλιακή αγωγή, τόσο στην ηρεμία όσο και στην κόπωση.

Πιστεύεται ότι το αποτέλεσμα της AAI(R) βηματοδότησης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το BE-R διάστημα, το οποίο εάν παραταθεί σημαντικά μπορεί να οδηγήσει σε αιμοδυναμική επιβάρυνση του ασθενούς. Στις περιπτώσεις αυτές η DDD(R) βηματοδότηση μπορεί να διορθώσει την διαταραχή αυτή αποκαθιστώντας την κατάλληλη κολποκοιλιακή αλληλουχία (Jutzy, 1992, Den Dulk, 1988).

Στην παρούσα μελέτη βρήκαμε ότι η καρδιακή παροχή ηρεμίας στους 60 π.κ.λ. ήταν σημαντικά μεγαλύτερη κατά την AAI βηματοδότηση όταν το BE-R διάστημα κυμαίνετο από 174 έως 220 ms. Για την υποομάδα αυτή των ασθενών οι διαστολικοί δείκτες δεν βρέθηκε να διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στους μελετηθέντες βηματοδοτικούς τύπους. Έτσι η μεγαλύτερη καρδιακή παροχή θα πρέπει να αποδοθεί στην καλύτερη συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας κατά την AAI βηματοδότηση λόγω διατήρησης της φυσιολογικής ηλεκτρικής διέγερσης του κοιλιακού μυοκαρδίου. Για BE-R διαστήματα μικρότερα από 174ms η καρδιακή παροχή ήταν και πάλι μεγαλύτερη κατά την AAI βηματοδότηση, η διαφορά όμως δεν έφτασε σε στατιστικώς σημαντικά επίπεδα, πιθανόν λόγω του μικρού αριθμού ασθενών ($n = 4$) της υποομάδας αυτής. Οι

ασθενείς με BE-R διάστημα μεγαλύτερο από 220 ms παρουσίαζαν μεγαλύτερη καρδιακή παροχή κατά την DDD βηματοδότηση. Στους ασθενείς της υποομάδας αυτής η διαστολική πλήρωση της ΑΚ ήταν σημαντικά μεγαλύτερη κατά την DDD συγκριτικά με την ΑΑΙ βηματοδότηση. Στους 100 π.κ.λ. στην ηρεμία η παρατηρηθείσα διαταραχή της κολποκοιλιακής αλληλουχίας λόγω του μεγάλου BE-R διαστήματος φαίνεται να ελαττώνει το όφελος από την διατήρηση της φυσιολογικής διέγερσης του κοιλιακού μυοκαρδίου. Είναι δε φανερό ότι αυτός είναι ο λόγος που ο DDD τύπος εξασφαλίζει μεγαλύτερη καρδιακή παροχή από τον ΑΑΙ κατά την βηματοδότηση στη συχνότητα αυτή.

Τα ευρήματά μας είναι σύμφωνα με εκείνα του Jutzy και συν (1992), οι οποίοι βρήκαν ότι οι ασθενείς με χρόνο κολποκοιλιακής αγωγής < 220 ms κατά την ΑΑΙ βηματοδότηση φαίνεται να έχουν όμοια καρδιακή απόδοση με εκείνους που έχουν φυσιολογική αγωγή του ερεθίσματος. Αντίθετα, ασθενείς με χρόνους > 220 ms φαίνεται να εμφανίζουν μεγαλύτερη παροχή με την DDD βηματοδότηση με κατάλληλα προγραμματισμένη κολποκοιλιακή καθυστέρηση. Σε μία πρόσφατη μελέτη σε 11 ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου και φυσιολογική κολποκοιλιακή αγωγή ο Leclercq και συν (1995) βρήκαν ότι κατά την ηρεμία η ΑΑΙ βηματοδότηση εξασφάλιζε σημαντικά υψηλότερη καρδιακή παροχή και μεγαλύτερο κλάσμα εξωθήσεως από την DDD. Επίσης ο μέγιστος ρυθμός πλήρωσης της αρ. κοιλίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερος κατά την ΑΑΙ συγκριτικά με την DDD βηματοδότηση. Στην μελέτη αυτή το BE-R διάστημα ήταν ελάχιστα παρατεταμένο σε δύο ασθενείς και η μέση τιμή του ήταν 184 ± 18 ms ενώ η κ/κ κατά την DDD βηματοδότηση ήταν 142 ± 21 ms. Αν και στην δική μας μελέτη δεν βρήκαμε διαφορές στους διαστολικούς δείκτες

ανάμεσα στους δύο τύπους βηματοδότησης, τα ευρήματα της μελέτης του Leclercq συμφωνούν με αυτά της δικής μας μελέτης καταδεικνύοντας την υπεροχή της AAI συγκριτικά με την DDD στους ασθενείς που δεν εμφανίζουν εκσεσημασμένη παράταση του BE-R διαστήματος. Αντίθετα με τα δικά μας είναι τα ευρήματα του Rosenqvist και συν. Στην μελέτη τους οι συγγραφείς αυτοί βρήκαν ότι κατά την AAI βηματοδότηση οι συστολικοί και οι διαστολικοί δείκτες της αρ. κοιλίας υπερέχαν της DDD βηματοδότησης μολονότι το BE-R διάστημα ήταν ιδιαίτερα παρατεταμένο (248 + 57 ms, 200-300 ms). Αν και είναι δύσκολο να εξηγηθούν τα διαφορετικά αποτελέσματα της μελέτης αυτής και της δικής μας θα πρέπει μάλλον να αποδοθούν στην διαφορετική μεθοδολογία που ακολουθήθηκε. Στην μελέτη του Rosenqvist και συν (1991) πήραν μέρος ασθενείς με ή χωρίς επηρεασμένη λειτουργία της αρ. κοιλίας, οι οποίοι μελετήθηκαν σε διαφορετικές, αλλά όχι προκαθορισμένες, συχνότητες ηρεμίας. Αντίθετα, στην δική μας μελέτη πήραν μέρος ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία της αρ. κοιλίας και οι διάφοροι συστολικοί και διαστολικοί δείκτες εκτιμήθηκαν σε δύο συγκεκριμένες συχνότητες ηρεμίας 60 και 100 π.κ.λ.

6.5.2 AAI - DDDR βηματοδότηση κατά την άσκηση

Κατά την κόπωση, μελετήσαμε την αερόβια ικανότητα των ασθενών ενώ βηματοδοτούντο ως DDD(R) ή AAI(R). Οι ασθενείς μελετήθηκαν μέχρι την εισαγωγή τους στον αναερόβιο ουδό. Αυτό έγινε γιατί το επίπεδο αυτό της άσκησης αντιστοιχεί περισσότερο στις καθημερινές δραστηριότητες των βηματοδοτημένων ασθενών, οι οποίοι είναι συνήθως ηλικιωμένοι. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι ο αναερόβιος ουδός μπορεί να επιτευχθεί από τα περισσότερα

άτομα και δεν εξαρτάται από την παρακίνηση του ασθενούς (Santomauro, 1994). Στην διάρκεια αυτής της υπομέγιστης άσκησης και μολονότι δεν χρησιμοποιήθηκε η βέλτιστη κ/κ, ο AAI(R) τύπος δεν φάνηκε να υπερέχει του DDD(R) όσον αφορά την αερόβια ικανότητα των ασθενών. Τόσο η VO_2 AT όσο και η VO_2 AT/παλμό και ο χρόνος για την επίτευξη του αναερόβιου ουδού δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στους δύο τύπους βηματοδότησης. Δεδομένου ότι η VO_2 AT και VO_2 AT/παλμό αντανakλούν την καρδιακή παροχή και τον όγκο παλμού αντίστοιχα, οι δύο μελετηθέντες βηματοδοτικοί τύποι φαίνεται ότι επηρεάζουν ισοδύναμα την αντλητική ικανότητα της καρδιάς κατά την κόπωση. Παρόμοια είναι τα ευρήματα μιας πρόσφατης μελέτης από τους Gallik και συν (1994), οι οποίοι χρησιμοποιώντας ραδιοϊσοτοπική αγγειογραφία για την μέτρηση της καρδιακής παροχής βρήκαν ότι η τελευταία δεν διέφερε κατά την AAIR ή την DDDR βηματοδότηση στην κόπωση. Αντίθετα ωστόσο, είναι τα αποτελέσματα των Leclercq και συν (1995), οι οποίοι σε μία επίσης ραδιοϊσοτοπική μελέτη βρήκαν ότι κατά την άσκηση, η καρδιακή παροχή, το κλάσμα εξωθήσεως και η πλήρωση της αρ. κοιλίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερα κατά την AAI(R) συγκριτικά με την DDD(R) βηματοδότηση. Τα διαφορετικά αυτά ευρήματα των υπαρχουσών μελετών θα πρέπει να αποδοθούν στον μικρό αριθμό ασθενών που συμμετείχε σε κάθε μία απ' αυτές, αλλά και στην χρησιμοποιηθείσα διαφορετική μεθοδολογία. Πρέπει να σημειωθεί ότι η προγραμματισθείσα κ/κ είχε σταθερή τιμή στην δική μας (120 ms) μελέτη και σ' αυτή των Galik και συν (100 ms), ενώ ήταν μεταβαλλόμενη στην μελέτη των Leclercq και συν.

Τα ευρήματά μας διαφέρουν επίσης από εκείνα των Harper και συν (1991), οι οποίοι σε μία μελέτη με οκτώ ασθενείς βρήκαν ότι η διατήρηση της φυσιολογικής κοιλιακής διέγερσης κατά την VDD βηματοδότηση οδηγούσε σε σημαντική αύξηση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου. Στην μελέτη αυτή όμως η μεταβολή της καρδιακής συχνότητας κατά την άσκηση δεν καθορίζονταν από αισθητή, αλλά από τον φλεβοκόμβο. Η διαφορά αυτή μάλιστα θα μπορούσε να ερμηνεύσει τα διαφορετικά αποτελέσματα των δύο μελετών. Στους ασθενείς της δικής μας μελέτης το BE-R διάστημα ελαττώθηκε από 202 ± 38 στην ηρεμία σε $184,5 \pm 21,1$ κατά τον αναερόβιο ουδό. Η ελάττωση αυτή ωστόσο δεν ήταν η ανάλογη για την αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Είναι γνωστό εξάλλου ότι η μεταβολή του BE-R διαστήματος δεν είναι πάντοτε ανάλογη των μεταβολών της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά την καθοριζόμενη από αισθητή κολπική βηματοδότηση.

6.6 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η AAIR συγκριτικά με την DDDR βηματοδότηση εξασφαλίζει καλύτερη καρδιακή αντλητική λειτουργία στην ηρεμία και σε βραδείες καρδιακές συχνότητες όταν το BE-R διάστημα δεν παρατείνεται σημαντικά. Αντίθετα στις περιπτώσεις εκείνες που το BE-R διάστημα αυξάνεται υπερβολικά (> 220 ms) η DDD(R) βηματοδότηση εξασφαλίζει ένα καλύτερο αιμοδυναμικό αποτέλεσμα. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν εκείνα προηγούμενων μελετών για την αρνητική επίδραση της εκσεσημασμένης παράτασης του BE-R διαστήματος και την αναγκαιότητα

προσεκτικής αξιολόγησης της κολποκοιλιακής αγωγής πριν από την επιλογή του τύπου βηματοδότησης. Τα ευρήματα της καρδιοπνευμονικής κόπωσης δεν απεκάλυψαν διαφορές ανάμεσα στους δύο βηματοδοτικούς τύπους, όσον αφορά την λειτουργική ικανότητα των ασθενών. Αυτό σημαίνει ότι η επιλογή του τύπου βηματοδότησης (AAIR ή DDDR) πρέπει να εξατομικεύεται και να βασίζεται κυρίως στην κατάσταση της κολποκοιλιακής αγωγής. Ακόμη φαίνεται ότι η καλύτερη επιλογή για τους ασθενείς αυτούς είναι η εμφύτευση ενός διπλοεστιακού συστήματος που να λειτουργεί αρχικά ως AAIR, αλλά να έχει την δυνατότητα αυτόματης μετατροπής σε DDD(R) στην περίπτωση που η κολποκοιλιακή αγωγή παραταθεί σημαντικά.

ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΑΙ ΕΙΚΟΝΕΣ

Πίνακας I. Echo-Doppler μετρήσεις στην ηρεμία

	AAI	DDD	P
CO ₆₀ (L/min)	5.09 ± 1.2	4.7 ± 0.9	NS
CO ₁₀₀ (L/min)	6.5 ± 1.1	6.9 ± 0.96	< 0.05
E/A	0.98 ± 0.2	0.95 ± 0.2	NS
IVRT (ms)	104 ± 14.3	104 ± 13	NS
TVI-MV	20.86 ± 3.4	20.75 ± 4.2	NS
TVI-A	7.31 ± 1.2	7.39 ± 1.3	NS
FT-MV (ms)	531.6 ± 4.5	573.3 ± 50	NS
FT-A (ms)	160.6 ± 22	145 ± 20	NS

CO: καρδιακή παροχή σε 60 και 100 παλμούς κατά λεπτό

E/A: λόγος πρώιμης/όψιμης πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας

FT-A: Χρόνος κολπικής εξώθησης

FT-MV: Χρόνος πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας

IVRT: Χρόνος ισοογκοτικής χάλασης

TVI-A: Ολοκλήρωμα χρόνου-ταχύτητας της κολπικής εξώθησης

TVI-MV: Ολοκλήρωμα χρόνου-ταχύτητας της πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας

Πίνακας II. Μετρήσεις Echo-Doppler κατά τη διάρκεια βηματοδότησης σε 60 παλμούς/λεπτό για διαφορετικά BE-R διαστήματα

BE-R Διάστημα		< 174 ms (n=4)	174ms - 220 ms (n=7)	> 220 ms (n=4)
CO (L/min)	AAI	4.5 ± 0.8	6 ± 1.1*	4.3 ± 0.9*
	DDD	4.2 ± 0.9	5.5 ± 1.03*	4.5 ± 1.2*
E/A	AAI	0.99 ± 0.03	0.98 ± 0.2	0.98 ± 0.3
	DDD	0.96 ± 0.2	0.94 ± 0.1	0.97 ± 0.3
IVRT (ms)	AAI	105 ± 15.1	104 ± 11.0	103 ± 16.1
	DDD	106 ± 12.0	103 ± 13.2	103 ± 14.1
TVI-MV	AAI	21.1 ± 3.1	21.3 ± 2.5	20.1 ± 2.7*
	DDD	20.0 ± 3.9	20.15 ± 3.2	22.8 ± 3.0*
TVI-A	AAI	6.9 ± 1.8	6.53 ± 1.4	8.5 ± 0.9
	DDD	7.05 ± 1.4	7.0 ± 1.2	8.14 ± 1.0
FT-MV (ms)	AAI	575 ± 45	580 ± 38	440 ± 50*
	DDD	600 ± 52	610 ± 45	510 ± 60*
FT-A (ms)	AAI	152 ± 32	150 ± 30	180 ± 28
	DDD	145 ± 25	140 ± 28	150 ± 30

* Διαφορά μεταξύ AAI και DDD, P < 0.05

Οι συντομογραφίες όπως στον Πίνακα I.

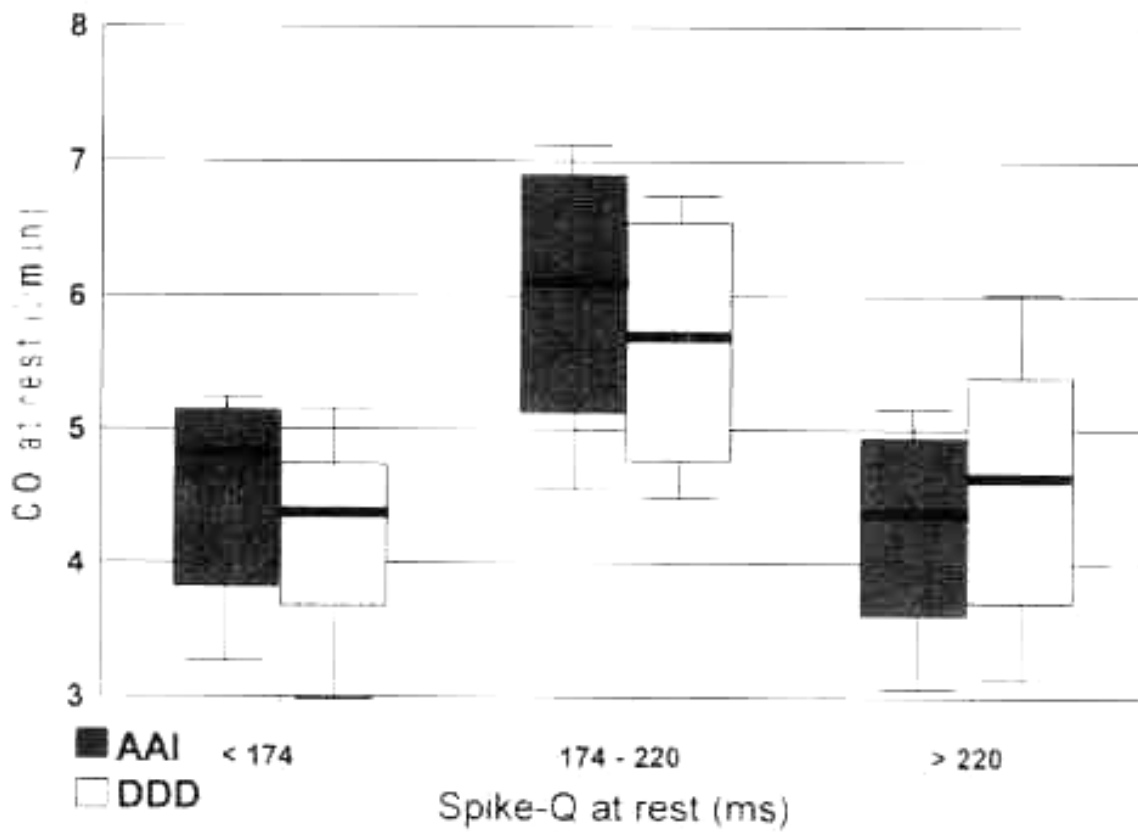
Πίνακας III. Μετρήσεις καρδιοπνευμονικής άσκησης

	AAI	DDD	P
Χρόνος εισόδου στον AT (min)	13.7 ± 3	14.2 ± 2.4	NS
VO ₂ (mL/min)	1483 ± 345.5	1491 ± 366.3	NS
VO _{2AT} (mL/Kg/min)	20.098 ± 0.2	20.1 ± 4.93	NS
VO _{2AT} /pulse (mL)	11.3 ± 3	11.2 ± 3.1	NS

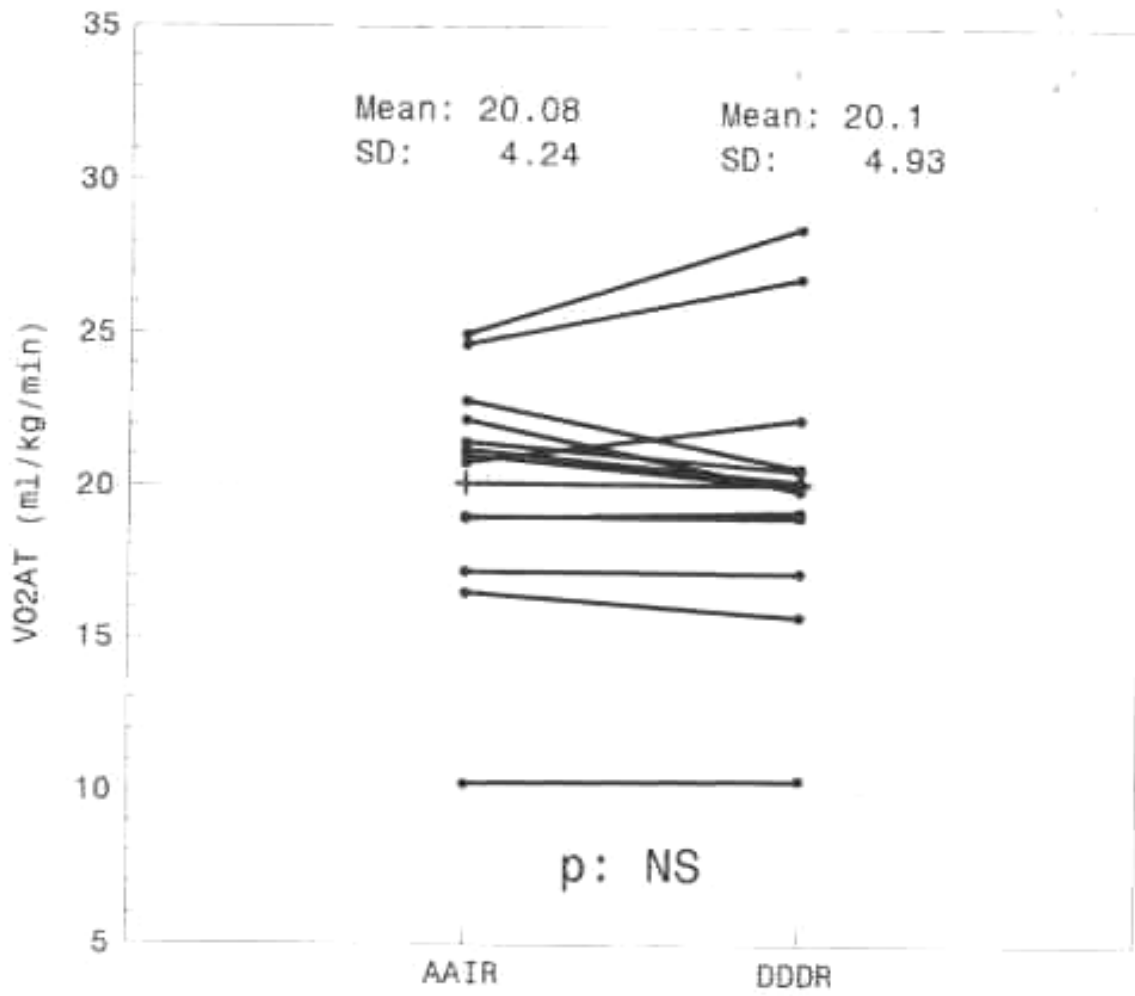
AT: Αναερόβιος οδός

VO_{2AT}: Κατανάλωση οξυγόνου κατά τον αναερόβιο ουδό

VO_{2AT} /pulse: Κατανάλωση οξυγόνου ανά παλμό



Εικόνα 1. Η καρδιακή παροχή (CO) κατά τη διάρκεια AAI και DDD βηματοδότησης σε 60 π.κ.λ. για διαφορετικά BE-R διαστήματα.



Εικόνα 2. Η κατανάλωση οξυγόνου κατά τον αναερόβιο σπύδο στην AAIR και DDDR βηματοδότηση.

ΕΒΔΟΜΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ DDD ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΣΤΙΣ ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΝΕΥΡΟ-ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΜΥΟΠΑΘΕΙΑ.

7.1 Εισαγωγή

Η DDD βηματοδότηση έχει προταθεί ως εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με ανθεκτική στα φάρμακα υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια (ΥΑΚ) (ACC/AHA Guidelines, 1998). Η προδιέγερση της κορυφής της δεξιάς κοιλίας και η καθυστερημένη διέγερση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, που εξασφαλίζονται με τον κατάλληλο προγραμματισμό της κ/κ, οδηγεί στην ελάττωση της κλίσης πίεσης στον ΧΕΑΚ, την ελάττωση της συχνά παρατηρούμενης ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδος και, τέλος, βελτιώνει τα συμπτώματα των ασθενών. Προηγούμενες μελέτες (Jeanrenaud, 1992, Fapanarazir, 1992) έχουν ξεκαθαρίσει το αιμοδυναμικό αποτέλεσμα της DDD βηματοδότησης χρησιμοποιώντας επεμβατικές ή/και υπερηχογραφικές μεθόδους. Ωστόσο, η επίδρασή της στην καρδιοπνευμονική λειτουργία κατά την κόπωση παραμένει αδιευκρίνιστη. Επιπλέον δεν έχει μελετηθεί εάν η βηματοδότηση προκαλεί μεταβολές στο νευροορμονική δραστηριότητα τέτοιων ασθενών, η οποία έχει βρεθεί ότι είναι επηρεασμένη (Nishigaki, 1996, Ajiki, 1993).

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει τις βραχυ- και μακροχρόνιες μεταβολές του νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP) και της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (c-AMP), καθώς επίσης και των

εργοσπιρομετρικών παραμέτρων που προκύπτουν από την βηματοδότηση σε ασθενείς με ΥΑΚ και συμπτώματα που επιμένουν παρά την φαρμακευτική αγωγή.

7.2 Υλικό και μέθοδοι

Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 8 ασθενείς με ΥΑΚ (5 άνδρες, ηλικία 56 ± 7 έτη). Η διάγνωση της νόσου στηρίχθηκε σε υπερηχογραφικά κριτήρια. Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν συμπτώματα παρά την λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή. Τα κριτήρια εισόδου στην μελέτη ήταν κλίση πίεσης στον ΧΕΑΚ > 30 mmHg στην ηρεμία, ύπαρξη φλεβοκομβικού ρυθμού, ικανότητα για άσκηση στον κυλιόμενο τάπητα, ικανοποιητικές υπερηχογραφικές εικόνες και απουσία οποιασδήποτε βαλβιδοπάθειας εκτός από ανεπάρκεια μιτροειδούς εξαιτίας της ΥΑΚ.

Η λαμβανόμενη από τους ασθενείς φαρμακευτική αγωγή παρέμεινε αμετάβλητη στην διάρκεια της μελέτης. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής του Νοσοκομείου και οι ασθενείς που πήραν μέρος, έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους, αφού προηγουμένως ενημερώθηκαν για το πρωτόκολλο.

Σε όλους τους ασθενείς εμφυτεύθηκε μόνιμος DDD βηματοδότης και η κ/κ προγραμματίστηκε έτσι, ώστε να εξασφαλίζει την πλήρη βηματοδοτική διέγερση των κοιλιών. Η κ/κ αυτή καθυστέρηση είναι η μεγαλύτερη που εξασφαλίζει ένα QRS σύμπλεγμα ίσο σε εύρος με αυτό που προκύπτει κατά την VVI βηματοδότηση. Μία ημέρα πριν την εμφύτευση του βηματοδότη, καθώς επίσης 3 ημέρες, 3 μήνες και 12 μήνες μετά οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε διαθωρακική υπερηχογραφική μελέτη, καρδιοπνευμονική δοκιμασία κοπώσεως,

ενώ μετρήθηκαν τα επίπεδα του ANP και c-AMP του ορού. Η δοκιμασία κοπώσεως έγινε με το τροποποιημένο πρωτόκολλο Naughton και διεκόπητο όταν οι ασθενείς ανέφεραν κάποιο σύμπτωμα. Για την συνεχή καταγραφή των δεδομένων από την ανταλλαγή των αερίων χρησιμοποιήθηκε σύστημα ανάλυσης ανά αναπνοή (Oxycon A, Jaeger). Η κατανάλωση οξυγόνου μετρήθηκε κατά το μέγιστο της κόπωσης (μέση τιμή των τελευταίων 30 sec), καθώς επίσης κατά τον αναερόβιο ουδό (δηλ. το σημείο εκείνο που παρατηρήθηκε αύξηση στο αναπνευστικό ισοδύναμο του οξυγόνου χωρίς ταυτόχρονη αύξηση του αναπνευστικού ισοδύναμου του διοξειδίου του άνθρακα). Η μέτρηση του ANP και c-AMP του πλάσματος έγινε με ραδιοανοσολογική μέθοδο πάντοτε την ίδια ώρα της ημέρας (10 πμ) και αφού προηγουμένως οι ασθενείς παρέμεναν κατακεκλιμένοι για μία ώρα. Τα δείγματα του αίματος συνελέγησαν μέσα σε ειδικά σωληνάρια που περιείχαν EDTA για το c-AMP και EDTA και τρασιλόλη για την μέτρηση του ANP. Μετά από φυγοκέντρηση στους 4° C, αφαιρέθηκε το πλάσμα και αποθηκεύθηκε στους -35° C μέχρι την πραγματοποίηση της ανάλυσης.

7.3 Στατιστική ανάλυση

Η μέθοδος της ανάλυσης της διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστεί η διαχρονική πορεία των παραμέτρων που μετρήθηκαν πριν και μετά τη βηματοδότηση. Συνθήκες ομαλότητας και ομοιογένειας ελέγχθηκαν με το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov και Cochran C-test, αντίστοιχα. Χρησιμοποιήθηκε το πολυπαραγοντικό test του Pylais, όταν πληρούνταν οι προϋποθέσεις, ενώ οι ε-σταθμισμένες τιμές των

Greenhouse και Greisser χρησιμοποιήθηκαν όταν οι προϋποθέσεις δεν πληρούνταν. Το κριτήριο σημαντικότητας ήταν 5%.

7.4 Αποτελέσματα

Η κ/κ που εξασφάλιζε την πλήρη βηματοδοτική διέγερση των κοιλιών κατά την VDD βηματοδότηση ήταν 80 ± 23 ms. Όπως εκτιμήθηκε από το υπερηχογράφημα η άμεση ελάττωση της κλίσης πίεσης στον ΧΕΑΚ ήταν σημαντική (από 70 ± 18 σε 25 ± 12 mmHg, $p < 0,05$). Μετά από τρεις και δώδεκα μήνες η μείωση αυτή παρέμεινε αμετάβλητη (26 ± 9 και 24 ± 11 mmHg, αντίστοιχα). Αμέσως μετά την εμφύτευση του βηματοδότη παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην καρδιοπνευμονική ικανότητα για άσκηση (Πίνακας I). Η κατανάλωση οξυγόνου στο μέγιστο της άσκησης και κατά τον αναερόβιο ουδό αυξήθηκε σημαντικά ($p < 0,05$), ενώ παράλληλα αυξήθηκε σημαντικά και ο χρόνος άσκησης. Οι εργοσπιρομετρικές παράμετροι εξακολούθησαν να βελτιώνονται σημαντικά τους τρεις πρώτους μήνες, ενώ δεν βρέθηκε παραπέρα βελτίωση στους δώδεκα μήνες. Η διάρκεια άσκησης παρουσίασε μία τάση αύξησης κατά την ίδια χρονική περίοδο, η οποία δεν έφτασε σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Στον Πίνακα II φαίνονται οι τιμές του ANP και του c-AMP πριν και μετά την βηματοδότηση. Τα επίπεδα του ANP ελαττώθηκαν σημαντικά 3 ημέρες μετά την εμφύτευση του βηματοδότη και η ελάττωση αυτή παρέμεινε σε όλη την διάρκεια της μελέτης. Αντίθετα τα επίπεδα του c-AMP δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά από την βηματοδότηση.

7.5 Συζήτηση

Στην μελέτη αυτή βρέθηκε ότι η DDD βηματοδότηση εκτός από την ελάττωση της κλίσης πίεσης στον ΧΕΑΚ οδήγησε σε σημαντική βραχυ- και μακροχρόνια αύξηση της αερόβιας ικανότητας των ασθενών με ΥΑΚ ανθεκτική στην φαρμακευτική αγωγή. Επί πλέον η DDD βηματοδότηση οδήγησε στην άμεση ελάττωση των επιπέδων του ANP του πλάσματος, τα οποία παρέμειναν σταθερά ελαττωμένα μακροχρονίως.

7.5.1 Η επίδραση της βηματοδότησης στην ικανότητα για άσκηση

Τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών που αφορούν την επίδραση της βηματοδότησης στην ικανότητα για άσκηση ασθενών με ΥΑΚ είναι αλληλοσυγκρουόμενα. Σε ορισμένες από αυτές η ικανότητα για άσκηση εκτιμήθηκε με τον χρόνο άσκησης, ενώ σε άλλες βασίστηκε στην κατανάλωση οξυγόνου. Ο Fananarazir και συν (1992) βρήκαν σημαντική αύξηση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου 1,5 - 3 μήνες μετά από DDD βηματοδότηση (από $18,45 \pm 2,4$ σε $20,4 \pm 2,3$ ml/kg/min, $p < 0,005$). Οι ίδιοι συγγραφείς σε μια πιο μακροχρόνια μελέτη (1994), βρήκαν βελτίωση στη διάρκεια άσκησης ένα χρόνο μετά την εμφύτευση του βηματοδότη (από 319 ± 161 σε 429 ± 170 sec, $p < 0,00001$). Αντίθετα, ο Nishimura και συν (1997) δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές, βραχυχρόνια, στη διάρκεια της άσκησης και στην μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου. Ο Kappenberger και συν (1997), στην μελέτη PIC, βρήκαν ότι είχαν όφελος από την βηματοδότηση μόνον οι ασθενείς με χρόνο άσκησης μικρότερο από 10 min πριν την εμφύτευση του βηματοδότη. Οι ασθενείς αυτοί αύξησαν τον χρόνο άσκησης κατά 21%.

Σε μια άλλη μελέτη (Rishi, 1997) στην οποία συμπεριελήφθησαν παιδιά με ΥΑΚ, ο χρόνος άσκησης αυξήθηκε σημαντικά μετά από 6 μήνες βηματοδότησης (από $8 \pm 1,8$ σε $9,9 \pm 1,8$ min, $p < 0,05$). Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση των αναπνεομένων αερίων για την πιο αντικειμενική εκτίμηση της ικανότητας για άσκηση. Τα αποτελέσματά μας είναι σύμφωνα με εκείνα του Fanaparazir και συν. Ωστόσο στην μελέτη αυτή, αν και συμπεριελήφθη ένας μικρός αριθμός ασθενών, βρέθηκε ότι η ικανότητα για άσκηση βελτιώνεται σύντομα (3 ημέρες) μετά την έναρξη της βηματοδότησης, εξακολουθεί να βελτιώνεται τους πρώτους 3 μήνες και παραμένει σταθερά βελτιωμένη 12 μήνες αργότερα. Τα παραπάνω αναφερθέντα διαφορετικά ευρήματα των προηγούμενων μελετών πιστεύουμε ότι οφείλονται στον διαφορετικό σχεδιασμό τους, στην ανομοιογένεια των συμπεριληφθέντων ασθενών και πιθανόν στη μεγάλη διακύμανση του θεραπευτικού αποτελέσματος της βηματοδότησης από ασθενή σε ασθενή.

7.5.2 Η επίδραση της VDD βηματοδότησης στην νευροορμονική δραστηριότητα

Ο ANP εκκρίνεται κυρίως από το κολπικό μυοκάρδιο και η αύξηση της συγκέντρωσής του στο πλάσμα αντανακλά την αυξημένη ενδοκολπική πίεση (Haufe, 1987). Ο ANP καταστέλλει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ενώ παράλληλα προκαλεί αγγειοδιαστολή και νατριούρηση. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η συγκέντρωση του ANP στο πλάσμα ασθενών με ΥΑΚ είναι αυξημένη (Nishigaki, 1996). Στην παρούσα μελέτη για πρώτη φορά βρέθηκε ότι η DDD βηματοδότηση σε ασθενείς με ΥΑΚ προκαλεί βραχυχρόνια και μακροχρόνια ελάττωση των επιπέδων του ANP στο πλάσμα.

Η ελάττωση αυτή προφανώς οφείλεται στην ελάττωση των ενδοκοιλιακών πιέσεων που έχει βρεθεί σε προηγούμενες μελέτες (Fanaparazir, 1992, Fanaparazir, 1994) ότι προκαλεί η DDD βηματοδότηση και πιθανόν έχει κάποια σημασία στην άμβλυνση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΥΑΚ.

Το c-AMP αποτελεί τον άμεσο μεταβιβαστή της συμπαθητικής δραστηριότητας σε πολλά όργανα, συμπεριλαμβανομένης και της καρδιάς. Το κυκλικό αυτό νουκλεοτίδιο θεωρείται αξιόπιστος δείκτης της ενδογενούς αδρενεργικής δραστηριότητας (Kunitada, 1978). Στην παρούσα μελέτη, αντίθετα με τον ANP, τα επίπεδα του c-AMP στο πλάσμα δεν βρέθηκε να αλλάζουν σημαντικά από την βηματοδότηση. Αυτό σημαίνει ότι το αποτέλεσμα της δράσης των κατεχολαμινών στους β-υποδοχείς δεν άλλαξε σημαντικά μετά την βηματοδότηση στους ασθενείς της μελέτης μας.

7.6 Συμπεράσματα

Τα ευρήματα της μελέτης μας υποδηλώνουν ότι σε ασθενείς με ΥΑΚ και κλίση πίεσης > 30 mmHg στον ΧΕΑΚ, η DDD βηματοδότηση με κατάλληλα προγραμματισμένη κ/κ βελτιώνει την καρδιοπνευμονική απόδοση άμεσα και μακροπρόθεσμα. Επιπλέον, τα επίπεδα του ANP στο πλάσμα ελαττώνονται σημαντικά αμέσως μετά την βηματοδότηση και η ελάττωση αυτή παραμένει μακροχρονίως. Η ελάττωση αυτή εκτός από την ενδεχόμενη παθοφυσιολογική της σημασία μπορεί να χρησιμεύει και σαν δείκτης αιμοδυναμικής βελτίωσης των ασθενών με ΥΑΚ από την βηματοδότηση.

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας I. Μεταβολές στις παραμέτρους άσκησης μετά από DDD βηματοδότηση ασθενών με ΥΑΚ.

	Πριν τη βηματοδότηση (Α)	3 ημέρες μετά (Β)	3 μήνες μετά (Γ)	12 μήνες μετά (Δ)
VO _{2AT} (mL/min)	16 ± 3	17.8 ± 2*	21.6 ± 4*^	22.5 ± 5*^
PVO ₂ (mL/Kg/min)	20.1 ± 3	23.4 ± 3*	24.8 ± 6*^	24.9 ± 6*^
Διάρκεια (min)	12.9 ± 1.4	14. ± 1*	15.2 ± 2*	15.4 ± 3*

*= P < 0.05 vs. A,

^: P < 0.05 vs B

VO_{2AT} : κατανάλωση οξυγόνου κατά τον αναερόβιο ουδό

PVO₂: μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου

Πίνακας II. Μεταβολές των νευροορμονικών παραμέτρων μετά από DDD βηματοδότηση ασθενών με ΥΑΚ.

	Πριν τη βηματοδότηση (Α)	3 ημέρες μετά (Β)	3 μήνες μετά (Γ)	12 μήνες μετά (Δ)
ANP (fmol/mL)	85.4 ± 5.7	75.4 ± 7.3*	73.2 ± 6.7*	72.9 ± 7*
c-AMP (pmol/mL)	15.2 ± 4.1	18.3 ± 6.7^	17.1 ± 5.2^	16.8 ± 5^

*: P < 0.05 vs. Α, Β, Γ, Δ

^: P NS Β vs Γ, Β vs Δ, Γ vs Δ

ANP: κολπικός νατριουρητικός παράγων

c-AMP: κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη

ΟΓΔΟΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ DDD ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΔΙΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΜΥΟΠΑΘΕΙΑ.

8.1 Εισαγωγή

Η καρδιακή βηματοδότηση έχει αποδειχθεί χρήσιμη στην θεραπεία ασθενών με ΥΑΚ που εξακολουθούν να παρουσιάζουν συμπτώματα παρά την λήψη φαρμακευτικής αγωγής (McDonald, 1988, Jeanrenaud, 1992, Fananapazir, 1992). Η θεραπεία αυτή οδηγεί στην αιμοδυναμική βελτίωση του αιμοδυναμικού προφίλ και στην συμπτωματική ανακούφιση των ασθενών αυτών. Ωστόσο, δεν είναι μέχρι τώρα γνωστό εάν η καρδιακή βηματοδότηση βελτιώνει και την πρόγνωση των ασθενών αυτών που όπως είναι γνωστό εμφανίζουν υψηλή επίπτωση αιζνιδίου καρδιακού θανάτου (McKenna, 1989).

Η ελατωμένη ΜΚΣ έχει βρεθεί ότι είναι ένας αξιόλογος αρνητικός προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο (Farrell, 1991, Bigger, 1988, Farrel, 1991, Kleiger, 1987). Προηγούμενες μελέτες, όχι όμως όλες, έχουν δείξει ότι η ΜΚΣ είναι ελαττωμένη σε ασθενείς με υπερτροφική καρδιομυοπάθεια (Counihan, 1993, Gilligan, 1993). Στην παρούσα μελέτη εξετάσαμε αρχικά τους δείκτες της ΜΚΣ στην διάσταση του χρόνου, ασθενών με ΥΑΚ συγκριτικά μ'εκείνους υγιών μαρτύρων και στην συνέχεια διερευνήσαμε εάν η μακροχρόνια βηματοδότηση μεταβάλλει τους δείκτες αυτούς στους ασθενείς με ΥΑΚ.

8.2 Υλικό και μέθοδοι

Στην μελέτη πήραν μέρος 11 ασθενείς (7 άνδρες, μέση ηλικία 52 ± 8 έτη) με ΥΑΚ. Η διάγνωση της νόσου στηρίχθηκε σε υπερηχογραφικά κριτήρια και επιβεβαιώθηκε με καρδιακό καθετηριασμό. Μελετήθηκαν ακόμη 10 υγιείς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας και φύλου (6 άνδρες, μέση ηλικία 53 ± 9 έτη). Τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των μαρτύρων φαίνονται στον πίνακα I. Όλοι οι ασθενείς εξακολουθούσαν να παρουσιάζουν συμπτώματα παρά την λήψη αγωγής με β-αναστολείς ή/και αναστολείς των ιόντων Ca^{++} σε ικανές δόσεις. Στην διάρκεια της μελέτης δεν υπήρξε μεταβολή στη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών. Κριτήρια εισόδου ήταν η ύπαρξη κλίσης πίεσης στον χώρο εξόδου της αριστεράς κοιλίας (ΧΕΑΚ) μεγαλύτερη από 30 mmHg στην ηρεμία, φυσιολογική λειτουργία του φλεβοκόμβου, ικανότητα για εκτέλεση δοκιμασίας κοπώσεως, και ικανοποιητικές υπερηχογραφικές καταγραφές. Εξαιρέθηκαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ισχαιμική καρδιακή νόσο, κολπική μαρμαρυγή ή διαταραχές αγωγής. Όλοι οι υγιείς μάρτυρες είχαν κλινική εξέταση χωρίς παθολογικά ευρήματα, φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα και αρνητική δοκιμασία κόπωσης.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Νοσοκομείου και οι συμμετέχοντες έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους, αφού προηγουμένως ενημερώθηκαν για το πρωτόκολλο της μελέτης.

Σε όλους τους ασθενείς εμφυτεύθηκε μόνιμος DDD βηματοδότης και η κ/κ προγραμματίστηκε έτσι, ώστε να εξασφαλίζει την πλήρη βηματοδοτική διέγερση του κοιλιακού μυοκαρδίου κατά την ηρεμία και την κόπωση.

Χρησιμοποιήθηκε δηλαδή η μεγαλύτερη κ/κ που οδηγούσε σε QRS σύμπλεγμα ομοίου εύρους με αυτό κατά την VVI βηματοδότηση. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφική εξέταση (Sonos 2500) και 24ωρη Holter ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή (Marquette 8500 Series recorder, Milwaukee, WI, USA) 3 ημέρες πριν και 1 χρόνο μετά την εμφύτευση του βηματοδότη. Κατά την δεύτερη Holter καταγραφή ο βηματοδότης είχε προγραμματισθεί ως AAI με βασική συχνότητα 30 π.κ.λ., ώστε οι ασθενείς να έχουν το δικό τους ρυθμό. Σε δύο 24-ωρες Holter καταγραφές και με διαφορά ενός χρόνου υποβλήθησαν και τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Από τις 24ωρες αυτές καταγραφές σε κάθε περίπτωση αξιολογήθηκαν οι παρακάτω δείκτες της ΜΚΣ στην διάσταση του χρόνου: το μέσο NN, η SDNN, η SD, η SDANN, το pNN50 και η rMSSD. Οι τέσσερις πρώτοι από τους δείκτες αυτούς αντανakλούν συνολικά την ΜΚΣ, ενώ οι δύο τελευταίοι υποδηλώνουν την δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού.

8.3 Στατιστική ανάλυση

Περιγραφικά στατιστικά για δείκτες κεντρικής τάσης και διασποράς σε συνεχών μεταβλητών δίνονται στους πίνακες ως μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις, αντίστοιχα. Η σύγκριση των δεικτών ΜΚΣ μεταξύ των 2 ομάδων έγινε είτε με τον έλεγχο του Student t-test για ανεξάρτητα δείγματα, είτε με το μη-παραμετρικό Mann-Whitney. Η διαχρονική σύγκριση των τιμών των δεικτών της ΜΚΣ εντός των 2 ομάδων έγινε με το t-test για συσχετισμένα δείγματα ή με τον έλεγχο του Wilcoxon. Η μέθοδος της γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί ο βαθμός της συσχέτισης και

η ισχύς της συνάφειας μεταξύ των δύο μετρήσεων. Τιμές του δείκτη συσχέτισης και της κλίσης κοντά στο 1 είναι ενδεικτικές για τέλεια αναπαραγωγιμότητα.

8.4 Αποτελέσματα

Η πλήρης βηματοδοτική διέγερση του κοιλιακού μυοκαρδίου επετεύχθη σε όλους τους ασθενείς, κατά την ηρεμία και την κόπωση, με τον προγραμματισμό μιας κ/κ $84,54 \pm 12,9$ ms, ενώ η λειτουργία του συστήματος ήταν VDD. Η Doppler υπερηχογραφική εξέταση αποκάλυψε ότι η κλίση πίεσης στον ΧΕΑΚ μειώθηκε σε όλους τους ασθενείς μετά από 1 χρόνο βηματοδότησης (από $70,27 \pm 12,64$ σε $28,5 \pm 9$ mmHg, $p < 0,001$). Τα συμπτώματα των ασθενών, βασισμένα στο ιστορικό και την ταξινόμηση NYHA βελτιώθηκαν ως ακολούθως: Η NYHA τάξη από $3,1 \pm 0,5$ σε $1,8 \pm 0,4$ ($p < 0,01$). Η δύσπνοια από $2,8 \pm 0,6$ σε $1,5 \pm 0,3$ ($p < 0,01$) η στηθάγχη από $1,6 \pm 0,8$ σε $0,4 \pm 0,2$ ($p < 0,01$).

Στον πίνακα II φαίνονται οι μέσες τιμές και οι σταθερές αποκλίσεις των δεικτών της ΜΚΣ στην διάσταση του χρόνου πριν και 1 χρόνο μετά την έναρξη της βηματοδότησης, καθώς και οι μεταβολές των αντίστοιχων δεικτών της ομάδας ελέγχου στο ίδιο χρονικό διάστημα. Πριν την βηματοδότηση οι μέσες τιμές των δεικτών αυτών ήταν μικρότερες στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες, εκτός από το μέσο NN, το οποίο ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς χωρίς ωστόσο η διαφορά να είναι σημαντική.

Μετά από ένα χρόνο καρδιακής βηματοδότησης παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των SD, rMSSD και pNN50 ($p < 0,001$) στην ομάδα των

ασθενών με ΥΑΚ, ενώ οι υπόλοιποι δείκτες της ΜΚΣ δεν παρουσίασαν αξιοσημείωτες διαφορές. Στο ίδιο χρονικό διάστημα οι αντίστοιχοι δείκτες της ΜΚΣ της ομάδος ελέγχου δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά εκτός ίσως από το μέσο NN που είχε μία τάση αύξησης ($p < 0,042$). Σαν αποτέλεσμα των μεταβολών των δεικτών της ΜΚΣ μετά από 1 χρόνο καρδιακής βηματοδότησης οι τιμές των rMSSD και pNN50 στους ασθενείς με ΥΑΚ δεν διέφεραν σημαντικά από εκείνες των ατόμων της ομάδος ελέγχου. Η τιμή του SD μολονότι παρουσίασε αύξηση εξακολούθησε να είναι μικρότερη από την αντίστοιχη της ομάδος ελέγχου ($p = 0,017$).

8.4.1 Γραμμική παλινδρόμηση για την συσχέτιση των δεικτών της ΜΚΣ

Στον πίνακα II φαίνεται η κλίση (β) της καρδιακής συχνότητας και των δεικτών της ΜΚΣ των ασθενών και των υγιών μαρτύρων. Στους τελευταίους η κλίση είναι πολύ κοντά στο 1 για όλους τους δείκτες υποδηλώνοντας έτσι πολύ καλή συσχέτιση ανάμεσα στις δύο ομάδες τιμών. Στους ασθενείς με ΥΑΚ οι δείκτες μέσο NN, SDNN και SDANN παρουσίασαν στενή συσχέτιση ενώ οι SD, rMSSD και pNN50 αυξήθηκαν σημαντικά σε όλους (Εικόνα 1).

8.5 Συζήτηση

Στην μελέτη αυτή βρήκαμε: α) ότι η ΜΚΣ των ασθενών με ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή ΥΑΚ είναι ελαττωμένη και β) δείξαμε για πρώτη φορά ότι στους ασθενείς αυτούς η μακροχρόνια βηματοδότηση οδηγεί στην

επαναφορά στο φυσιολογικό των δεικτών εκείνων της ΜΚΣ που χαρακτηρίζουν την δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού στην καρδιά.

8.5.1 Η ΜΚΣ στους ασθενείς με ΥΑΚ

Στην βιβλιογραφία υπάρχουν σχετικά λίγες μελέτες που αναφέρονται στην ΜΚΣ ασθενών με υπερτροφική καρδιομυοπάθεια και ακόμη λιγότερες είναι εκείνες που περιλαμβάνουν ασθενείς με αποφρακτικού τύπου υπερτροφική καρδιομυοπάθεια. Σε όλες αυτές τις μελέτες έχει βρεθεί ότι η δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην καρδιά είναι παθολογική χωρίς ωστόσο να συμφωνούν ως προς το σκέλος του ΑΝΣ που είναι επηρεασμένο. Ο Ajiki και συν (1993) σε μια μελέτη σε 15 ασθενείς με υπερτροφική καρδιομυοπάθεια (3 ασθενείς με ΥΑΚ) βρήκε αυξημένο τον τόνο του συμπαθητικού και ελαττωμένη την παρασυμπαθητική δραστηριότητα στην διάρκεια της νύχτας. Ο Gilligan και συν (1993) βρήκαν ότι οι ασθενείς με υπερτροφική καρδιομυοπάθεια παρουσιάζουν ελαττωμένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού στην καρδιά. Ο Counihan και συν (1993) βρήκαν επίσης, σε μία μεγάλη σειρά ασθενών με υπερτροφική καρδιομυοπάθεια (20 με ΥΑΚ, κλίση πίεσης στον ΧΕΑΚ > 30 mmHg) ότι η παρασυμπαθητική επίδραση στην ΜΚΣ ήταν ελαττωμένη στους ασθενείς εκείνους που εμφάνιζαν συμπτώματα και αρρυθμίες. Επιπλέον, στην μελέτη αυτή βρήκαν ότι οι τιμές των δεικτών της ΜΚΣ ήταν ανεξάρτητες από την παρουσία ή το μέγεθος της απόφραξης του ΧΕΑΚ.

Αντίθετα με τους παραπάνω συγγραφείς, ο Fei και συν (1995) σε μία μελέτη που συμπεριέλαβαν 31 ασθενείς με υπερτροφική καρδιομυοπάθεια

βρήκαν ότι η δραστηριότητα του συμπαθητικού ήταν ελαττωμένη στην διάρκεια της καθημερινής δραστηριότητας. Απέδωσαν μάλιστα τις διαταραχές αυτές στην διαταραγμένη συστολική και διαστολική λειτουργία της αρ. κοιλίας που παρατηρείται σε τέτοιους ασθενείς. Ο Bonaduce και συν (1997) σε μία πρόσφατη μελέτη, στην οποία συμπεριελήφθησαν 33 ασθενείς με υπερτροφική καρδιομυοπάθεια (11 με κλίση πίεσης στον ΧΕΑΚ > 30 mmHg) διαπίστωσαν απόσυρση του παρασυμπαθητικού, η οποία ήταν περισσότερο εμφανής στους ασθενείς με συμπτώματα, όπως η δύσπνοια, το προκάρδιο άλγος στην προσπάθεια και η συγκοπή. Στην μελέτη αυτή οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι οι δείκτες της ΜΚΣ δεν διέφεραν ανάμεσα στους ασθενείς με ή χωρίς απόφραξη στον ΧΕΑΚ. Σε μια πιο πρόσφατη, ωστόσο, μελέτη από τον Limbruno και συν (1998) βρέθηκε ότι από τους ασθενείς με υπερτροφική καρδιομυοπάθεια, μόνον εκείνοι που παρουσίαζαν απόφραξη στον ΧΕΑΚ εμφάνιζαν διαταραχές στην δραστηριότητα του ΑΝΣ στην καρδιά.

Πρέπει να σημειωθεί ότι στις παραπάνω μελέτες πήραν μέρος ασθενείς με διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά (ηλικία, συμπτώματα), που με βεβαιότητα επηρεάζουν την ΜΚΣ. Επιπλέον, σε ορισμένες απ' αυτές αναλύθηκαν οι δείκτες της ΜΚΣ στην διάσταση των συχνοτήτων από 24-ώρες ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές. Η μέθοδος αυτή έχει πρόσφατα αμφισβητηθεί καθ'όσον μπορεί να αποκρύψει αρκετές πληροφορίες για την δραστηριότητα του ΑΝΣ (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Στην δική μας μελέτη αξιολογήσαμε τους δείκτες της ΜΚΣ στην διάσταση του χρόνου. Οι τελευταίοι θεωρούνται ως οι πλέον αξιόπιστοι κατά

την ανάλυση παρατεταμένων ηλεκτροκαρδιογραφικών καταγραφών. Τα αποτελέσματά μας τα οποία είναι σύμφωνα με εκείνα των περισσότερων μελετών, δείχνουν ότι συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες, οι ασθενείς με ΥΑΚ παρουσιάζουν σημαντική ελάττωση των δεικτών εκείνων της ΜΚΣ που αντανακλούν την δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού στην καρδιά.

8.5.2 Η καρδιακή βηματοδότηση στους ασθενείς με ΥΑΚ

Τα τελευταία χρόνια η καρδιακή βηματοδότηση έχει αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμη εναλλακτική θεραπεία στους ασθενείς με ΥΑΚ, που εξακολουθούν να παρουσιάζουν συμπτώματα, παρά την λήψη της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Στην τελευταία μάλιστα ταξινόμηση των ενδείξεων για μόνιμη βηματοδότηση από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία και το Κολλέγιο, η ανθετική στα φάρμακα ΥΑΚ περιλαμβάνεται στην κατηγορία ΙΙβ. Η προδιέγερση της κορυφής της δεξιάς κοιλίας και η καθυστερημένη διέγερση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, που μπορούν να εξασφαλιστούν με τον κατάλληλο προγραμματισμό της κ/κ, οδηγούν στην ελάττωση της κλίσης πίεσης στον ΧΕΑΚ, μετατοπίζουν την καμπύλη τελοσυστολικής πίεσης - όγκου προς τα δεξιά, αυξάνουν τον τελοσυστολικό όγκο της αρ. κοιλίας και ελαττώνουν το καρδιακό έργο (Pak, 1998). Μακροχρονίως η καρδιακή βηματοδότηση οδηγεί σε αναδιαμόρφωση της αρ. κοιλίας (Jeanrenaud, 1992) και ελάττωση της υπερτροφίας των τοιχωμάτων της (Fanaparazir, 1994). Τελικά βελτιώνονται τα συμπτώματα καθώς η νευροενδοκρινική δραστηριότητα των ασθενών (Σημαντηράκης, 1998). Στην παρούσα μελέτη βρήκαμε ότι η καρδιακή βηματοδότηση, εκτός από την αιμοδυναμική βελτίωση και την συμπτωματική

ανακούφιση των ασθενών, οδήγησε στην αύξηση των τιμών των δεικτών της ΜΚΣ στην διάσταση του χρόνου που αντανακλούν την δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού στην καρδιά.

Είναι χαρακτηριστικό ότι μετά από ένα χρόνο βηματοδότησης οι δείκτες rMSSD και pNN50 επανήλθαν σε επίπεδα συγκρίσιμα με εκείνα των υγιών μαρτύρων. Ωστόσο, η μελέτη δεν ήταν σχεδιασμένη έτσι, ώστε να αποκαλύψει και την αιτία των μεταβολών της ΜΚΣ που παρατηρήθηκαν. Είναι προφανές όμως ότι η βελτίωση των δεικτών της ΜΚΣ οφείλεται στην αιμοδυναμική και την συμπτωματική βελτίωση των ασθενών καθόσον οι παράγοντες αυτοί έχουν βρεθεί ότι σχετίζονται με την απόσυρση του παρασυμπαθητικού που παρατηρείται στους ασθενείς με ΥΑΚ (Bonaduce, 1997). Ωστόσο, χρειάζεται παραπέρα μελέτη σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών για την επιβεβαίωση της παραπάνω πρότασης.

Η ανευρεθείσα αύξηση της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας μετά από καρδιακή βηματοδότηση μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην ηλεκτρική σταθεροποίηση του κοιλιακού μυοκαρδίου καθιστώντας το λιγότερο ευαίσθητο για την εμφάνιση κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών, ελαττώνοντας έτσι την επίπτωση του αιφνιδίου θανάτου στους ασθενείς με ΥΑΚ. Είναι γνωστό εξάλλου ότι σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο η αύξηση της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας στην καρδιά συμβάλλει στην ελάττωση της επίπτωσης του αιφνιδίου θανάτου. Σε προηγούμενες μεέτες η ΜΚΣ δεν έχει βρεθεί ότι αποτελεί προβλεπτικό δείκτη για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σε ασθενείς με ΥΑΚ (Counihan, 1993, Fei, 1995). Πρέπει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι στις μελέτες αυτές συμπεριελήφθησαν κυρίως νεαροί ασθενείς στους οποίους ο

αιφνίδιος θάνατος αποδίδεται κατά κύριο λόγο σε αιμοδυναμικές διαταραχές. Σε μεγαλύτερους ασθενείς, στους οποίους το αρχικό γεγονός που οδηγεί στον αιφνίδιο θάνατο είναι πιθανότατα μια κοιλιακή αρρυθμία, η ηλεκτρική σταθεροποίηση του κοιλιακού μυοκαρδίου έχει ιδιαίτερη σημασία.

Στην μελέτη, εξάλλου, του Counihan και συν (1993) βρέθηκε ότι η ελάττωση της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας στην καρδιά συνδεόταν με αυξημένη υπερκοιλιακή και κοιλιακή αρρυθμογένεση. Από την δική μας μελέτη, μολονότι δεν εξετάσαμε εάν οι δείκτες της ΜΚΣ είχαν σχέση με την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών, μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι η καρδιακή βηματοδότηση μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στην ελάττωση των αρρυθμιολογικών θανάτων σε ασθενείς με ΥΑΚ λόγω της "φυσιολογικοποίησης" της παρασυμπαθητικοτονικής δραστηριότητας που προκαλεί.

8.5.3 Περιορισμοί της Μελέτης

Πρέπει να σημειωθεί ότι ο αριθμός των ασθενών που πήραν μέρος στην μελέτη ήταν σχετικά μικρός. Επειδή, ωστόσο, όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν αύξηση στους ίδιους δείκτες της ΜΚΣ μετά την έναρξη της βηματοδότησης, ενώ οι αντίστοιχοι δείκτες στους υγιείς παρέμεναν αμετάβλητοι, πιστεύουμε ότι τα συμπεράσματα της μελέτης είναι αξιόπιστα και σημαντικά.

Πίνακας Ι. Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΥΑΚ και των μαρτύρων

	Ασθενείς	Μάρτυρες
Ηλικία (έτη)	52 ± 8	53 ± 9
Φύλλο (Α/Γ)	7/4	6/4
Πάχος ΜΚΔ (mm)	18.0 ± 2.4	9.0 ± 1.5
Πάχος προσθ. Τοιχ.ΑΚ	12 ± 3	9.0 ± 1
Κλίση πίεσης στον ΧΕΑΚ (mmHg)	70.27 ± 12.64	-
ΚΕ αρ. κοιλίας	0.72 ± 0.09	0.70 ± 0.10
Β-αναστολείς	8	-
Αναστολείς των διαύλων ασβεστίου	9	-
Λειτουργικό στάδιο (ΝΥΗΑ)	1.1 ± 0.5	-
Δύσπνοια (ΝΥΗΑ)	2.8 ± 0.6	-
Στηθάγχη (ΝΥΗΑ)	1.6 ± 0.8	-

ΝΥΗΑ: New York Heart Association

ΥΑΚ: Υπερτροφική Αποφρακτική Καρδιομυοπάθεια

ΚΕ: Κλάσμα εξώθησης

Πίνακας II. Δείκτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας στη διάσταση του χρόνου στους ασθενείς με υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια και στους μάρτυρες

	Ασθενείς με ΥΑΚ		Μάρτυρες	
	A	B	A	B
<i>Mean NN</i>	823 ± 74	788 ± 226	763 ± 86	793 ± 82
<i>SD</i>	27 ± 14	41 ± 14 [^]	56 ± 24*	59 ± 17*
<i>SDANN</i>	94 ± 20	97 ± 21	139 ± 44*	135 ± 37*
<i>SDNN</i>	103 ± 23	107 ± 20	147 ± 44*	145 ± 38*
<i>rMSSD</i>	18 ± 5	33 ± 8	34 ± 19*	34 ± 17
<i>PNN50</i>	1.03 ± 1.06	8.52 ± 4.84 [^]	10.14 ± 9.42*	10.48 ± 9.37

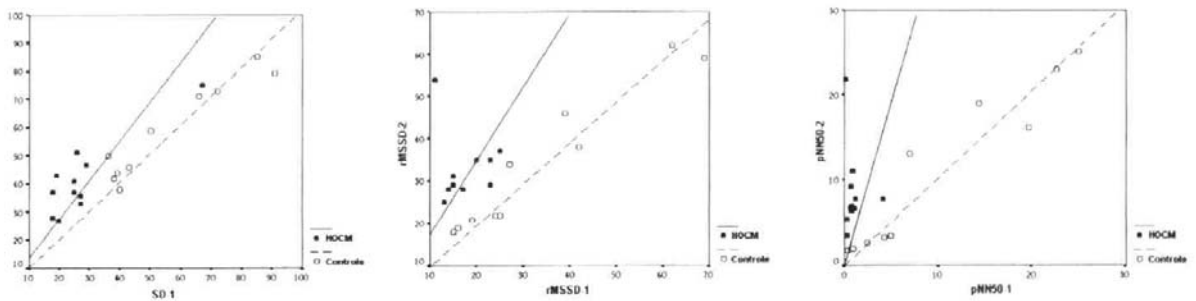
Οι τιμές έχουν εκφραστεί ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση. Οσον αφορά τους ασθενείς με ΥΑΚ στη στήλη A περιλαμβάνονται οι τιμές πριν τη βηματοδότηση και στην στήλη B οι τιμές 1 χρόνο μετά τη βηματοδότηση. Οσον αφορά τους μάρτυρες στην στήλη A και B περιλαμβάνονται οι τιμές από δύο μετρήσεις με διαφορά ενός έτους.

* P < 0.05, μάρτυρες vs ασθενείς την ίδια ημέρα

[^] P < 0.05 A vs B

Πίνακας III. Κλίση (slope) (β) των δεικτών ΚΣ και ΜΚΣ σε ασθενείς και μάρτυρες

	Μάρτυρες	Ασθενείς με ΥΑΚ
<i>Mean NN</i>	1.04 \pm 0.02	0.97 \pm 0.06
<i>SD</i>	1.01 \pm 0.04	1.38 \pm 0.10
<i>SDANN</i>	0.96 \pm 0.059	1.01 \pm 0.045
<i>SDNN</i>	0.94 \pm 0.065	1.02 \pm 0.05
<i>rMSSD</i>	1.02 \pm 0.07	3.80 \pm 1.70
<i>PNN50</i>	0.97 \pm 0.04	1.74 \pm 0.20



Εικόνα 1. Η επίδραση της χρόνιας DDD βηματοδότησης στους δείκτες της ΜΚΣ στη διάσταση του χρόνου σε 11 ασθενείς με ΥΑΚ. Γραμμική παλινδρόμηση για τους δείκτες της ΜΚΣ στη διάσταση του χρόνου στους ασθενείς με ΥΑΚ πριν και μετά από μακροχρόνια βηματοδότηση και στους υγιείς μάρτυρες για μετρήσεις των δεικτών της ΜΚΣ στα ίδια χρονικά διαστήματα. Στους μάρτυρες και οι τρεις παράμετροι έδειξαν πολύ καλή αναπαραγωγιμότητα, ενώ στους ασθενείς με ΥΑΚ δεν βρέθηκε καλή συσχέτιση ανάμεσα στις δύο ομάδες τιμών.

SD-1= τιμές πριν τη βηματοδότηση, SD-2= τιμές μετά τη βηματοδότηση. Ομοίως για τις άλλες παραμέτρους.

ΕΝΑΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα εργασία είχε τέσσερις κύριους στόχους:

- A) Να εξετάσει την επίδραση των μεταβολών της κολποκοιλιακής καθυστέρησης στους δείκτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς με ή χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, που είχαν βηματοδοτηθεί εξαιτίας πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού.
- B) Να διευκρινήσει εάν η DDD(R) βηματοδότηση με κατάλληλα προγραμματισμένη κολποκοιλιακή καθυστέρηση έχει θέση στην θεραπεία ασθενών με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου και χρονοτροπική ανεπάρκεια .
- Γ) Να μελετήσει τον ρόλο της διπλοεστιακής βηματοδότησης με κατάλληλα προγραμματισμένη κολποκοιλιακή καθυστέρηση στις εργοσπιρομετρικές παραμέτρους και την νευρο-ορμονική δραστηριότητα ασθενών με υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια.
- Δ) Να εξετάσει εάν η διπλοεστιακή βηματοδότηση με κατάλληλα προγραμματισμένη κολποκοιλιακή καθυστέρηση μεταβάλλει τους δείκτες της ΜΚΣ στην διάσταση του χρόνου ασθενών με υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια.

Στην πρώτη περίπτωση μελετήθηκαν 10 ασθενείς (ομάδα I: 7 άνδρες, ηλικίας 68 ± 9 ετών) με φυσιολογική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας (ΑΚ) και 9 (ομάδα II: 6 άνδρες, 70 ± 6 ετών) με συστολική δυσλειτουργία της ΑΚ (ΝΥΗΑ II ή III). Κάθε ασθενής βηματοδοτήθηκε για 24 ώρες, ενώ είχε προγραμματισθεί η βέλτιση κολποκοιλιακή καθυστέρηση και για άλλες 24 ώρες

με προγραμματισμένη τη χειρίστη κολποκοιλιακή καθυστέρηση με τυχαία σειρά. Στο ίδιο χρονικό διάστημα γινόταν 24ωρη περιπατητική ΗΚΓφική καταγραφή, από την οποία αναλύθηκε η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (Marquette Series 8000). Σαν βέλτιστη και χειρίστη κολποκοιλιακή καθυστέρηση θεωρήθηκε εκείνη που εξασφάλιζε την καλύτερη και τη χειρότερη καρδιακή παροχή αντίστοιχα, όπως εκτιμήθηκαν από υπερηχογραφικές μετρήσεις. Για τους ασθενείς της ομάδος I δεν βρέθηκε καμία διαφορά στους δείκτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας στις δύο χρησιμοποιηθείσες κολποκοιλιακές καθυστερήσεις. Αντίθετα, για τους ασθενείς της ομάδος II βρέθηκε ότι η TF και LF σημαντικά υψηλότερες, και ο λόγος LF/HF σημαντικά χαμηλότερος όταν οι ασθενείς εβηματοδοτούντο με την βέλτιστη κολποκοιλιακή καθυστέρηση. Επιπλέον, όταν εχρησιμοποιείτο αυτή η κ/κ το μέσο NN και η SD ήταν μεγαλύτερα.

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας, οι μεταβολές της κολποκοιλιακής καθυστέρησης δεν φαίνεται να επηρεάζουν την δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην καρδιά. Σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια, η χρήση της βέλτιστης κολποκοιλιακή καθυστέρηση οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Στην δεύτερη περίπτωση μελετήθηκαν 15 ασθενείς (10 άνδρες, ηλικίας 65 ± 6 ετών), οι οποίοι έφεραν διπλοεστιακό βηματοδότη τουλάχιστον από τριμήνου με αισθητή από πιεζοηλεκτρικό κρύσταλλο. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε υπερηχογραφική εξέταση ηρεμίας για την εκτίμηση της συστολικής και της

διαστολικής λειτουργίας της αρ. κοιλίας στους 60 π.κ.λ. κατά την AAIR και την DDDR βηματοδότηση με κατάλληλα προγραμματισμένη κολποκοιλιακή καθυστέρηση ώστε να εξασφαλίζεται η πλήρης βηματοδοτική διέγερση των κοιλιών. Η καρδιακή παροχή εκτιμήθηκε επιπλέον και κατά την βηματοδότηση στους 100 π.κ.λ. και στους δύο τύπους βηματοδότησης. Στην συνέχεια εκτιμήθηκε η κατανάλωση οξυγόνου (VO_2AT) και η κατανάλωση οξυγόνου/παλμό ($VO_2AT/pulse$) κατά τον αναερόβιο σπύδο κατά την AAIR και την DDDR βηματοδότηση με κολποκοιλιακή καθυστέρηση 120 ms. Οι δείκτες της διαστολικής λειτουργίας της ΑΚ δεν βρέθηκε να διαφέρουν ανάμεσα στους δύο τύπους βηματοδότησης, εκτός από τις περιπτώσεις εκείνες που το διάστημα βηματοδοτικό ερέθισμα - κύμα R (BE-R) ήταν $> 220ms$. Τότε το ολοκλήρωμα της ταχύτητας - χρόνου και ο χρόνος πλήρωσης της ΑΚ ήταν σημαντικά μικρότερα κατά την AAI βηματοδότηση συγκριτικά με την DDD. Στους 60 π.κ.λ. η καρδιακή παροχή ήταν μεγαλύτερη κατά την AAI συγκριτικά με την DDD όταν το BE-R διάστημα ήταν $< 220 ms$. Για BE-R διαστήματα $> 220 ms$ και επίσης στους 100 π.κ.λ. η καρδιακή παροχή ήταν μεγαλύτερη κατά την DDD βηματοδότηση. Κατά την κόπωση το διάστημα BE-R ελαττώθηκε σε όλους τους ασθενείς. Ο χρόνος για την επίτευξη του αναερόβιου σπύδου, αλλά και η $VO_2 AT$ και $VO_2 AT/pulse$ δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο τύπων βηματοδότησης.

Συμπερασματικά, μολονότι η καρδιακή απόδοση ηρεμίας είναι καλύτερη κατά την AAI(R) βηματοδότηση, φαίνεται ότι στις περιπτώσεις που το BE-R διάστημα είναι ιδιαίτερα παρατεταμένο η DDD(R) με κατάλληλα προγραμματισμένη κολποκοιλιακή καθυστέρηση εξασφαλίζει ένα καλύτερο

αιμοδυναμικό αποτέλεσμα. Κατά την κόπωση ο κατάλληλος προγραμματισμός της κ/κ καθιστά τους δύο τύπους βηματοδότησης ισοδύναμους για τις περιπτώσεις εκείνες που το BE-R διάστημα ελαττώνεται.

Στην τρίτη περίπτωση μελετήθηκαν οκτώ ασθενείς (πέντε άνδρες, ηλικίας 56 ± 7 ετών) με υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια ανθεκτική στην φαρμακευτική αγωγή. Σε όλους εμφυτεύθηκε DDD βηματοδότης και η κολποκοιλιακή καθυστέρηση προγραμματίστηκε έτσι ώστε η κοιλιακή διέγερση να είναι πλήρως βηματοδοτική.

Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε υπερηχογραφική αξιολόγηση και σε δοκιμασία κοπώσεως πριν, 3 ημέρες, 3 μήνες και 12 μήνες μετά την εμφύτευση του βηματοδότη. Η κατανάλωση οξυγόνου μετρήθηκε στο σημείο του ανερόβιου ουδού (VO_2 AT) και στο μέγιστο της άσκησης (PVO_2). Στα ίδια χρονικά διαστήματα μετρήθηκε το νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP) και η κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (c-AMP). Η κλίση πίεσης στο χώρο εξόδου της αριστεράς κοιλίας ελαττώθηκε σημαντικά 3 ημέρες μετά την εμφύτευση του βηματοδότη (από 70 ± 18 mmHg σε 25 ± 12 mmHg, $p < 0,05$) και παρέμεινε ελαττωμένη 3 και 12 μήνες αργότερα.

Η PVO_2 και η VO_2 AT αυξήθηκαν σημαντικά (από $20,1 \pm 3$ σε $23,4 \pm 3$ ml/kg/min και από 16 ± 3 σε $17,8 \pm 2$ ml/Kg/min, $p < 0,05$). Η αύξηση αυτή συνεχίστηκε μέχρι τους 3 μήνες και στη συνέχεια η PVO_2 και VO_2 AT παρέμειναν σταθερά αυξημένες στους 12 μήνες. Τα επίπεδα του ANP ελαττώθηκαν στις 3 ημέρες (από $85,4 \pm 5,7$ σε $75,4 \pm 7,3$ fmol/ml, $p < 0,05$) και παρέμειναν σταθερά ελαττωμένα στους 3 και 12 μήνες. Τα επίπεδά του c-AMP δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά με την βηματοδότηση.

Συμπερασματικά, η DDD βηματοδότηση, σε ασθενείς με υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια, εκτός από την ελάττωση της κλίσης πίεσης στον ΧΕΑΚ προκαλεί σημαντική βραχυ- και μακροχρόνια βελτίωση της ανοχής στην άσκηση, καθώς και της νευροορμονικής δραστηριότητας.

Τέλος, στην τέταρτη περίπτωση μελετήθηκαν 11 ασθενείς (7 άνδρες, ηλικίας 52 ± 8 ετών) με ΥΑΚ ανθεκτική στην φαρμακευτική αγωγή. Σε όλους εμφυτεύθηκε ένας DDD βηματοδότης του οποίου η κολποκοιλιακή καθυστέρηση προγραμματίστηκε έτσι ώστε να εξασφαλίζει την πλήρη βηματοδοτική διέγερση του κοιλιακού μυοκαρδίου. Οι δείκτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας στην διάσταση του χρόνου (mean NN, SDANN, SDNN, SD, rMSSD, pNN50) αξιολογήθηκαν από 24-ώρες Holter ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές 3ημέρες πριν και 1 χρόνο μετά την εμφύτευση του βηματοδότη. Η δεύτερη αξιολόγηση έγινε με τον βηματοδότη απενεργοποιημένο. Οι ίδιοι δείκτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας αξιολογήθηκαν σε 10 υγιείς μάρτυρες στα ίδια χρονικά σημεία. Οι τελευταίοι δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές σε κανένα από τους δείκτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας. Αντίθετα στους ασθενείς παρατηρήθηκε αύξηση στον SD (από 27 ± 13 σε 41 ± 13 ms, $p < 0,001$), rMSSD (από 18 ± 5 σε 32 ± 8 ms, $p < 0,001$) και στον pNN50 (από $1,03 \pm 1,06$ σε $8,52 \pm 4,84\%$, $p < 0,0001$). Οι τιμές των δεικτών αυτών που πριν από την έναρξη της βηματοδότησης ήταν σημαντικά μικρότερες από εκείνες των φυσιολογικών μαρτύρων έφτασαν στα επίπεδα των τελευταίων μετά από ένα χρόνο βηματοδότησης. Συμπερασματικά, τα ευρήματα μας υποδηλώνουν ότι η

μακροχρόνια βηματοδότηση ασθενών με υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια αποκαθιστά την ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην καρδιά, αυξάνοντας την δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού.

SUMMARY AND GENERAL CONCLUSIONS

The aim of the study was

- A) To investigate whether the optimisation of atrioventricular delay (AV delay) in patients with complete heart block, with or without heart failure, paced under VDD mode, has an effect on heart rate variability and consequently on the autonomic nervous system in these patients.
- B) To examine if DDD(R) pacing with an appropriate atrioventricular delay is an effective treatment for patients with sick sinus syndrome and chronotropic incompetence.
- C) To examine the acute and long-term effects of DDD pacing with short atrioventricular delay on ergospirometric parameters and neurohormonal activity in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy.
- D) To investigate whether DDD pacing with short atrioventricular delay affects time-domain indexes of heart rate variability in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy.

In the first case we studied 10 patients (Group I: 7 men, age 68 ± 9 years) with normal left ventricular function and 9 patients (Group II: 6 men, age 70 ± 6 years) with systolic left ventricular dysfunction (NYHA heart failure Class II or III). Each patient was paced for 24 hrs with the optimal and 24 hrs with the worst AV delay in random order and ambulatory electrocardiograms (Marquette) were recorded. Spectral heart rate variability was analysed for each 24-hour period on a Holter analysis system (Marquette Series 8000). The

optimal and worst AV delay were determined by echo-Doppler as those which produced the greatest and least cardiac output, respectively.

For the patients in Group I, there was no difference between the two AV delays as regards indexes of heart rate variability. In contrast, for Group II the TF was significantly higher and the LF and LF/HF ratio were significantly lower when the patients were paced with optimum AV delay. Furthermore, this AV delay resulted in significantly higher mean NN and SD.

Conclusions. In patients with normal left ventricular function, changes in AV delay do not appear to affect the activity of the autonomic nervous system in the heart. In patients with mild to moderate heart failure, optimisation of the AV delay causes a significant drop in sympathetic nervous tone.

In the second case we studied 15 patients (10 men, age 65 ± 6 years) who had been paced for at least 3 months with activity sensor rate modulated dual chamber pacemakers. All had sick sinus syndrome (SSS) with impaired sinus node chronotropy. The patients underwent a resting echocardiographic evaluation of systolic and diastolic LV function at 60 beats/min during AAIR and DDDR pacing with an AV delay, which ensured complete ventricular activation capture. Cardiac output (CO) was also measured during pacing at 100 beats/min in both pacing modes. Subsequently, the oxygen consumption (VO_{2AT}) and VO_{2AT} pulse at the anaerobic threshold were measured during exercise in AAIR mode and in DDDR mode with an AV delay of 120 ms. The indices of diastolic function showed no significant differences between the two pacing modes, except for patients with a stimulus-R interval > 220 ms, for whom the time velocity integral of LV filling and LV inflow time were

significantly lower under AAI than under DDD pacing. At 60 beats/min, CO was higher in DDD mode. The stimulus-R interval decreased in all patients during exercise. The time to anaerobic threshold, VO_{2AT} , and VO_{2AT} pulse showed no significant differences between the two pacing modes. Our results indicate that, at rest, although AAIR pacing does not improve diastolic function in patients with SSS, it maintains a higher CO than does DDDR pacing in cases where the stimulus-R interval is not excessively prolonged. On exertion, the two pacing modes appear to be equally effective, at least in cases where the stimulus-R interval decreases in AAIR mode.

In the third case we studied eight patients (five males), aged 56 ± 7 years, with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) refractory to drugs. In all patients a DDD pacemaker was implanted and programmed with an atrioventricular (AV) delay that insured full ventricular activation. The patients underwent echocardiographic examination and exercise stress testing before and 3 days, 3 months, and 12 months after pacemaker implantation. Oxygen consumption was measured at the anaerobic threshold (VO_{2AT}) and peak exercise (pVO_2). Atrial natriuretic peptide (ANP) and cyclic adenosine monophosphate (c-AMP) levels were measured concomitantly. Left ventricular outflow tract (LVOT) pressure gradient decreased significantly from 70 ± 18 to 25 ± 12 mmHg ($P < 0.05$) 3 days after pacing and remained unchanged at 3 and 12 months. pVO_2 and VO_{2AT} increased significantly, from 20.1 ± 3 to 23.4 ± 3 mL/kg/min and from 16 ± 3 to 17.8 ± 2 mL/kg/min, respectively ($P < 0.05$). This improvement continued up to 3 months, and then remained stable until the end of the 12-month follow-up period. ANP levels decreased at 3 days from

85.4 ± 5.7 to 75.4 ± 7.3 fmol/mL (P < 0.05), and remained unchanged over the 12 months. c-AMP levels did not change significantly after the onset of pacing. DDD pacing in patients with HOCM not only reduces the LVOT pressure gradient but also causes a significant early and long-term improvement in exercise capacity and neurohormonal profile.

In the fourth case we studied 11 patients (7 men, age 52 ± 8 years) with hypertrophic obstructive cardiomyopathy refractory to drugs. In all patients a DDD pacemaker was implanted and the atrioventricular delay was programmed to ensure a full ventricular activation sequence. Time domain indexes of HRV (mean NN, SDANN, SDNN, SD, rMSSD, pNN50) were determined from 24-hour Holter recordings 3 days before and 1 year after pacemaker implantation. The pacemaker was turned off during the second recordings. The same indexes were determined in 10 healthy controls at the same time points. The controls showed no significant differences in any of the measured parameters between the 2 time points. The HOCM pts showed an increase in SD (from 27 ± 13 to 41 ± 13 ms, p < 0.001), rMSSD (from 18 ± 5 to 32 ± 8 ms, p < 0.001) and pNN50 (from 1.03 ± 1.06 to 8.52 ± 4.84%, p < 0.0001). As a result, the values of these 3 parameters, which were lower in the HOCM pts than in the controls before pacing, were restored to normal levels by the end of the study.

In conclusion, our findings indicate that long term pacing in HOCM pts restores the sympathovagal balance in the heart by increasing vagal activity.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ajiki K, Murakawa Y, Yanagisawa-Miwa A, et al. Autonomic nervous system activity in idiopathic dilated cardiomyopathy and in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71:1316-1320.
2. Alt EU, Von Bibra H, Blomer H. Different beneficial AV intervals with DDD pacing after sensed or paced atrial events. *J Electrophysiol* 1987;1/3:250-256.
3. Barbieri D, Percoco GF, Toselli T, Guardigli G, Anasani L, Antonioli GE. AV delay and exercise stress tests: behaviour in normal subjects. *PACE* 1990; 13: 1724-7.
4. Bigger JT , Kleiger RE, Fleiss JL, et al., for the Multicenter Postinfarction Research Group. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61:208-215.
5. Bigger JT, Fleiss J, Rolnitzky L, et al. Stability over time of heart rate variability in patients with previous myocardial infarction and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1992; 69:718-23.
6. Bonaduce V, Petretta M, Betochi S, et al. Heart rate variability in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Association with clinical and echocardiographic features. *Am Heart J* 1997; 134: 165-172.
7. Brecker SJD, Xiao hB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short AV delay in dilated cardiomyopathy.

- Lancet 1992; 340: 1308-12.
8. Counihan PJ, FeiL, Bashir Y, et al. Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy. Association with clinical and prognostic features. *Circulation* 1993; 88:1682-1690.
 9. Crossley GH, Gayle DD, Simmons TW, Haisty WK, Bailey JR, Davis-O'Briene K, Hammon JW, Fitzgerald DM. Reprogramming pacemakers enhances longevity and is cost-effective. *Circulation* 1996; 94 (9 Suppl):II245-7.
 10. Darsee JR, Walter PF, Nutter DO. Transcutaneous Doppler method of measuring cardiac output. Noninvasive measurement by transcutaneous Doppler aortic blood velocity integration and M-mode echocardiography. *Am J Cardiol* 1980; 46: 613-618.
 11. Daubert C, Ritter P, Mabo P, Varin C, Leclercq C. AV delay optimization in DDD and DDDR pacing. In: Barold SS, Mugica J (eds), *New Perspectives in Cardiac Pacing*: 3. Futura, NY: 1993.
 12. Den Dulk K, Lindemans F, Brugada P, et al. Pacemaker syndrome with AAI rate variable pacing: Importance of atrioventricular conduction properties, medication, and pacemaker programmability. *PACE* 1988; 11:1226-1230.
 13. Dritsas A, Joshi J, Webb S, Lewis L, Oakley C, Nihoyannopoulos P. Optimal atrioventricular interval during DDD pacing: Relation to underlying ventricular function. *PACE* 1993;16:884 (abstr).
 14. Ewing DJ, Neilson JMM, Shapiro CM, Stewart JA, Reid W. Twenty

- four hour heart rate variability: Effects of posture, sleep and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J* 1991; 65(5):239-44
15. Fananapazir L, Cannon RO, Tripodi D, et al. Impact of dual-chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and β -adrenergic blocker therapy. *Circulation* 1992; 85:2149-2161.
 16. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, et al. Longterm results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90:2731-2742.
 17. Farrell TG, Bashir Y , Cripps T , et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability , ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:687-697.
 18. Farrell TG, Paul V, Cripps TR, et al. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83:945-952.
 19. Fei L, Slade AK, Prasad K, et al. Is there increased sympathetic activity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 472-480.
 20. Feliciano Z, Fisher ML, Corretti MC, Gottlieb SS, Gold MR. Acute

- hemodynamic effects of A-V delay in patients with congestive heart failure. *JACC* 1994;1A-574A:349A(791-3).
21. Frielingsdorf J, Gerber AE, Dur P, Vuilliomenet A, Bertel O. Importance of an individual programmed atrioventricular delay at rest and on work capacity in patients with dual chamber pacemakers. *PACE* 1994;17:37-45.
 22. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-547
 23. Gallik M, Guidry GW, Mahmarian JJ, et al. Comparison of ventricular function in atrial rate adaptive versus dual chamber rate adaptive pacing during exercise. *PACE* 1994; 17:179-185.
 24. Gilligan Ω M, Chan WL, Sbarouni E, et al. Autonomic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1993; 69:525-529.
 25. Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW, et al. The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *Am Heart J* 1979; 98:742-751.
 26. Harper GR, Pina II, Kutalek SP. Intrinsic conduction maximizes cardiopulmonary performance in patients with dual chamber pacemakers. *PACE* 1991; 14:1787-1791.
 27. Haskell RJ, French WJ. Optimum AV interval in dual chamber pacemakers. *PACE* 1986;9/5:670-675.

28. Haufe MC, Weil J, Nafzger K, et al. Acute increase in right atrial pressure by intracardiac stimulation releases atrial natriuretic peptide. *Eur Heart J* 1987; 8:277-281.
29. Hochleitner M, Hortnagl H, Ng CK, et al. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 198-202.
30. Iwase M, Sotobata I, Yokota M, et al. Evaluation by pulsed Doppler echocardiography of the atrial contribution to left ventricular filling in patients with DDD pacemakers. *Am J Cardiol* 1986;58:104-109.
31. Jeanrenaud X, Goy J-J, Kappenberger L. Effects of dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 339:1318-1323.
32. Jutzy R, Feenstra I, Ramdas P, et al. Comparison of intrinsic versus paced ventricular function. *P ACE* 1992; 15:1919-1922.
33. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1997; 18:1249-1256.
34. Karlof I. Hemodynamic effect of atrial triggered versus fixed rate pacing at rest and during exercise in complete heart block. *Acta Med Scand* 1975; 197: 195-210.
35. Katritsis D, Camm AJ. Chronotropic incompetence: a proposal for definition and diagnosis. *Br Heart J* 1993;70:400-402.
36. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al., for the Multicenter Postinfarction Research Group. Decreased heart rate variability and

- its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-262.
37. Kruse I, Arnman K, Conradson B, Ryden L. A comparison of the acute and long-term hemodynamic effect of ventricular inhibited and atrial synchronous ventricular inhibited pacing. *Circulation* 1982; 65: 846-55.
 38. Kunitada S, Honma M, Ui M. Increases in plasma cyclic AMP dependent on endogenous catecholamines. *Eur J Pharmacol* 1978; 48:159-169.
 39. Lau C-P, Tai Y-T, Leung W-H, et al. Rate adaptive pacing in sick sinus syndrome: Effects of pacing modes and intrinsic conduction on physiological responses, arrhythmias, symptomatology and quality of life. *Eur Heart J* 1994; 15: 1445-1455.
 40. LeClercq C, Gras D, Le Helloco A, et al. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am Heart J* 1995; 129:1133-1141.
 41. Limbruno U, Strata G, Zucchi R, et al. Altered autonomic cardiac control in hypertrophic cardiomyopathy. Role of outflow tract obstruction and myocardial hypertrophy. *Eur Heart J* 1998; 19:146-153.
 42. Luceri RM, Brownstein SL, Vanderman L. PR interval behaviour during exercise: implications for physiological pacemakers. *PACE* 1990; 13: 1719-23.

43. Mabo P , Pouillot C. Kermarrec A, et al. Lack of physiological adaptation of the atrioventricular interval to heart rate in patients chronically paced in the AAIR mode. *PACE* 1991; 14:2133-2142.
44. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Gerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-492.
45. Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: A discussion of nomenclature. *Am J Cardiol* 1979; 43:1242-1244.
46. Marquette Electronics, Inc. Heart rate variability: Physician's Guide. Milwaukee USA, 1992.
47. McDonald K, McWilliams E, O'Keefe B, et al. Functional assessment of patients treated with permanent dual-chamber pacing as a primary treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1988; 9:893-898.
48. McKenna WJ, Camm AJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Assessment of patients at high risk. *Circulation* 1989; 80:1489-1492.
49. Mehta D, Gilmour S, Ward DE, Camm AJ. Optimal atrioventricular delay at rest and during exercise in patients with dual chamber pacemakers: a non-invasive assessment by continuous wave Doppler. *Br Heart J* 1989;61:161-166.
50. Nishigaki K, Tomita M, Kagawa K, et al. Marked expression of plasma brain natriuretic peptide is a special feature of hypertrophic

- obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1234-1242.
51. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, et al. Dual chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: A randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:435-441.
 52. Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH: Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Cardiol Clin* 1992; 10: 499-537.
 53. Pak PH, Maughan WL, Baughman KL, et al. Mechanism of acute mechanical benefit from VDD pacing in hypertrophied heart. Similarity of responses in hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease. *Circulation* 1998; 98:242-248.
 54. Pehrsson SK, Hjemdahl P, Nordlander R, Astrom H. A comparison of sympathoadrenal activity and cardiac performance at rest and during exercise in patients with ventricular demand or atrial synchronous pacing. *Br Heart J* 1988;60/3:212-220.
 55. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: H 151 - H 153.
 56. Rishi F , Hulse JE, Auld DO, et al. Effects of dual chamber pacing for pediatric patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:734-740.

57. Ritter P, Daubert C, Mabo P, Descaves C, Goufaut J. Haemodynamic benefit of a rate-adapted A-V delay in dual chamber pacing. *Eur Heart J* 1989;10/7:637-646.
58. Rosenqvist M, Isaaz K, Botvinick EH, et al. Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. *Am J Cardiol* 1991; 67:148-156.
59. Rosenqvist M, Obel IWP. Atrial pacing and the risk for A V block: Is there a time for change in attitude? *PACE* 1989; 12:97-101.
60. Sheffer A, Rosenmab Y, Ben David Y, et al. Left ventricular function during physiologic pacing: Relation to rate, pacing mode, and underlying myocardial disease. *PACE* 1987; 10:315-325.
61. Sheppard R, Ren JF, Ross J, et al. Doppler echocardiographic assessment of the hemodynamic benefits of rate adaptive AV delay during exercise in paced patients with complete heart block. *PACE*, 1993; 16:2157-67.
62. Simantirakis EN, Kanoupakis EM, Kochiadakis GE, et al. The effect of DDD pacing on ergospirometric parameters and neurohormonal activity in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *PACE* 1998; 21(Pt 2):2269-2272.
63. Sulke AN, Chambers JB, Sowton E. The effect of atrioventricular delay programming in patients with DDDR pacemakers. *Eur Heart J* 1992;13/4:464-472.
64. Surdacki A, Bednarek J, Radziszewski W et al. Plasma ANP and

- cyclic GMP levels versus left ventricular performance at different AV delays in AV sequential pacing. *PACE* 1994;17:627-636.
65. Swiatecka G, Sielski S, Wilczek R, et al. Atrioventricular conduction disturbances in patients with sinoatrial node disease and atrial pacing. *PACE* 1992; 15:2074-2076.
 66. Takase B, Kurita A, Noritake M, Uehat A, Maruyama T. Heart rate variability in patients with diabetes mellitus, ischemic heart disease, and congestive heart failure. *J Electrocardiol* 1992; 25:79-88.
 67. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology .Heart rate variability .Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17:354-381.
 68. Vardas P, Skolidis E, Simantirakis E, Eleftherakis N, Kochiadakis G, Manios E. Autonomic nervous system changes during different atrioventricular delays in dual chamber paced patients. *Eur JCPE* 1994;4:81.
 69. Videen JS, Huang SK, Bazgan ID, Mechling E, Patton DD. Hemodynamic comparison of ventricular pacing, atrioventricular sequential pacing, and atrial synchronous ventricular pacing using radionuclide ventriculography. *Am J Cardiol* 1986;57:1305-1308.
 70. Wish M, Gottdiener JS, Cohen AI, Fletcher RD. M-mode echocardiograms for determination of optimal left atrial timing in patients with dual chamber pacemakers. *Am J Cardiol* 1986;61:317-

322.

71. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation.) ACC/ AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. J Am Coll Cardiol 1998; 31:1175-1209.