



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ “ΑΤΤΙΚΟΝ”**

**Β΄ ΠΑΝ. ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Δ/ντής: Καθηγητής ΔΗΜ. Θ. ΚΡΕΜΑΣΤΙΝΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΥ
ΕΥΤΥΧΙΑΣ Σ. ΧΑΜΟΔΡΑΚΑ
ΜΕ ΘΕΜΑ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ
ΚΟΙΛΙΑΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΑ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ
ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΜΟΖΥΓΗ
Β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ**

ΑΘΗΝΑ 2009

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία είναι ένας πληθυσμός που έχει την ανάγκη μεταγγίσεων από τους πρώτους μήνες ζωής, γεγονός που δημιουργεί αυξημένες ανάγκες ιατρικής και κοινωνικής φροντίδας.

Η καρδιακή συμμετοχή σε αυτούς τους ασθενείς είναι πολύ συχνή και η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί το πρώτο αίτιο θανάτου στους ασθενείς αυτούς. Για τον λόγο αυτό απαραίτητη είναι η τακτική καρδιολογική παρακολούθηση των ασθενών αυτών. Στο Ιατρείο Μυοκαρδιοπαθειών της Β΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής παρακολουθούνται οι ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία σε εξάμηνη-ετήσια βάση (συχνότερα εάν υπάρχει καρδιακή συμμετοχή) και εκτιμώνται κλινικά, με ηχοκαρδιογράφημα και με μέτρηση βιοχημικών δεικτών.

Σκοπός της διατριβής είναι η διερεύνηση της δυνατότητας χρησιμοποίησης βιοχημικών δεικτών, συμπληρωματικών της κλινικής εξέτασης και του ηχοκαρδιογραφήματος για την πρόωμη διάγνωση ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας πριν από την εκδήλωση συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας. Η έγκαιρη διάγνωση της καρδιακής δυσλειτουργίας είναι ιδιαίτερης σημασίας γιατί με εντατικοποίηση της θεραπείας βελτιώνεται σημαντικά η επιβίωση αυτών των ασθενών.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Διευθυντή μου - Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Δ. Κρεμαστινό για την πολύτιμη καθοδήγηση και την αμέριστη συμπαράστασή του σε όλα τα στάδια της εκπόνησης της διατριβής, χωρίς την οποία δεν θα ήταν δυνατή η περάτωσή της καθώς και για την καθοριστική συμβολή του στην εν γένει καρδιολογική μου παιδεία. Θα ήθελα επίσης να εκφράσω ευχαριστίες στον Επικ. Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Ι. Παρασκευαΐδη για τις εύστοχες παρατηρήσεις του και την σημαντική του βοήθεια στην έναρξη της πορείας μου στον χώρο της Ηχοκαρδιογραφίας, καθώς και τον Λέκτορα Καρδιολογίας κ. Ι. Παρίση

για την συνεχή ανταλλαγή απόψεων και την ενεργή συμμετοχή του στην ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Ιδιαίτερα επίσης θέλω να ευχαριστήσω τον συνάδελφο κ. Δ. Τσιάπρα, για τις ατελείωτες ώρες που αφιέρωσε συμμετέχοντας ενεργητικά στην διεξαγωγή της μελέτης, καθώς και για την συνεχή ανταλλαγή απόψεων κατά την διάρκεια της.

Επίσης θέλω να ευχαριστήσω τις συναδέλφους κ. Ε. Καψάλη και Α. Κωστοπούλου για την ενεργή συμμετοχή τους στην διεξαγωγή της μελέτης, τον Επ. Καθηγητή Βιοστατιστικής Π. Μπάγκο για την σημαντική βοήθειά του στην ανάλυση των αποτελεσμάτων, καθώς και τον κ. Ν. Παπανδρέου για την σημαντική βοήθειά του στην επιμέλεια του κειμένου.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω θερμά την οικογένειά μου για την αδιάκοπη συμπαράσταση στην διάρκεια αυτών των ετών.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΟΜΟΖΥΓΗ Β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

- 1.1. Παθογένεια-κλινική εικόνα
- 1.2. Θεραπεία
- 1.3. Ομόζυγη β- μεσογειακή αναιμία και καρδιά
- 1.4. Συστολική λειτουργία αριστεράς κοιλίας και ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία
- 1.5 . Διαστολική λειτουργία αριστεράς κοιλίας και ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία
- 1.6. Λειτουργία δεξιάς κοιλίας και ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία
- 1.7. Λειτουργία αριστερού κόλπου και ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία
- 1.8. Αρρυθμίες
- 1.9. Μαγνητικός συντονισμός καρδιάς και ομόζυγη β- μεσογειακή αναιμία

2. ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ

- 2.1. Βιοχημεία – σύνθεση- μεταβολισμός
- 2.2. Φυσιολογία
- 2.3. Διαφορές NT-proBNP – BNP
- 2.4. Καθορισμός φυσιολογικών τιμών
- 2.5. Νατριουρητικά πεπτίδια και διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας
- 2.6. Νατριουρητικά πεπτίδια και διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια
- 2.7. Νατριουρητικά πεπτίδια σε άλλες κλινικές καταστάσεις
- 2.8. Προγνωστική σημασία των Β- τύπου νατριουρητικών πεπτιδίων
- 2.9. Νατριουρητικά πεπτίδια και διάγνωση υποκλινικής νόσου
- 2.10. Νατριουρητικά πεπτίδια και εκτίμηση θεραπευτικού αποτελέσματος

2.11. Νατριουρητικά πεπτίδια στην β-μεσογειακή αναιμία

3. ΗΧΩΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΡΙΣΤΕΡΑΣ-ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

3.1. Εκτίμηση συστολικής λειτουργίας αριστεράς κοιλίας

3.2. Εκτίμηση διαστολικής λειτουργίας αριστεράς κοιλίας

3.3. Εκτίμηση συστολικής λειτουργίας δεξιάς κοιλίας

3.4. Εκτίμηση διαστολικής λειτουργίας δεξιάς κοιλίας

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Υλικά και μέθοδοι

2. Ηχοκαρδιογραφική μελέτη

3. Μετρήσεις NT –proBNP και BNP

4. Στατιστική ανάλυση

5. Αποτελέσματα

6. Συζήτηση

7. Συμπεράσματα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή:

Η ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία είναι μία μοναδική νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από αμιγή διαστολική δυσλειτουργία, ήδη από πρώιμα στάδια της νόσου, που οφείλεται κυρίως στην χρόνια φόρτιση με σίδηρο. Τα νατριουρητικά πεπτίδια είναι ευαίσθητοι δείκτες δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας με διαγνωστική και προγνωστική αξία. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων (NT-proBNP και BNP) σε ασθενείς με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία και φυσιολογική συστολική λειτουργία

Μέθοδος:

Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν εβδομήντα ασθενείς με ομόζυγη β-θαλασσαιμία και φυσιολογική συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας (μέση ηλικία: 27.2±12.5 έτη) και 35 υγιείς μάρτυρες (μέση ηλικία: 25.5±10.1 έτη). Οι ασθενείς και οι μάρτυρες υποβλήθηκαν σε πλήρη κλινικό και ηχοκαρδιογραφικό έλεγχο και σε αιμοληψία για προσδιορισμό των επιπέδων NT-proBNP και BNP.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες αναλόγως του λόγου E/E': ομάδα Α (ασθενείς χωρίς διαστολική δυσλειτουργία): E/E' < 8, ομάδα Β: E/E' = 8-15 (ασθενείς με πιθανή διαστολική δυσλειτουργία), ομάδα Γ: E/E' > 15 (ασθενείς με τεκμηριωμένη διαστολική δυσλειτουργία).

Αποτελέσματα:

Τα επίπεδα NT proBNP και BNP ήταν αυξημένα στους ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες (469 ± 171 έναντι 279 ± 46 pmol/l, $p < 0.001$ και 34 ± 6 έναντι 9 ± 3 pg/ml, $p < 0.001$ αντίστοιχα). Τα επίπεδα του NT-proBNP παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αύξηση στην ομάδα Γ ($E/E' > 15$) η οποία ανιχνεύθηκε από την δεύτερη (ενδιάμεση) ομάδα (Α έναντι Β ομάδας, $p < 0.05$, ANOVA $p = 0.002$). Τα επίπεδα του BNP ήταν επίσης υψηλότερα στην ομάδα Γ σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες, αλλά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων Α και Β. Σε περαιτέρω διαχωρισμό του πληθυσμού των ασθενών αναλόγως της ηλικίας σε δεκαετίες, η αύξηση του NT-proBNP ήταν στατιστικά σημαντική από την τρίτη δεκαετία, ενώ η αύξηση του λόγου E/E' και του BNP άρχισε να γίνεται στατιστικά σημαντική από την τέταρτη δεκαετία.

Οι ασθενείς με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία και επίπεδα NT-proBNP < 467.5 pmol/l (AUC=0.97, $p < 0.001$) είχαν πιθανότητα να έχουν φυσιολογική διαστολική λειτουργία ($E/E' < 8$) με ευαισθησία 93.7% και ειδικότητα 89.6%.

Συμπέρασμα:

Τα επίπεδα του NT-proBNP και BNP αυξάνονται στους ασθενείς με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Επιπρόσθετα, το NT-proBNP είναι δείκτης διάγνωσης πρώιμης διαστολικής δυσλειτουργίας καλύτερος του BNP και των συμβατικών και νέων ηχοκαρδιογραφικών δεικτών.

ABSTRACT

Background:

β -thalassemia major is a unique disease characterized by early diastolic dysfunction, related exclusively to iron myocardial deposition. NT-proBNP and BNP are sensitive biomarkers for the detection of asymptomatic left ventricular (LV) dysfunction and they have important diagnostic and prognostic implications. Using β -thalassemia as a model disease with isolated diastolic dysfunction, we sought to investigate the predictive value of NT-proBNP and BNP levels in comparison with the conventional and new Doppler-echo indexes in detecting this disorder.

Methods:

Seventy β -thalassemia major patients (mean age 27.2 ± 12.5 years) with normal LV systolic function (mean LV ejection fraction = $59 \pm 6.8\%$), and 35 healthy age matched adults (control group: mean age 25.5 ± 10.1 years, mean LV ejection fraction = $60 \pm 4.5\%$) were included. All subjects were studied thoroughly by tissue-Doppler-echocardiography and blood samples were taken for plasma NT-proBNP and BNP measurements at the same time. In order to examine LV diastolic function, patients were divided in three groups according to the E mitral/E mitral annulus ratio (E/ E') group A - patients without diastolic dysfunction: E/ E' ratio < 8 , group B - patients with suspected diastolic dysfunction: E/ E' ratio: 8-15, group C - patients with documented diastolic dysfunction: E/ E' ratio : > 15 .

Results:

NT-proBNP and BNP levels were higher in thalassemic patients compared with the control group (NT-proBNP levels: 469 ± 171 vs 279 ± 46 pmol/l, $p < 0.001$; BNP levels: 34 ± 6 vs 9 ± 3 pg/ml, $p < 0.001$). NT-proBNP levels showed a statistically significant increase in group C in comparison to groups A and B, which was also detected between groups A and B (A vs B: $p < 0.05$). BNP levels were also significantly increased in the group C in comparison to the other two groups, but there was no statistically significant difference between groups A and B.

In order to further study the effect of aging on NT-proBNP levels and diastolic dysfunction, the patient population was divided into decades. NT-proBNP levels appear to increase earlier, in the 3rd decade of life, while E/E' ratio and BNP levels seem to increase later in life, being significantly higher only after the 4th decade.

NT-proBNP at a cut point of 467.2 pmol/l was highly accurate in ruling out diastolic dysfunction ($E/E' < 8$) with a sensitivity of 93.7 % and a specificity of 89.6%.

Conclusions:

BNP and NT-proBNP levels are significantly increased in documented left ventricular diastolic dysfunction, while NT-proBNP seems to have better predictive value in detecting latent left ventricular diastolic dysfunction compared with BNP and echo-Doppler indexes.

Keywords: natriuretic peptides, diastolic dysfunction, β -thalassemia, tissue Doppler imaging.

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΟΜΟΖΥΓΗ Β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Τα κλινικά σύνδρομα της μεσογειακής αναιμίας είναι κληρονομούμενα σύνδρομα, τα οποία προκαλούνται από μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν την σύνθεση των φυσιολογικών α , β αλύσων αιμοσφαιρίνης.¹⁻³

Φυσιολογικά το αίμα αποτελείται από τις εξής αιμοσφαιρίνες:

1. Αιμοσφαιρίνη A (Hb A) αποτελούμενη από 2 α και 2 β αλύσους.
2. Αιμοσφαιρίνη F (Hb F) αποτελούμενη από 2 α και 2 γ αλύσους
3. Αιμοσφαιρίνη A₂ (Hb A₂) αποτελούμενη από 2 α και 2 δ αλύσους

Κατά τους πρώτους μήνες της ζωής η αιμοσφαιρίνη A (Hb A) αντικαθιστά φυσιολογικά την αιμοσφαιρίνη F (Hb F), έτσι ώστε να αποτελεί το 97% της συνολικής αιμοσφαιρίνης του ενήλικου.² Στην β -μεσογειακή αναιμία, μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν την σύνθεση των β -αλύσων της αιμοσφαιρίνης έχουν σαν αποτέλεσμα την απουσία (β^0) ή την μείωση της σύνθεσης (β^+) αυτών. Διάφοροι φαινότυποι είναι το αποτέλεσμα της παράλληλης μειωμένης σύνθεσης δ αλύσων ($\delta\beta$ μεσογειακή αναιμία) ή της συνύπαρξης με δομικές παραλλαγές της β -αλύσου (Hb S ή E).^{2,4} Με βάση την βαρύτητα της κλινικής εικόνας αναγνωρίζονται τρεις κλινικές μορφές: 1) η μείζων, 2) η ενδιάμεση και 3) η ελάσσων β -μεσογειακή αναιμία. Έτσι, οι ασθενείς με μείζονα β -μεσογειακή αναιμία (γονότυπος: $\beta^0\beta^0$ ή $\beta^0\beta^+$) ξεκινούν να μεταγγίζονται από την βρεφική ηλικία, ενώ οι ασθενείς με ενδιάμεση β -μεσογειακή αναιμία (γονότυπος $\beta^+\beta^+$ ή $\beta^0\beta^+$) αναλόγως με τα επίπεδα της κυκλοφορούσας αιμοσφαιρίνης και την βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων ξεκινούν τις μεταγγίσεις σε μεγαλύτερη ηλικία.

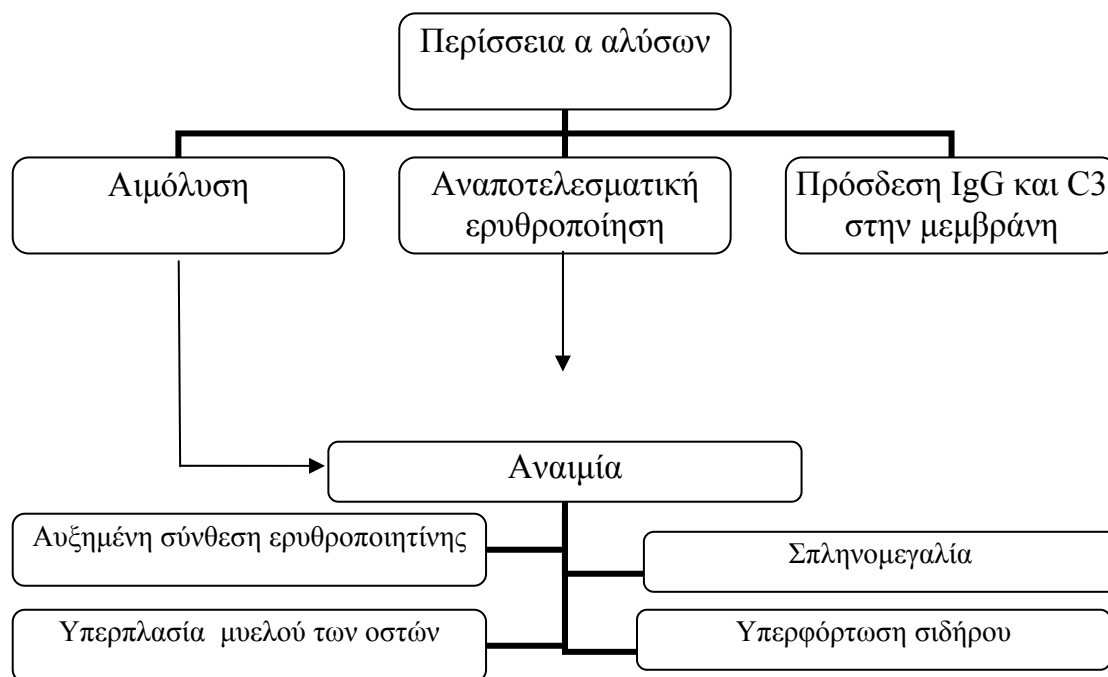
1.1 Παθογένεια-κλινική εικόνα

Στο σχήμα 1 παρουσιάζονται οι βασικοί παθογενετικοί μηχανισμοί που ευθύνονται για τις κύριες κλινικές εκδηλώσεις της μείζονος β-μεσογειακής αναιμίας. Η μερική ή πλήρης αναστολή της σύνθεσης των β-αλύσων έχει σαν αποτέλεσμα την άθροιση α-αλύσων, η οποία με την σειρά της οδηγεί στην αναποτελεσματική ερυθροποίηση και την βράχυνση του χρόνου της επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων της περιφέρειας.⁵ Η αιμόλυση που οφείλεται στην καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων συνεισφέρει επίσης στην αναιμία, η οποία και αποτελεί ερέθισμα για την αυξημένη σύνθεση της ερυθροποιητίνης.

Η αυξημένη παραγωγή ερυθροποιητίνης με την σειρά της έχει σαν αποτέλεσμα την υπερπλασία του μυελού των οστών που προκαλεί τις χαρακτηριστικές της νόσου οστικές αλλοιώσεις, καθώς και σοβαρή οστεοπενία. Λόγω της ανεπαρκούς ενδομυελικής σύνθεσης αιμοσφαιρίνης διεγείρεται η εξωμυελική ερυθροποίηση που εκδηλώνεται με διόγκωση του ήπατος και του σπλήνα.⁶

Η ιστική υποξία και η αναποτελεσματική ερυθροποίηση συντελούν στην αύξηση της απορρόφησης σιδήρου από το έντερο, η οποία σε συνδυασμό με τις μεταγίσεις έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των αποθεμάτων σιδήρου. Αυτό το γεγονός προκαλεί την εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ, στους ενδοκρινείς αδένες και στην καρδιά.^{2,6}

Σχήμα 1
Παθογενετικοί μηχανισμοί στην ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία



1.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ειδική θεραπεία της νόσου δεν υπάρχει. Οριστική θεραπεία της νόσου είναι η πρόληψη και ο προγεννητικός έλεγχος σε έδαφος προγράμματος προδιαλογής (screening), μέτρα τα οποία είχαν ως αποτέλεσμα την μείωση στο ποσοστό των γεννήσεων βρεφών με τη νόσο στην Ελλάδα, την Κύπρο, την Ιταλία και την Σαρδηνία.⁷

Υποστηρικτικά μέσα που χρησιμοποιούνται είναι:

A. Μεταγγίσεις:

Αποτελούν το θεμέλιο της θεραπείας της β-μεσογειακής αναιμίας. Ο στόχος είναι η διατήρηση επιπέδων αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 9-10 g/dl για την βελτίωση της ανάπτυξης και την μείωση της ηπατοσπληνομεγαλίας που οφείλεται στην εξωμυελική ερυθροποίηση.⁸

B. Αποσιδήρωση:

Η δεφεριοξαμίνη ήταν ο πρώτος παράγοντας αποσιδήρωσης που χρησιμοποιήθηκε από το 1970, χορηγείται παρεντερικά (υποδόρια ή ενδοφλέβια), έχει υψηλή συγγένεια με τον σίδηρο (εξασθενές ιόν) και μικρό χρόνο ημίσειας ζωής. Χορηγείται με συνεχή έγχυση κατά την διάρκεια της νύχτας 5-7 ημέρες/εβδομάδα. Το σύμπλοκο δεφεριοξαμίνης-σιδήρου λόγω του φορτίου του δεν έχει την ικανότητα να διέρχεται των κυτταρικών μεμβρανών και αποβάλλεται από το ουροποιητικό και γαστρεντερικό σύστημα⁹, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειές του αφορούν τις διαταραχές της οστικής ανάπτυξης και την οπτική και ακουστική τοξικότητα.

Η δεφεριπρόνη είναι ένας σχετικά νέος παράγοντας αποσιδήρωσης που χορηγείται από το στόμα, έχει χρόνο ημίσειας ζωής < 2 ώρες, ο οποίος, όπως έχει φανεί από πρόσφατες μελέτες, είναι σχετικά ασφαλής σε ότι σχετίζεται με την ηπατική λειτουργία και πιθανά πιο αποτελεσματικός από την δεφεριοξαμίνη στην απομάκρυνση του σιδήρου από το μυοκάρδιο.¹⁰ Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το σύμπλοκο σιδήρου-3 μορίων του παράγοντα έχει την ικανότητα να διέρχεται από τις κυτταρικές μεμβράνες και επομένως ο παράγοντας είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός στην αφαίρεση του τοξικού σιδήρου από τους ιστούς και ιδιαίτερα το μυοκάρδιο. Ανεπιθύμητες ενέργειες της δεφεριπρόνης είναι η λευκοπενία και (σπάνια) η ακοκκιοκυτταραιμία, οι γαστρεντερικές διαταραχές και η διαβρωτική αρθρίτιδα. Η χορήγηση της δεφεριπρόνης γίνεται σε 3 δόσεις 75-100mg/kg ημερησίως. Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί και η συνδυασμένη χορήγηση δεφεροξαμίνης και δεφεριπρόνης με καλά αποτελέσματα.¹¹

Νεότερος ακόμα παράγοντας αποσιδήρωσης είναι η δεφερασιρόξη (ICL670) που φαίνεται να είναι το ίδιο αποτελεσματική με την δεφεροξαμίνη, έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (8-16 ώρες), χορηγείται μία φορά την ημέρα και μπορεί

επομένως να δεσμεύει τον «τοξικό» ελεύθερο σίδηρο που δεν είναι συνδεδεμένος με την τρανσφερίνη σε όλη την διάρκεια του 24ώρου. Αποβάλλεται από το πεπτικό σύστημα και οι ανεπιθύμητες ενέργειές του αφορούν τη νεφροτοξικότητα, τις γαστρεντερικές διαταραχές καθώς και το εξάνθημα.¹¹

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Παράγοντες αποσιδήρωσης –Χαρακτηριστικά
(τροποποιημένο από Blood 2006; 107: 3436-3441)

Παράγοντας αποσιδήρωσης	Δεφεριοξαμίνη	Δεφεριπρόνη	Δεφερασιρόξη
Οδός Χορήγησης	Υποδόρια-ενδοφλέβια	Από το στόμα	Από το στόμα
Χρόνος ημίσειας ζωής	Λεπτά	<2 ώρες	8-16 ώρες
Συγγένεια με σίδηρο-φορτίο συμπλόκου σιδήρου-παράγοντα	Υψηλή / θετικό φορτίο	Χαμηλή / χωρίς φορτίο	Μέτρια/ χωρίς φορτίο
Ανεπιθύμητες ενέργειες	Διαταραχές ανάπτυξης-οστών, Ακουστική-οπτική τοξικότητα	Ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία/ Αρθρίτις/ Γαστρεντερικές διαταραχές	Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας/ εξάνθημα/ διάρροια

1.3.Ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία και καρδιά

Η καρδιακή συμμετοχή είναι συχνή στην β-μεσογειακή αναιμία, ενώ η καρδιακή ανεπάρκεια εξακολουθεί να αποτελεί το συχνότερο αίτιο θανάτου στους ασθενείς αυτούς.¹²

Παθολογοανατομία – καρδιοτοξικότητα σιδήρου

Η καρδιά στην β-μεσογειακή αναιμία είναι μεγαλύτερη σε όγκο και βάρος και μπορεί να φτάσει και το διπλάσιο του φυσιολογικού. Το περικάρδιο είναι παχύ και περιέχει μικρή ποσότητα περικαρδιακού υγρού (μέχρι 30 ml). Το μυοκάρδιο σε ασθενείς με μεγάλο φορτίο σιδήρου έχει χρώμα σκωριόφαιο, λόγω της εναπόθεσης σιδήρου κυρίως στις επικαρδιακές στιβάδες. Αντιθέτως η συμμετοχή του συστήματος αγωγής είναι λιγότερο σοβαρή και ανομοιογενής.^{14, 15}

Οι Κυριακού και Μιχαηλίδης ανέφεραν ηπίου με μετρίου βαθμού ίνωση απουσία ενεργού φλεγμονής σε 5 ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία και καρδιακή ανεπάρκεια οι οποίοι υποβλήθηκαν σε καρδιακή βιοψία. Κατά την μελέτη με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο των ιστολογικών δειγμάτων οι παραπάνω ερευνητές διαπίστωσαν αποδόμηση των σαρκομεριδίων και εναπόθεση κοκκίων σιδήρου μεταξύ των μυοϊνιδίων.¹⁶ Νωρίτερα οι Buja και Roberts είχαν ανακοινώσει εναπόθεση σιδήρου στην καρδιά σε 19 από τους 135 ενηλίκους ασθενείς που μελέτησαν.¹⁷ 131 από τους 135 ασθενείς έπασχαν από χρόνια αναιμία και 4 από ιδιοπαθή αιμοχρωμάτωση. Στους 19 ασθενείς (16 από τους οποίους έπασχαν από χρόνια αναιμία) παρατηρήθηκε μακροσκοπική εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο των κοιλιών σε 9 και μικροσκοπική σε 10. Οι αλλοιώσεις του ερεθισματογωγού συστήματος δεν ήταν αξιόλογες. Όλοι οι ασθενείς που είχαν εκτεταμένες αλλοιώσεις και εναπόθεση σιδήρου στο κοιλιακό μυοκάρδιο (7) εμφάνιζαν σημεία καρδιακής

δυσλειτουργίας, 5 ήταν σε εμφανή καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ κανένας ασθενής με ορατές μόνο μικροσκοπικές αλλοιώσεις δεν εμφάνιζε καρδιακά προβλήματα.

Πράγματι φαίνεται το οξειδωτικό stress που προκαλείται από τον σίδηρο προκαλεί μιτοχονδριακές βλάβες, υπεροξείδωση των λιπιδίων, διαταραχή της ακεραιότητας της μεμβράνης και θάνατο των μυοκυττάρων με επακόλουθο την συστολική δυσλειτουργία.^{18, 19}

1.4. Συστολική λειτουργία αριστεράς κοιλίας και ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία

Η συνηθέστερη εκδήλωση της καρδιακής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία είναι η διάταση και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Πράγματι σε εργασία των Κρεμαστινού και συν.³² που αφορούσε την μελέτη της επιβίωσης ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία και καρδιακή ανεπάρκεια σε 5-ετή παρακολούθηση βρέθηκε ότι 82,7% αυτών των ασθενών είχαν διάταση και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Παλαιότερες δημοσιεύσεις του ίδιου ερευνητή αναφέρουν ότι :

1. Η καρδιακή ανεπάρκεια στη β-μεσογειακή αναιμία εκδηλώνεται με περιορισμό της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, ενώ η διατασιμότητα παραμένει ανεπηρέαστη.
2. Οι πλέον ευαίσθητοι ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες για την διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι η απόσταση E-μεσοκοιλιακού διαφράγματος, σε συνδυασμό με τις διαστάσεις της αριστεράς κοιλίας και τους δείκτες ταχύτητας συσπάσεως του μυοκαρδίου.
3. Η σχετική τμηματική υποκινησία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος είναι ισχυρό σημείο εκδήλωσης καρδιακής ανεπάρκειας.

4. Ο ρόλος του σιδήρου και της χρόνιας αναιμίας στην ανάπτυξη της καρδιακής ανεπάρκειας φαίνεται προδιαθεσικός και όχι αιτιολογικός.

Άλλοι ερευνητές προσπάθησαν να ανιχνεύσουν πρώιμα σημεία κοιλιακής δυσλειτουργίας με διάφορες μεθόδους. Πράγματι η ομάδα των Mariotti και συν.²⁰ κατέδειξε την μειωμένη ινότροπη εφεδρεία 24 ασυμπτωματικών ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε δυναμική ηχοκαρδιογραφική μελέτη με χαμηλές δόσεις δοβουταμίνης (5 μg/kg/min). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης κατέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην ομάδα των ασθενών σε σχέση με την ομάδα των υγιών μαρτύρων τόσο στους δείκτες της συνολικής συστολικής λειτουργίας (κλάσμα εξώθησης: $62\% \pm 0,06$ έναντι $69\% \pm 0,05$, $p < 0,01$) όσο και στους δείκτες της τμηματικής συστολικής λειτουργίας (% συστολική πάχυνση του οπισθίου τοιχώματος: 91 ± 36 έναντι $130 \pm 39\%$, $p < 0,01$).

Αρκετά χρόνια αργότερα, η ομάδα των Vogel και συν.²¹ μελέτησε με τη νεότερη τεχνική του ιστικού Doppler ηχοκαρδιογραφήματος 52 ασθενείς με φυσιολογική συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας και β-μεσογειακή αναιμία, οι οποίοι επίσης υποβλήθηκαν σε μελέτη με μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Η μελέτη αυτή έδειξε σε 33 από αυτούς τους ασθενείς τμηματικές διαταραχές τοιχωματικής κινητικότητας (73%) στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα ($n=29$), στο ελεύθερο τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας ($n=2$) και στο ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας ($n=1$), ενώ οι συστολικές ιστικές ταχύτητες ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες στο βασικό, μέσο και κορυφαίο τμήμα του πλαγίου τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας στους ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.

Τα αίτια της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας φαίνεται ότι είναι πολυπαραγοντικά. Σε μελέτη της ομάδας των Κρεμαστινού και συν.²² 1048

ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία παρακολουθήθηκαν επί 5 έτη, από τους οποίους 47 ασθενείς (μέση ηλικία $15 \pm 2,5$ έτη) εμφάνισαν οξεία μυοκαρδίτιδα. Από αυτούς οξεία καρδιακή ανεπάρκεια με δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας εμφάνισαν 11 ασθενείς με μυοκαρδίτιδα (23,4%) και 8 από αυτούς απεβίωσαν εντός έτους από την διάγνωση. 13 ασθενείς με μυοκαρδίτιδα ανέπτυξαν χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (κλάσμα εξώθησης $26 \pm 13\%$) σε διάστημα $3 \pm 1,3$ ετών και 10 από αυτούς απεβίωσαν εντός 8 ± 3 μηνών. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η μυοκαρδίτιδα φαίνεται να συμμετέχει στην παθογένεση της καρδιακής ανεπάρκειας σε νέους κατά κύριο λόγο ασθενείς αποτελώντας την βασική αιτία θανάτου κατά την δεύτερη δεκαετία ζωής. Η αιτιολογική αυτή συσχέτιση της φλεγμονής του μυοκαρδίου με την συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας φαίνεται να συμφωνεί με μια μεταγενέστερη, πρόσφατη μελέτη ασθενών με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια που κατέδειξε την σταδιακή επιδείνωση της συστολικής δυσλειτουργίας των ασθενών που είχαν επιμένουσα φλεγμονή του μυοκαρδίου, όπως αυτή αποδείχθηκε με την τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για την ανίχνευση των ιικών γονιδιωμάτων σε βιοψία μυοκαρδίου.^{22A}

Εκτός όμως από την μυοκαρδίτιδα και άλλοι παράγοντες μέσω ανοσολογικών ή γενετικά καθορισμένων μηχανισμών μπορούν να οδηγήσουν στη ανάπτυξη αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας. Σε άλλη μελέτη της ομάδας του ίδιου ερευνητή έχει βρεθεί συσχέτιση της εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας με το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας.²³ Πράγματι σε μελέτη 45 ασθενών με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία και συστολική καρδιακή ανεπάρκεια βρέθηκε αυξημένη η συχνότητα του αλληλίου HLA-DQA1*0501 σε σχέση με υγιείς μάρτυρες και ασθενείς με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία χωρίς συστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Στους τελευταίους βρέθηκε αυξημένη η συχνότητα του αλληλίου HLA –DRB1*1401, μαρτυρώντας μία

προστατευτική δράση του αλληλίου αυτού έναντι της ανάπτυξης συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας. Σε άλλη μελέτη²⁴ βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα του αλληλίου Apo Eε4 αλληλίου σε ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία και συστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Το αλληλίο αυτό συσχετίζεται με μειωμένη αντιοξειδωτική δραστηριότητα και μπορεί να αποτελεί έναν γενετικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μυοκαρδιακής βλάβης από την εναπόθεση σιδήρου ή την εμφάνιση μυοκαρδίτιδας.

Ένας άλλος παράγοντας που έχει ενοχοποιηθεί και αφορά στην μηχανική απόδοση της καρδιάς στους μεσογειακούς ασθενείς είναι η ενδοθηλιακή λειτουργία και η αρτηριακή σκληρία. Από τους Cheung και συν.²⁵ μελετήθηκαν 30 ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία χωρίς συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας και 30 υγιείς μαρτυρες στους οποίους μελετήθηκε η ενδοθηλιοεξαρτώμενη και η εξαρτώμενη από τα νιτρώδη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας, ο δείκτης σκληρότητας της καρωτίδας και η ταχύτητα του βραχιονοκερκιδικού παλμικού κύματος. Ο δείκτης σκληρίας της καρωτίδας και η ταχύτητα του παλμικού κύματος βρέθηκε ότι συσχετίζονται αντίστροφα με το ποσοστό της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής και θετικά με τον δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας.

Σε μεταγενέστερη μελέτη²⁶ της ίδιας ομάδας μελετήθηκε η σχέση της συσταλτικότητας της αριστεράς κοιλίας (όπως αυτή εκφράζεται από τον δείκτη dP/dt) με δείκτες αγγειακού φορτίου όπως η αρτηριακή ελαστικότητα, η συστηματική αγγειακή αντίσταση, η συστολική αρτηριακή πίεση και η πίεση σφυγμού, καθώς και η διατασιμότητα της βραχιονίου αρτηρίας. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση του δείκτη dP/dt με την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος, την συστολική αρτηριακή πίεση και την αρτηριακή ελαστικότητα.

Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν την πιθανή παθοφυσιολογική συσχέτιση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μέσω της αύξησης της αγγειακής αντίστασης με την συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας.

1.5. Διαστολική λειτουργία αριστεράς κοιλίας και ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία

Η πρώτη βιβλιογραφική αναφορά σχετικά με τα ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα διαταραχής της διαστολικής λειτουργίας χρονολογείται από το 1982 από τους Valdes-Cruz και συν.²⁷ οι οποίοι παρατήρησαν διαταραχή της χάλασης και μειωμένο πάχος του οπισθίου τοιχώματος σε 13 νέους ασθενείς (2-15 ετών) με ικανοποιητική αντιμετώπιση από άποψη μεταγγίσεων και αποσιδήρωσης.

Προ της εισαγωγής της Doppler μελέτης της διαμυροειδικής ροής για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας η μελέτη της διαστολικής λειτουργίας στην β-μεσογειακή αναιμία προσδιοριζόταν από δείκτες M-Mode. Από μελέτη λοιπόν της ομάδας των Κρεμαστινού και συν.²⁸ με δείκτες M-Mode 60 ασθενών και 30 υγιών μαρτύρων, βρέθηκε ότι οι δείκτες διαστολική κλίση της πρόσθιας γλωχίνας της μιτροειδούς, ο χρόνος ισοογκωτικής χάλασης, ο χρόνος ταχείας πλήρωσης και το διάστημα από την διάνοιξη της μιτροειδούς μέχρι την υψηλότερη τιμή dP/dt , δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ υγιών και ασθενών, ανεξάρτητα από την παρουσία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Οι Spirito και συν.²⁹ σε μελέτη τους κατέδειξαν την παρουσία περιοριστικού τύπου διαταραχών της διαστολικής λειτουργίας σε ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία από τα αρχικά στάδια της νόσου, από τις οποίες δεν προστατεύονται οι ασθενείς με την αποσιδήρωση. Συγκεκριμένα μελετήθηκε ένας πληθυσμός 32 ασθενών με

ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία, μικρής ηλικίας με φυσιολογική συστολική λειτουργία αριστεράς κοιλίας και ισάριθμων μαρτύρων. Στην συγκεκριμένη μελέτη βρέθηκαν αυξημένα: η ταχύτητα του πρωτοδιαστολικού κύματος (E) της διαμιτροειδικής ροής, ο λόγος πρωτοδιαστολικού/τελοδιαστολικού κύματος (E/A) και ο ρυθμός επιβράδυνσης της ροής (DR), ενώ βρέθηκε μειωμένος ο χρόνος επιβράδυνσης της διαμιτροειδικής ροής (DT) στους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.

Αντίθετα αποτελέσματα όμως προέκυψαν από 2 μελέτες των Κρεμαστινού και συν.^{30,31} το 1993. Στην πρώτη³⁰ μελετήθηκε πληθυσμός 38 ενηλίκων (ηλικίας $25,3 \pm 5,3$ ετών) ασθενών με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία και ισάριθμων υγιών μαρτύρων της ίδιας ηλικίας, στην οποία βρέθηκε ότι ο λόγος E/A ήταν υψηλότερος στους ασθενείς, ενώ δεν καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο επιβράδυνσης του κύματος E της διαμιτροειδικής ροής και στον ρυθμό επιβράδυνσης αυτής, παρά μόνο στο τελικό στάδιο της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Συμπερασματικά, η συγκεκριμένη μελέτη δείχνει ότι η πλήρωση της αριστεράς κοιλίας δεν ακολουθεί το μοντέλο της παρατασης της χάλασης ή του περιορισμού σε ασθενείς με φυσιολογική συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας, αλλά είναι συμβατή με καταστάσεις που συνοδεύονται από αυξημένο προφορτίο.

Στην δεύτερη³¹ μελέτη συμπεριλήφθηκαν 88 ασθενείς με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία (34 νέοι ηλικίας $15,1 \pm 3,2$ ετών και 54 ενήλικοι ηλικίας $25,1 \pm 3,6$ ετών) με φυσιολογική συστολική λειτουργία αριστεράς κοιλίας και 46 υγιείς μάρτυρες (22 νέοι ηλικίας $13,8 \pm 2,4$ ετών και 24 ενήλικοι ηλικίας $25,3 \pm 4,3$ ετών). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι και στις δύο ηλικιακές ομάδες θαλασσαιμικών ασθενών οι ταχύτητες του πρωτοδιαστολικού κύματος E και του τελοδιαστολικού κύματος A της διαμιτροειδικής ροής, καθώς και οι ταχύτητες του συστολικού S και του διαστολικού D κύματος της ροής των πνευμονικών φλεβών ήταν αυξημένες σε

σχέση με τους μάρτυρες, ενώ δεν βρέθηκε διαφορά στον λόγο E/A, στον χρόνο επιβράδυνσης του κύματος E και στον χρόνο ισοογκωτικής χάλασης. Διαταραχές της πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας με χαρακτήρα περιοριστικής φυσιολογίας βρέθηκαν μόνο σε 7 ασθενείς, τους μεγαλύτερους από την ομάδα των ενηλίκων ασθενών με πολύ αυξημένη φερριτίνη ορού, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι μόνο στα τελευταία στάδια της νόσου που συνοδεύονται από μεγάλη φόρτιση σιδήρου στην καρδιά παρατηρούνται διαταραχές της πλήρωσης περιοριστικού τύπου.

Αρκετά χρόνια αργότερα η ομάδα του ίδιου ερευνητή μελετώντας την επιβίωση 52 ασθενών με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία και καρδιακή ανεπάρκεια κατά την διάρκεια 5ετούς παρακολούθησης ανακοίνωσε την ύπαρξη δύο τύπων εκδήλωσης της καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς αυτούς.³² Ο πρώτος (συχνότερος), όπως προαναφέρθηκε χαρακτηρίζεται από διάταση και συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, παρόμοια με αυτήν που χαρακτηρίζει την διατατική μυοκαρδιοπάθεια και είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Ο δεύτερος, λιγότερο συχνός (9 από τους 52 ασθενείς) εμφανίζεται αργότερα στην ζωή των θαλασσαιμικών ασθενών, συνδυάζεται με εκσεσημασμένη εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο και χαρακτηρίζεται από περιοριστικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια της αριστεράς κοιλίας με συνοδό διάταση και μειωμένη συσταλτικότητα της δεξιάς κοιλίας και πνευμονική υπέρταση.

Τελευταία, χρησιμοποιήθηκαν και οι νεώτερες τεχνικές της εκτίμησης της παραμόρφωσης (strain) για την εκτίμηση της τμηματικής συστολικής λειτουργίας της αριστεράς και δεξιάς κοιλίας. Στην μελέτη του Hamdy και συν.³³ βρέθηκε ότι ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία σε σχέση με υγιείς μάρτυρες κατά την μελέτη με έγχρωμη ιστική απεικόνιση, καθώς και μελέτη της παραμόρφωσης έχουν επηρεασμένους δείκτες συστολικής παραμόρφωσης στο βασικό πλάγιο τοίχωμα της

αριστερής κοιλίας, στο ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας και στο βασικό μεσοκοιλιακό διάφραγμα.

1.6. Λειτουργία δεξιάς κοιλίας και ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία

Από το 1987 πρώτη η ομάδα του Koren και συν.³⁴ μελέτησαν με ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία την συσταλτικότητα αριστεράς και δεξιάς κοιλίας σε 22 ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία, από τους οποίους μόνο ένας είχε χαμηλό κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας (<50%), ενώ αντιθέτως μόνο 3 ασθενείς είχαν φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης δεξιάς κοιλίας (>40%). Η ομάδα αυτών των ερευνητών κατέληξε ότι η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας σε αυτούς τους ασθενείς είναι απότοκος πνευμονικής υπέρτασης, δευτεροπαθούς της υπερφόρτισης σιδήρου και της εναπόθεσης σιδήρου στις κοιλίες. Ανάλογα ήταν τα ευρήματα της ομάδας των Crisaru και συν.³⁵ το 1990 οι οποίοι βρήκαν μεγαλύτερη επίπτωση διάτασης, μειωμένης ενδοτικότητας και έκπτωσης της συσταλτικότητας της δεξιάς κοιλίας στην ομάδα ασθενών που μελέτησαν, ευρήματα τα οποία οφείλονταν σε πνευμονική υπέρταση δευτεροπαθή σε πνευμονική θρομβοεμβολική νόσο. Εξάλλου η ομάδα των Sonakul και συν.³⁶ αρκετά προγενέστερα είχε περιγράψει παθολογοανατομικά (νεκροτομικά) ευρήματα απόφραξης των πνευμονικών αρτηριών που συνδυάζονταν με διάταση και υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας, τα οποία ήταν συμβατά με τις διαταραχές πηκτικότητας που παρατηρούνται στους ασθενείς αυτούς.

Αρκετά χρόνια αργότερα η ομάδα των Χάχαλη και συν.³⁷ μελέτησε την διαστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας σε 79 ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία (8 από τους οποίους υποβλήθηκαν και σε δεξιό καθετηριασμό) με φυσιολογική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας και 51 υγιείς μάρτυρες. Στους ασθενείς με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία βρέθηκε διαστολική δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας τύπου παρατεταμένης χάλασης, ενώ η πλήρωση της αριστεράς κοιλίας είχε χαρακτήρα αυξημένου προφορτίου. Ο χαμηλός χρόνος επιβράδυνσης της τριγλώχινος (χαμηλότερο όριο—"cut off"- 184 msec) είχε την καλύτερη προγνωστική αξία για επακόλουθα καρδιακά συμβάματα. Η επανεκτίμηση των ασθενών αυτών μετά 19±7 μήνες κατέδειξε διαταραχή της συστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, διάταση της αριστεράς κοιλίας και μείωση του χρόνου επιβράδυνσης της διαμιτροειδικής και διατριγλωχινικής ροής.

Η ίδια ομάδα³⁸ έναν χρόνο αργότερα μελέτησε 29 ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και 39 ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία και φυσιολογική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας με ηχοκαρδιογράφημα Doppler, δεξιό καθετηριασμό και ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία. 58% των ασθενών (15 από τους 26 ασθενείς) είχαν αιμοδυναμικά σημαντική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας (μέση πίεση δεξιού κόλπου >10 mmHg, λόγος μέσης πίεσης δεξιού κόλπου / πίεση ενσφίνωσης πνευμονικών τριχοειδών 0,8) και εξίσωση των τελοδιαστολικών πιέσεων με διαφορά 5 mm Hg. Αυτή η αιμοδυναμική συμπεριφορά, παραπλήσια με το έμφραγμα της δεξιάς κοιλίας όπως καταλήγουν οι ερευνητές, καταδεικνύει σοβαρή μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας επιπρόσθετα της δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας.

1.7. Λειτουργία αριστερού κόλπου

Πολύ συχνά στην πορεία της νόσου οι ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία εμφανίζουν παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή που τις περισσότερες φορές συνδυάζεται με μυοκαρδιακή δυσλειτουργία. Σε μελέτη ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία και φυσιολογική συστολική λειτουργία αριστεράς κοιλίας βρέθηκε ότι η μηχανική δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου προηγείται της δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας και συνοδεύεται από ηλεκτρική αστάθεια, όπως αυτή εκφράζεται με την μορφή κολπικών αρρυθμιών, καθώς και ενδοκρινική δυσλειτουργία, όπως αυτή εκφράζεται με την μορφή της μειωμένης έκκρισης κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP).

1.8. Αρρυθμίες

Μία μορφή καρδιακής συμμετοχής αποτελεί και η εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών, η οποία τις περισσότερες φορές συνδυάζεται με δυσλειτουργία του μυοκαρδίου.

Η πιο συχνά εμφανιζόμενη αρρυθμία είναι η κολπική μαρμαρυγή, η οποία τις περισσότερες φορές είναι απότοκος δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου. Πράγματι έχει φανεί ότι η δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου μπορεί και να προηγείται της δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας και συνοδεύεται από εμφάνιση κολπικών αρρυθμιών. Παρ' ότι στο παρελθόν είχε προταθεί η παρακολούθηση των ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία με Holter 24-ώρου καταγραφής ηλεκτροκαρδιογραφήματος, αυτή δεν φάνηκε να είναι αποτελεσματική για την πρόβλεψη μειζόνων καρδιακών συμβαμάτων, συνεπώς και δεν προτείνεται για την κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.³⁹ Η ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό ενδείκνυται σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, χωρίς ωστόσο να συνδυάζεται με βελτίωση της λειτουργίας του

μυοκαρδίου. Πράγματι, φαίνεται ότι η εντατικοποίηση της αποσιδήρωσης είτε με την χρήση συνδυασμού δεφεριοξαμίνης και από του στόματος παραγόντων αποσιδήρωσης, είτε με τη μορφή της 24-ωρης συνεχούς έγχυσης δεφεριοξαμίνης είναι πολύ αποτελεσματικότερη από την χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων για την πρόληψη της υποτροπής στους ασθενείς αυτούς.

Τα τελευταία έτη, οι κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες εμφανίζονται σπανιότερα στους ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία, συνδυάζονται με σημαντική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας και σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση για την εμφάνιση αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι δείκτες για την παρακολούθηση αυτών των αρρυθμιών. Δείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την διαστρωμάτωση κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, όπως η μειωμένη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, η εμφάνιση όψιμων δυναμικών και η διασπορά του QT διαστήματος, έχουν βρεθεί επηρεασμένοι σε ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία και σημαντική εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο⁴⁰ συσχετίζονται δε με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κοιλιακών αρρυθμιών, καθώς και με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού συμβάματος. Παρ' όλα αυτά χρειάζεται να διενεργηθούν μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών για να πιστοποιήσουν την θέση αυτών των δεικτών στην κλινική παρακολούθηση των ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία.

1.9. Μαγνητικός συντονισμός καρδιάς και β- μεσογειακή αναιμία

Η μέση τιμή φερριτίνης του ορού φαίνεται να έχει συσχέτιση με το ολικό φορτίο σιδήρου που έχει εναποτεθεί στα όργανα και τους ιστούς. Η ανάγκη λοιπόν της ποσοτικής εκτίμησης της εναπόθεσης σιδήρου στο μυοκάρδιο οδήγησε στην εύρεση ποσοτικών παραμέτρων χάλασης που εκφράζουν την ανομοιογένεια

μαγνητικού πεδίου, η οποία προκαλείται από την εναπόθεση σιδήρου, όπως ο χρόνος T2*. Σε μελέτη ασθενών με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία καρδιάς και βιοψία καρδιάς-ήπατος, καταδείχθηκε ότι όλοι οι ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας συνεπεία αυξημένου φορτίου σιδήρου είχαν τιμή του χρόνου T2* μικρότερη των 20 ms.⁴¹

2. ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ

2.1. ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ – ΣΥΝΘΕΣΗ- ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

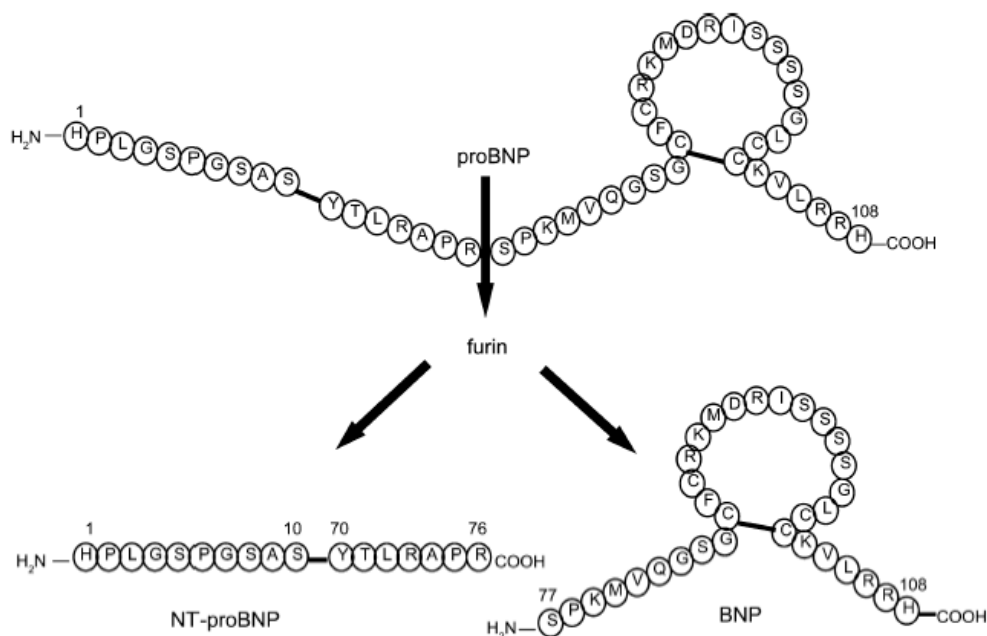
Τα νατριουρητικά πεπτίδια συνιστούν μια ομάδα δομικά και λειτουργικά ομοειδών πεπτιδικών ορμονών που περιλαμβάνει το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (Brain ή B-type Natriuretic Peptide, BNP), το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (Atrial Natriuretic Peptide, ANP) και το νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου C.⁴² Κοινό μορφολογικό χαρακτηριστικό των πεπτιδίων είναι ο κεντρικός δακτύλιος, ο οποίος σχηματίζεται από δισουλφιδική γέφυρα μεταξύ δύο μορίων κυστεΐνης και η δομική του ακεραιότητα είναι απαραίτητη για τη σύνδεση των νατριουρητικών πεπτιδίων με τους υποδοχείς τους.

Το γονίδιο που κωδικοποιεί την σύνθεση του BNP βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 και αφορά την σύνθεση ενός πρόδρομου μορίου από τα μυοκύτταρα των κοιλιών που αποτελείται από 134 αμινοξέα, του προ-προ BNP.⁴³ Η απελευθέρωση του BNP στην κυκλοφορία σηματοδοτείται με την απομάκρυνση μιάς πολυπεπτιδικής αλληλουχίας 26 αμινοξέων από το αμινοτελικό άκρο του προ-προ BNP, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή προ-BNP (1-108). Το τελευταίο υφίσταται περαιτέρω διάσπαση από την κορίνη, μία σερινική πρωτεάση, σε ένα βιολογικά ανενεργό αμινοτελικό κλάσμα (NT-pro BNP 1-76) και ένα ενεργό καρβοξυτελικό κλάσμα (BNP 77-108) που αποτελείται από 32 αμινοξέα και αντιστοιχεί στο ενεργό BNP (Σχήμα 2).

Τρεις κύριοι υποδοχείς νατριουρητικών πεπτιδίων (Natriuretic Peptide Receptors-NPRs) έχουν αναγνωρισθεί, από τους οποίους οι δύο, NPR-A και NPR-B, είναι ειδικές γουανυλικές κυκλάσες που αποτελούνται από μία εξωκυττάρια θέση δέσμευσης, ένα τμήμα που διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη και ένα ενδοκυττάριο τελικό άκρο που καταλύει την σύνθεση μονοφωσφορικής γουανυλικής κυκλάσης από τριφωσφορική γουανοσίνη.⁴⁴ Ο NPR-A υποδοχέας έχει υψηλότερη συγγένεια για το

ANP και ακολουθεί το BNP και το CNP, ενώ η σειρά αντιστρέφεται για τον NPR-B υποδοχέα (CNP, BNP, ANP). Ο NPR-C υποδοχέας στερείται του τελικού καταλυτικού άκρου και θεωρείται ότι δρα είτε μέσω αναστολής της αδενυλικής κυκλάσης είτε ως υποδοχέας κάθαρσης.⁴⁴ Ενδιαφέρον πράγματι φαίνεται ότι το BNP έχει πολύ μικρότερη συγγένεια για τον υποδοχέα NPR-C από το ANP, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τον μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής του BNP σε σχέση με το ANP.

Ο μεταβολισμός των νατριουρητικών πεπτιδίων γίνεται επίσης από την ουδέτερη ενδοπεπτιδάση, ένα ένζυμο με ειδικότητα για πολλά υποστρώματα και ευρεία κατανομή στους ιστούς το οποίο απενεργοποιεί το πεπτίδιο με την διάνοιξη της δομής του δακτυλίου του.⁴⁵ Η ενδοπεπτιδάση είναι υπεύθυνη για τον μεταβολισμό του BNP, ενώ το NT-proBNP μεταβολίζεται κυρίως μέσω νεφρικής διήθησης και παθητικής απέκκρισης.



Σχήμα 2. Σχηματισμός BNP, NT-proBNP από το πρόδρομο μόριο proBNP

2.2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η υπερφόρτιση πίεσης ή όγκου έχει σαν αποτέλεσμα την σύνθεση του ANP και BNP, μέσω της αύξησης του τοιχωματικού stress. Συνολικά, η δράση τους είναι ανταγωνιστική του νευροορμονικού συστήματος που χαρακτηρίζει την καρδιακή ανεπάρκεια, με κυριότερους εκπροσώπους την αγγειοτενσίνη II, την αλδοστερόνη, την ενδοθηλίνη και τη νορεπινεφρίνη.⁴⁶ Προκαλούν με τον τρόπο αυτό αγγειοδιαστολή των περιφερικών και των στεφανιαίων αγγείων, με επακόλουθη μείωση του προφορτίου και του μεταφορτίου και αύξηση της καρδιακής παροχής χωρίς συνοδό αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου ή της καρδιακής συχνότητας.⁴⁷ Εξαιρετικά ενδιαφέρον είναι ότι οι φυσιολογικές δράσεις του BNP σχετίζονται με την αναστολή του πολλαπλασιασμού των καρδιακών μυοκυττάρων και των μηχανισμών της αντιρροπιστικής υπερτροφίας και της μυοκαρδιακής ίνωσης. Οι δράσεις του στο νεφρό περιλαμβάνουν την αύξηση της σπειραματικής διήθησης και της απέκκρισης νατρίου.⁴⁷ Η διουρητική δράση του BNP ενισχύεται με την καταστολή των κέντρων της όρεξης για το αλάτι, ενώ αναστέλλει απ' ευθείας την έκκριση της αλδοστερόνης από τον φλοιό των επινεφριδίων. Ανταγωνιστικά επίσης δρα στον συμπαθητικό τόνο μέσω απ' ευθείας δράσης στο εγκεφαλικό στέλεχος.⁴⁷

2.3 Διαφορές NT-proBNP – BNP

Γενικά, τα επίπεδα NT-proBNP και BNP έχουν καλή συσχέτιση μεταξύ τους και μπορούν αμφότερα να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη. Εν τούτοις διαφέρουν σε κάποια χαρακτηριστικά τους, όπως αυτά που αναγράφονται στον πίνακα 2. Το BNP έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 20 λεπτά και μεταβολίζεται κυρίως μέσω της ενδοπεπτιδάσης, ενώ το NT-proBNP έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής, 1-2 ώρες, με αποτέλεσμα να έχει υψηλότερη συγκέντρωση και μικρότερη διακύμανση τιμών

και χαρακτηρίζεται από νεφρική κάθαρση. Η συγκέντρωση του BNP και του NT-pro BNP επηρεάζονται από τη νεφρική λειτουργία, η επίδραση αυτή είναι εντονότερη όμως για το NT-pro BNP.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Χαρακτηριστικά BNP- NT-proBNP

Χαρακτηριστικά	BNP	NT-proBNP
Αμινοξέα	32	76
Μοριακό Βάρος (Kd)	3,5	8,5
Χρόνος ημιζωής (λεπτά)	22	60-120
Κάθαρση	Ενδοπεπτιδάση (NPRC- υποδοχέας)	Νεφρική
Βιολογική δραστηριότητα	Ενεργό	Ανενεργό
Εύρος τιμών (pg/ml)	0-5000	0-35000

2.4. Καθορισμός φυσιολογικών τιμών

Ένα σημαντικό ερώτημα που τίθεται στην καθημερινή κλινική πράξη είναι: ποια είναι τα φυσιολογικά επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων. Ο καθορισμός της φυσιολογικής τιμής εξαρτάται κατ' αρχήν από την υποκείμενη κλινική κατάσταση του ασθενούς (π.χ. σοβαρή συμπτωματική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας ή υποκλινική νόσος), καθώς και την συνύπαρξη άλλων νοσημάτων που μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα των πεπτιδίων. Σε δύο μελέτες καταδείχθηκε ότι η πρόοδος

της ηλικίας και το θηλυκό φύλο αυξάνουν τα επίπεδα του BNP και NT-pro BNP σε υγιή πληθυσμό χωρίς δυσλειτουργία (συστολική-διαστολική) της αριστεράς κοιλίας ή άλλο καρδιαγγειακό νόσημα.^{48,49} Γενικά σε πληθυσμό νέων υγιών ενηλίκων 90% θα έχουν τιμές BNP <25 και τιμές NT-proBNP < 75 pg/ml.⁵⁰

2.5. Νατριουρητικά πεπτιδία και διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας

Σημαντικός είναι ο ρόλος των νατριουρητικών πεπτιδίων στην διαφορική διάγνωση της οξείας δύσπνοιας. Στην μελέτη BNP (Breathing Not Properly Multinational Study) σε 1586 ασθενείς που παρουσιάστηκαν με οξεία δύσπνοια στο τμήμα επειγόντων περιστατικών το BNP είχε μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια από την κλινική εξέταση για την διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Το όριο (cut-off) των επιπέδων του BNP 100 pg/ml με 90% ευαισθησία και 76% ειδικότητα φαίνεται ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας ως αιτίου της οξείας δύσπνοιας.⁵¹ Η μελέτη PRIDE⁵² (ProBNP Investigation of Dyspnea in the ED) ήταν μία παραπλήσια, ως προς τον σχεδιασμό, μελέτη στην οποία μετρήθηκαν τα επίπεδα του NT-proBNP σε 600 ασθενείς που παρουσιάστηκαν με οξεία δύσπνοια στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Στην μελέτη αυτή καταδείχθηκε ότι το NT-proBNP με όριο την τιμή των 300 pg/ml μπορεί να αποκλείσει την διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια είχαν μέσα επίπεδα NT-proBNP 4000 pg/ml, ενώ οι ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια είχαν μέσα επίπεδα NT-proBNP 130 pg/ml.

Η μελέτη BASEL⁵³ (BNP for Acute Shortness of breath Evaluation) είχε ως καταληκτικό σημείο την εκτίμηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας με την χρήση του BNP για την διάγνωση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας στα επείγοντα ιατρεία. Η χρήση του BNP σε σχέση με την κλινική εκτίμηση για την εκτίμηση της

οξείας καρδιακής ανεπάρκειας μείωσε κατά 10% την συχνότητα των εισαγωγών στο νοσοκομείο, κατά 3 ημέρες την μέση διάρκεια νοσηλείας και κατά 1800 δολάρια το κόστος νοσηλείας ανά ασθενή. Παραπλήσια μελέτη η IMPROVE-CHF⁵⁴ (Improved Management of Patients With Congestive Heart Failure) κατέδειξε παρόμοια σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας με την χρήση του NT-proBNP για την διάγνωση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας στα επείγοντα ιατρεία.

2.6. Νατριουρητικά πεπτίδια και διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια

Τα επίπεδα του BNP μπορούν με ακρίβεια να χρησιμοποιηθούν στην διάγνωση της διαστολικής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.⁵⁵ Συγκεκριμένα, όσο σοβαρότερη είναι η διαστολική δυσλειτουργία, όπως αυτή εκτιμάται με τον τύπο της διαμιτροειδικής ροής και την ροή των πνευμονικών φλεβών, τα επίπεδα του BNP αυξάνονται,⁵⁶ σε περιπτώσεις αυξημένων τελοδιαστολικών πιέσεων της αριστεράς κοιλίας.⁵⁷ Πράγματι σε πρόσφατη μελέτη καταδείχθηκε καλή συσχέτιση των επιπέδων του BNP με τον λόγο E διαμιτροειδικής ροής/E' ιστικού Doppler μιτροειδικού δακτυλίου, με αποτέλεσμα το BNP να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αξιόπιστος δείκτης αυξημένων τελοδιαστολικών πιέσεων της αριστεράς κοιλίας.⁵⁸

Συγκρίνοντας τα δύο νατριουρητικά πεπτίδια για την εκτίμηση της διαστολικής δυσλειτουργίας, οι Januzzi και συν.⁵⁹ σε μία υποανάλυση της μελέτης PRIDE βρήκαν ότι το NT-proBNP υπερέχει του BNP στην εκτίμηση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με μία μελέτη που δημοσιεύθηκε μόλις ένα έτος νωρίτερα, στην οποία καταδείχθηκε ότι το NT-proBNP είναι καλύτερος δείκτης από το BNP για την πρόγνωση της ασυμπτωματικής καρδιακής δυσλειτουργίας

(Καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου Β κατά American Heart Association).⁶⁰ Η διαγνωστική ακρίβεια του NT-proBNP για την εκτίμηση της διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας εξάλλου είναι παραπλήσια του ιστικού Doppler και εμφανίζει καλή συσχέτιση με την εκτίμηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστεράς κοιλίας με καρδιακό καθετηριασμό σε ασθενείς με αμιγή διαστολική δυσλειτουργία και δύσπνοια προσπαθείας.⁶¹

2.7. Νατριουρητικά πεπτιδία σε άλλες κλινικές καταστάσεις

Ένα πλήθος νοσημάτων μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων. Οι καταστάσεις αυτές περιγράφονται στον πίνακα 3.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Ειδικές καταστάσεις που επηρεάζουν τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων

Υψηλά επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων (εκτός καρδιακής ανεπάρκειας)

1. Δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας
2. Προηγηθείσα καρδιακή ανεπάρκεια
3. Προχωρημένη ηλικία
4. Νεφρική δυσλειτουργία
5. Οξεία στεφανιαία σύνδρομα
6. Αναπνευστική νόσος (Χρόνια Πνευμονική Καρδιά , Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας)
7. Πνευμονική εμβολή
8. Καταστάσεις υψηλής παροχής (Σήψη, υπερθυρεοειδισμός, κίρρωση)
9. Κολπική μαρμαρυγή

Χαμηλά επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων

1. Παχυσαρκία
2. Κεραυνοβόλο οξύ πνευμονικό οίδημα
3. Οξεία ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας
4. Στένωση μιτροειδούς βαλβίδας, μύζωμα αριστερού κόλπου
5. Καρδιακός επιπωματισμός
6. Συμπιεστική περικαρδίτιδα

2.7. Α. Κλινικές καταστάσεις με υψηλά επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων

Η μελέτη BNP (Breathing Not Properly) κατέδειξε ότι τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων μπορεί να βρεθούν αυξημένα σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, οι οποίοι εμφανίζουν δύσπνοια μη καρδιογενούς αιτίας.⁴⁹

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα συσχετίζονται επίσης με αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών επιπέδων, ακόμα και απουσία συνοδού καρδιακής ανεπάρκειας αναλόγως της σοβαρότητας της δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας,⁶² έτσι ώστε να προτείνεται από ορισμένους ερευνητές να χρησιμοποιούνται ως δείκτες αυξημένου τοιχωματικού stress.⁶³

Τα νατριουρητικά πεπτίδια μπορούν επίσης να βρεθούν αυξημένα σε νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος, όπως η σοβαρή πνευμονοπάθεια και η οξεία πνευμονική εμβολή, τα οποία συσχετίζονται με δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας και εκκρίνονται κυρίως από το μυοκάρδιο αυτής.⁶⁴ Παρ' όλα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ιστορικό αναπνευστικού νοσήματος (π.χ. χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή βρογχικό άσθμα) και είναι υψηλότερα στους ασθενείς στους οποίους συνυπάρχει και καρδιακή ανεπάρκεια.⁶⁵

Τα επίπεδα του BNP και του NT-proBNP αυξάνονται με την πάροδο της ηλικίας, ανεξάρτητα της παρουσίας συνοδού διαστολικής δυσλειτουργίας. Τα πιθανά αίτια μπορεί να σχετίζονται με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, παραγωγής, έκκρισης και μεταβολισμού των νατριουρητικών πεπτιδίων, ενώ ένας άλλος μηχανισμός που έχει προταθεί αφορά την μείωση του υποδοχέα κάθαρσης NPR-C με την αύξηση της ηλικίας.⁶⁶ Τα επίπεδα του BNP και του NT-proBNP είναι επίσης αυξημένα στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες της ίδιας ηλικίας. Ένας πιθανός μηχανισμός μπορεί να συσχετίζεται με τα οιστρογόνα χωρίς ωστόσο να έχει τεκμηριωθεί.⁴⁸

Νατριουρητικά πεπτιδία–νεφρική νόσος

Η σχέση του BNP και NT-proBNP με τη νεφρική λειτουργία είναι περίπλοκη για τους εξής λόγους: 1) οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχουν υψηλότερες κοιλικές πιέσεις, υψηλότερο μεταφορτίο και συστηματική αρτηριακή πίεση, μεγαλύτερο δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας, καταστάσεις που συσχετίζονται με αληθώς υψηλές τιμές πεπτιδίων, 2) από την άλλη οι ίδιοι ασθενείς εμφανίζουν ψευδώς υψηλές τιμές πεπτιδίων λόγω της μειωμένης νεφρικής τους κάθαρσης (ιδίως για το NT-proBNP) και της μειωμένης δραστηριότητας των νεφρικών ενδοπεπτιδασών και του υποδοχέα NPR-C στον παθολογικό νεφρικό ιστό (κυρίως το BNP).⁴⁸

Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων αρχίζουν να αυξάνονται όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειώνεται (glomerular filtration rate , GFR) κάτω από το όριο των 60 ml/min/1.7 m². Τα επίπεδα του NT-proBNP επηρεάζονται περισσότερο από τα επίπεδα του BNP από τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης, λόγω της νεφρικής του κάθαρσης. Μία υποανάλυση της μελέτης PRIDE⁶⁷ έδειξε ότι το κατώτερο όριο (cut-off) του NT-proBNP θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται στην τιμή των 1200 pg/ml για την διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι μικρότερος των 60 ml/min/1.7 m². Παρ' ότι το BNP και το NT-proBNP δεν καθαίρονται με την αιμοδιάλυση, τα επίπεδά τους είναι υψηλά με τις συνθήκες υπερφόρτισης όγκου, ενώ μετά από συνεδρίες αιμοδιάλυσης μειώνονται κατά 15-30%.⁶⁸

2.7. Β. Κλινικές καταστάσεις με χαμηλά επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων

Νατριουρητικά πεπτιδία – παχυσαρκία

Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει ανάστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του BNP και του δείκτη μάζας σώματος (BMI), ώστε οι παχύσαρκοι ασθενείς με ή χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια έχουν χαμηλότερα επίπεδα BNP από αυτούς με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος.^{69,70} Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός του φαινομένου αυτού είναι πιθανά η αυξημένη συγκέντρωση του υποδοχέα κάθαρσης NPR-C στα κύτταρα του λιπώδους ιστού, η οποία οδηγεί στον αυξημένο μεταβολισμό του πεπτιδίου.⁷¹ Σύμφωνα ωστόσο με μία μεταγενέστερη μελέτη τα επίπεδα του BNP συσχετίζονται με την καθαρή μυϊκή μάζα και όχι την μάζα του λιπώδους ιστού.⁷²

Σε ότι αφορά το NT-proBNP υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα ως προς την συσχέτισή του με τον δείκτη μάζας σώματος, καθ' ότι η κάθαρσή του δεν γίνεται μέσω του υποδοχέα NPR-C.⁷³ Σε μελέτη ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση αντιμετώπισης της παχυσαρκίας προτάθηκε ότι επειδή τα επίπεδα του BNP και του NT-proBNP αυξήθηκαν μετά την απώλεια βάρους, ο πιθανός μηχανισμός είναι η αυξημένη σύνθεση και όχι ο μειωμένος μεταβολισμός.⁷⁴ Συνεπώς φαίνεται ότι τα νατριουρητικά πεπτιδία διατηρούν την προγνωστική τους αξία για τους παχύσαρκους, τα χαμηλότερα όμως διαγνωστικά όρια θα πρέπει να αναπροσαρμόζονται ανάλογα με τον δείκτη μάζας σώματος: < 170 pg/ml σε δείκτη μάζας σώματος < 25 kg/ m², < 130 pg/ml σε δείκτη μάζας σώματος μεταξύ 25-35 kg/m² και <110 pg/ml, σε δείκτη μάζας σώματος >35 kg/m².

Άλλη κατάσταση στην οποία τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι δυσανάλογα χαμηλά είναι το κεραυνοβόλο πνευμονικό οίδημα. Στην περίπτωση αυτή ο πιθανός μηχανισμός είναι η αδυναμία σύνθεσης και έκκρισης του πεπτιδίου, η οποία πυροδοτείται από την έκφραση του γονιδίου του BNP σε περιπτώσεις που το

οξύ πνευμονικό οίδημα εκδηλώνεται κεραυνοβόλα. Πράγματι, μόνο πολύ μικρές ποσότητες BNP αποθηκεύονται σε εκκριτικά κοκκία, έτσι ώστε στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια τα αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων να εξαρτώνται από την *de novo* σύνθεση και έκκριση του πεπτιδίου.⁷⁵

Στην οξεία επίσης ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας και στην συμπιεστική περικαρδίτιδα τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων δεν αυξάνονται σε επίπεδα αντίστοιχα της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας λόγω της απουσίας σημαντικής αύξησης του τοιχωματικού stress της αριστεράς κοιλίας.⁴⁸

2.8. Η προγνωστική σημασία των B- τύπου νατριουρητικών πεπτιδίων

Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει την σημαντική προγνωστική αξία των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Για κάθε αύξηση των επιπέδων του BNP κατά 100 pg/ml ο κίνδυνος θανάτου αυξάνεται κατά 35%.⁷⁶ Η πολυκεντρική μελέτη REDHOT (Rapid ED Heart Failure Outpatient Trial) έδειξε ότι οι ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και επίπεδα BNP > 200pg/ml εμφάνισαν 29% θνητότητα στο τρίμηνο έναντι 9% αυτών που είχαν BNP < 200pg/ml.⁷⁷ Στην μελέτη ADHERE φάνηκε ότι οι ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και επίπεδα BNP >1730 pg/ml είχαν 2.2 φορές υψηλότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα από εκείνους με επίπεδα BNP < 430 pg/ml. Σε σχέση με την χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ανάλυση της μελέτης Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) που περιλάμβανε 4300 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια καταδείχθηκε ότι οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα BNP παρά την αγωγή εμφάνισαν την υψηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα.⁷⁸ Στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τα επίπεδα του BNP αποτελούν επίσης σημαντικό προγνωστικό δείκτη για τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Σε μελέτη των Berger και συν.⁷⁹

συμπεριλήφθηκαν 452 ασθενείς με κλάσμα εξώθησης <35% και καταδείχθηκε ότι 19% των ασθενών με επίπεδα BNP > 130 pg/ml εμφάνισαν αιφνίδιο θάνατο σε σχέση με 1% των ασθενών με επίπεδα BNP < 130 pg/ml. Στην χρόνια στεφανιαία νόσο επίσης τα νατριουρητικά πεπτίδια είναι δείκτες με υψηλή ακρίβεια για την πρόγνωση θανάτου ή μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος ισότιμοι τουλάχιστον με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου και τους δείκτες συστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας.^{80,81} Στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων έχουν προγνωστική σημασία ισότιμη και σε ορισμένες περιπτώσεις ανώτερη των επιπέδων της τροπονίνης.⁸² Σε ότι αφορά τις βαλβιδοπάθειες τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι υψηλότερα αναλόγως της σοβαρότητας της βαλβιδικής νόσου^{83,84} ενώ δίνουν σημαντικές πληροφορίες για την πρόγνωση της επιβίωσης και της συστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας μετά από επέμβαση.^{85,86}

2.9. Νατριουρητικά πεπτίδια και διάγνωση υποκλινικής νόσου

Με το δεδομένο ότι τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων αυξάνονται σε ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας, αρκετές μελέτες στράφηκαν προς την χρήση αυτών των δεικτών ως εξέτασης διαλογής (« screening test») στον γενικό πληθυσμό. Οι μελέτες αυτές κατέδειξαν ότι τα νατριουρητικά πεπτίδια έχουν υψηλή αρνητική προγνωστική αξία για τον αποκλεισμό υποκλινικής δυσλειτουργίας αριστεράς κοιλίας.⁸⁷ Πράγματι, επίπεδα BNP > 20 pg/ml σε ασυμπτωματικά άτομα μέσης ηλικίας συσχετίστηκαν με 62% κίνδυνο θανάτου και 76% κίνδυνο πρώτης εμφάνισης μείζονος καρδιακού συμβάματος. Συνεπώς, ακόμα και η μικρή αύξηση των νατριουρητικών πεπτιδίων σε επίπεδα χαμηλότερα από αυτά που θέτουν την διάγνωση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. για το BNP στο εύρος τιμών

μεταξύ 20 και 100 pg/ml) μπορεί να αποτελέσει πρώιμο δείκτη δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας.

Σε ότι αφορά εξάλλου την χρήση των νατριουρητικών πεπτιδίων για την διάγνωση υποκλινικής καρδιαγγειακής νόσου, οι Heidenreich και συν.⁸⁸ πρόσφατα κατέδειξαν ότι με όριο την τιμή των 24 pg/ml για το BNP για την σύσταση ηχοκαρδιογραφικού ελέγχου υπήρξε πολύ καλή συσχέτιση κόστους-αποτελέσματος για τον έλεγχο ασυμπτωματικών ατόμων με χαμηλή πιθανότητα δυσλειτουργίας αριστεράς κοιλίας.

2.10. Νατριουρητικά πεπτίδια και εκτίμηση θεραπευτικού αποτελέσματος

Η μελέτη STARS-BNP⁸⁹ (Systolic Heart Failure Treatment Supported by BNP) χρησιμοποίησε την μείωση των επιπέδων του BNP σε επίπεδα <100 pg/ml σε σχέση με την κλινική εκτίμηση της βελτίωσης των συμπτωμάτων για την καθοδήγηση της θεραπείας της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας σε 220 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε τιλοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής αναλόγως της ακολουθούμενης στρατηγικής. Η καθοδηγούμενη από το BNP θεραπεία μείωσε δραματικά τον αριθμό των θανάτων και των εισαγωγών στο νοσοκομείο στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από την μελέτη STARBRITE⁹⁰ (Strategies for Tailoring Advanced Heart Failure Regimens in the Outpatient Setting: BRain NatrIuretic Peptide Versus the Clinical CongesTion ScorE) πιθανά γιατί αφορούσε ασθενείς με χειρότερο λειτουργικό στάδιο και είχε σαν θεραπευτικό στόχο υψηλότερα επίπεδα BNP.

Πράγματι για ασθενείς που παρακολουθούνται σε τακτική βάση φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα σημαντικό να καθορίζονται τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων που συσχετίζονται με την βέλτιστη αιμοδυναμική τους κατάσταση η οποία

αντιστοιχεί σε συγκεκριμένο λειτουργικό στάδιο. Η αύξηση των επιπέδων των πεπτιδίων σε επίπεδα $> 50\%$ των επιπέδων που αντιστοιχούν στην σταθερή τους κατάσταση πιθανά υποδηλώνουν απορρύθμιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και πρέπει να αντιμετωπίζονται με επιθετικότερη αγωγή.⁹¹ Σε ότι αφορά ασθενείς που νοσηλεύονται λόγω απορρύθμισης της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να εκτιμώνται τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων κατά την εισαγωγή τους, 48 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας και κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο.⁹¹

2.11. Νατριουρητικά πεπτιδία στην β-μεσογειακή αναιμία

Οι πρώτες μελέτες που ασχολήθηκαν με την εκτίμηση των νατριουρητικών πεπτιδίων στην β-μεσογειακή αναιμία αφορούσαν την συμπεριφορά του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP) στην β-μεσογειακή αναιμία και κατέδειξαν ότι τα επίπεδα του είναι αυξημένα σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με φυσιολογική συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας σε σχέση με υγιείς μάρτυρες και συσχετίζονται με την διάμετρο του αριστερού κόλπου και τον λόγο E/A.^{92,93}

Αρκετά χρόνια αργότερα μελετήθηκε η συμπεριφορά του BNP σε ασθενείς με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία και φυσιολογική συστολική λειτουργία και βρέθηκε ότι τα επίπεδα του BNP είχαν αντίστροφη γραμμική συσχέτιση με τον λόγο E'/A' των διαστολικών ταχυτήτων του μιτροειδικού δακτυλίου και παραβολική σχέση με τον λόγο E/A.⁹⁴

3. ΗΧΩΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΡΙΣΤΕΡΑΣ-ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

3.1. Εκτίμηση συστολικής λειτουργίας αριστεράς κοιλίας

Οι τρεις μεταβλητές που χρησιμοποιούνται συχνότερα για την έκφραση της συστολικής λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας είναι:

- 1) η κλασματική βράχυνση,
- 2) το κλάσμα εξώθησης
- 3) η καρδιακή παροχή

Κλασματική βράχυνση

Η εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας αρχικά έγινε με την μονοδιάστατη απεικόνιση κατά τον επιμήκη άξονα της αριστεράς κοιλίας (M-mode, Εικόνα 1). Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατό να εκτιμηθεί η τελοδιαστολική (LVDd) και τελοσυστολική διάμετρος (LVSD) και το κλάσμα βράχυνσης (FS) που υπολογίζεται από τον τύπο $FS = \frac{LVDd - LVSD}{LVDd}$ με χαμηλή μεταβλητότητα τόσο για τον ίδιο παρατηρητή (intraobserver), όσο και μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών (interobserver variability).⁹⁵ Κλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι το κλάσμα βράχυνσης έχει καλή συσχέτιση με το τελοσυστολικό stress,⁹⁶ αν και υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί όταν συνυπάρχει διαταραχή της τμηματικής τοιχωματικής κινητικότητας, όπως σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

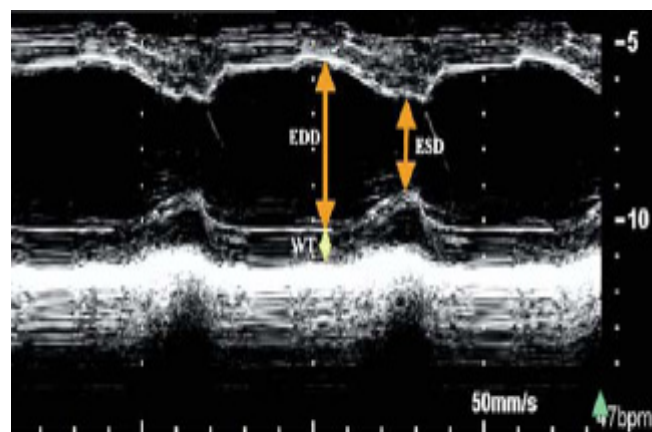
Κλάσμα εξώθησης

Η πιο διαδεδομένη μέθοδος εκτίμησης της συστολικής λειτουργίας είναι με την τροποποιημένη μέθοδο Simpson και είναι η μέθοδος εκλογής που προτείνεται από την Αμερικανική Εταιρεία Ηχοκαρδιογραφίας⁹⁶ (Εικόνα 2). Η αρχή στην οποία βασίζεται η μέθοδος αυτή είναι ότι ο συνολικός όγκος της αριστεράς κοιλίας

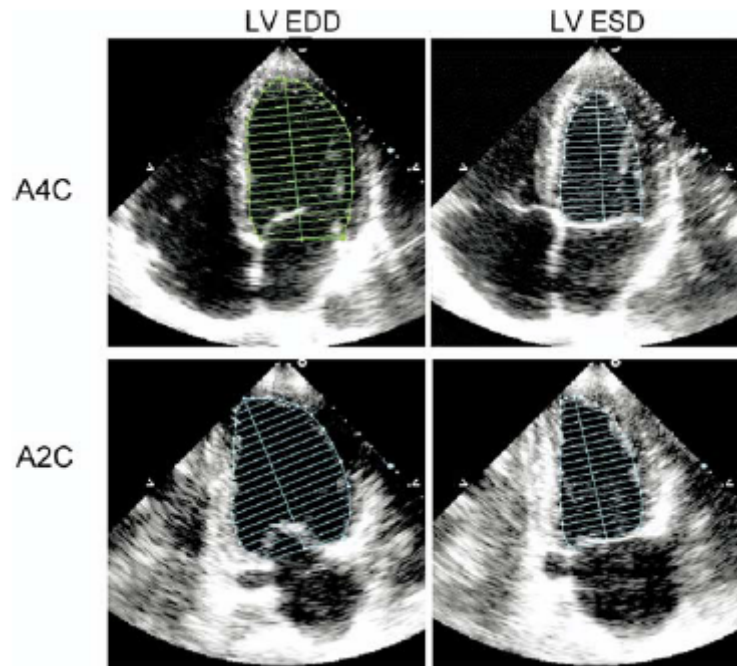
αποτελείται από το άθροισμα ελλειπτικών δίσκων, των οποίων το ύψος υπολογίζεται ως το 1/20 του μεγαλύτερου ύψους από την κορυφαία τομή 4 και 2 κοιλοτήτων. Εναλλακτική μέθοδος εκτίμησης της συστολικής λειτουργίας, ιδιαίτερα όταν υπάρχει δυσχέρεια εκτίμησης του ενδοκαρδίου της κορυφής της αριστεράς κοιλίας είναι η μέθοδος της επιφάνειας (area)–μήκους (length). Η επιφάνεια της αριστεράς κοιλίας υπολογίζεται με πλανιμέτρηση στην παραστερνική τομή κατά τον εγκάρσιο άξονα, το μήκος υπολογίζεται από την μεσότητα του μιτροειδικού δακτυλίου έως την κορυφή κατά την συστολή και την διαστολή και οι αντίστοιχοι όγκοι (Vol) υπολογίζονται με βάση τον τύπο:

$$\text{Vol} = [5 (\text{area}) (\text{length})]/6.$$

Ο τελοδιαστολικός (EDV) και τελοσυστολικός όγκος (ESV) της αριστεράς κοιλίας υπολογίζονται με τις μεθόδους που προαναφέρθηκαν και το κλάσμα εξώθησης (EF) υπολογίζεται με τον τύπο $\text{EF} = (\text{EDV} - \text{ESV}) / \text{EDV}$



Εικόνα 1. Εκτίμηση της τελοδιαστολικής και τελοσυστολικής διαμέτρου της αριστεράς κοιλίας με την μέθοδο M-Mode.



Εικόνα 2. Εκτίμηση του τελοδιαστολικού (EDV) και τελοσυστολικού (ESV) όγκου της αριστεράς κοιλίας με την τροποποιημένη μέθοδο Simpson από τις κορυφαίες τομές 4 (A4C) και 2 κοιλοτήτων (A2C).

Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Ηχοκαρδιογραφίας, τα φυσιολογικά όρια («cutoff») του κλάσματος εξώθησης για την εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας είναι 55%. Ασθενείς με κλάσμα εξώθησης μεταξύ 44% και 55%, χαρακτηρίζονται από μέτρια έκπτωση της συστολικής λειτουργίας, ενώ ασθενείς με κλάσμα εξώθησης < 30% χαρακτηρίζονται από σοβαρή έκπτωση της συστολικής λειτουργίας. Σε ότι αφορά τις διαμέτρους της αριστεράς κοιλίας είναι σκόπιμο να προσαρμόζονται στην επιφάνεια σώματος (BSA) με όρια τις τιμές 3.5 και 3.8 cm/m² για την μέτρια και σοβαρή διάταση της αριστεράς κοιλίας αντίστοιχα.

Καρδιακή παροχή

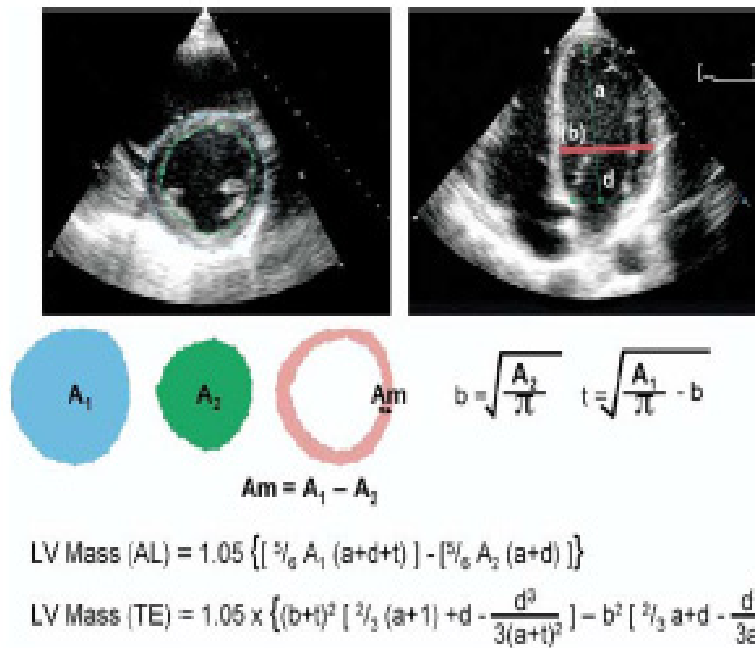
Η καρδιακή παροχή είναι το γινόμενο του όγκου παλμού και της καρδιακής συχνότητας. Ο όγκος παλμού υπολογίζεται είτε από την διδιάστατη εκτίμηση των όγκων, είτε με την μέθοδο Doppler.⁹⁶

Με την μέθοδο αυτή υπολογίζεται με πλανιμέτρηση το ολοκλήρωμα χρόνου-ταχύτητας του χώρου εξόδου της αριστεράς κοιλίας (VTI LVOT) και η επιφάνεια του χώρου εξόδου (Area LVOT) από τον τύπο:

$$\text{Area LVOT} = (D/2)^2 \times \pi = D^2 \times 0,785, \text{ όπου } D = \text{διάμετρος του χώρου εξόδου}$$

Μάζα αριστεράς κοιλίας

Οι δύο μέθοδοι υπολογισμού της μάζας της αριστεράς κοιλίας με την διδιάστατη ηχοκαρδιογραφία είναι η μέθοδος επιφάνειας-μήκους (area-length-AL) και η μέθοδος του κόλουρου ελλειψοειδούς (truncated ellipsoid method-TE).⁹⁶ Και οι δύο μέθοδοι απαιτούν τομές κατά τον βραχύ άξονα της αριστεράς κοιλίας στο επίπεδο των θηλοειδών μυών και τις κορυφαίες τομές 4 και 2 κοιλοτήτων κατά την τελοδιαστολή. Η μάζα του μυοκαρδίου ισούται με το γινόμενο του όγκου επί το ειδικό βάρος του μυοκαρδίου (1,04 ή 1,05 g/ml). Ο τρόπος υπολογισμού φαίνεται στην Εικόνα 3.



Εικόνα 3. Υπολογισμός μάζας αριστεράς κοιλίας με την μέθοδο επιφάνειας-μήκους (AL) και την μέθοδο του κόλουρου ελλειψοειδούς (TE)⁹⁷. (τροποποιημένο από J Am Soc Echocardiogr 2005; 18:1440-1463)

A_1 : ολική επιφάνεια LV, A_2 : επιφάνεια κοιλότητας LV, A_m : επιφάνεια μυοκαρδίου, a : ο μακρὺς ἢ ημιμέγιστος ἄξονας ἀπὸ τὴν κορυφή μέχρι τὸ ευρύτερο τμήμα του οριζόντιου ἄξονα ἀπὸ τὴν τομή 4 κοιλιοτήτων, b : ἡ ἀκτίνα ἀπὸ τὴν τομή κατὰ τὸν βραχὺ ἄξονα, d : ὁ κόλουρος ημιμέγιστος ἄξονας ἀπὸ τὸ ἐπίπεδο τοῦ μιτροειδικοῦ δακτυλίου μέχρι τὸ ευρύτερο τμήμα του οριζόντιου ἄξονα ἀπὸ τὴν τομή 4 κοιλιοτήτων, t : τὸ πάχος τοῦ μυοκαρδίου κατὰ τὸν βραχὺ ἄξονα.

Ἡ Ἀμερικανικὴ Ἐταιρεία Ἡχοκαρδιογραφίας⁹⁷ προτείνει ἐπίσης τὴν ἐκτίμηση τῆς μάζας ἀπὸ μετρήσεις M-Mode τῶν διαμέτρων καὶ τοῦ πάχους τῶν τοιχωμάτων τῆς αριστεράς κοιλίας στο ἐπίπεδο τῶν θηλοειδῶν μυῶν κατὰ τὸν βραχὺ ἄξονα. Σύμφωνα με τοὺς Devereux καὶ συν.⁹⁸ ἡ ἀκόλουθη ἐξίσωση δίνει με ἀκρίβεια - καὶ

καλή συσχέτιση με την μέτρηση που προκύπτει από την εξέταση κατά τη νεκροψία ($r= 0.90, P < 0.001$) - την μάζα της αριστεράς κοιλίας σε γραμμάρια:

$$LV \text{ mass} = 0.8 \times \{1.04[(LVIDd + PWTd + SWTd)^3 - (LVIDd)^3]\} + 0.6 \text{ g}$$

όπου PWTd, SWTd είναι το πάχος του οπισθίου τοιχώματος και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος κατά την τελοδιαστολή, LVIDd είναι η εσωτερική διάμετρος της αριστεράς κοιλίας, 1,04 είναι το ειδικό βάρος του μυοκαρδίου και 0,8 είναι ένας συντελεστής διόρθωσης.

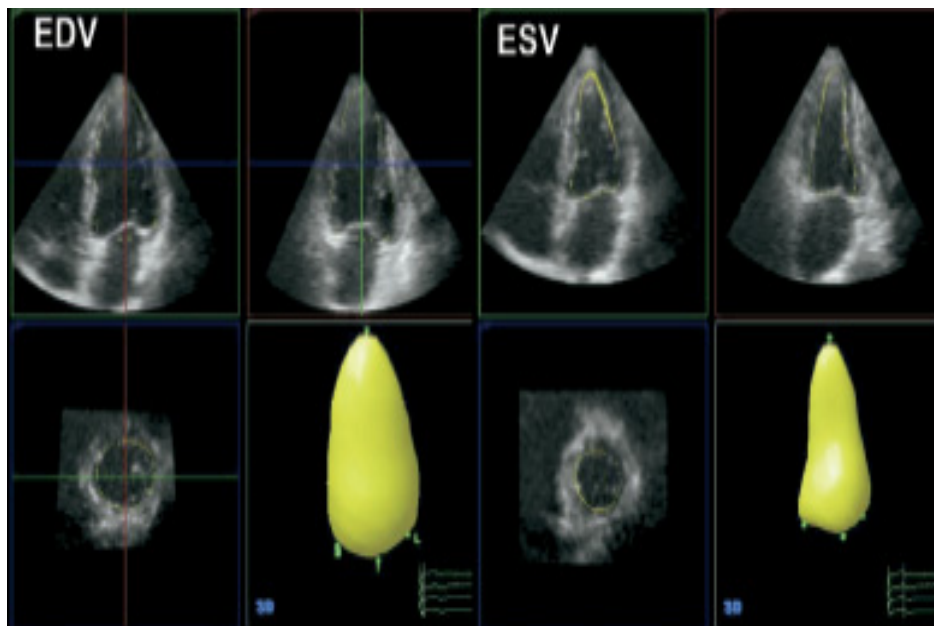
Πρέπει ωστόσο να τονισθεί ότι η εξίσωση αυτή είναι κατάλληλη για την μελέτη ασθενών χωρίς σημαντικές διαταραχές στην γεωμετρία της αριστεράς κοιλίας.

Νέες τεχνικές μελέτης συστολικής λειτουργικότητας αριστεράς κοιλίας - Τρισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία

Η φυσική εξέλιξη των τεχνικών αρχικά της μονοεπίπεδης (M-Mode) και στην συνέχεια της διδιάστατης (2-D) απεικόνισης της καρδιάς είναι η τριδιάστατη ηχοκαρδιογραφία. Η δυνατότητα να απεικονιστούν όλα τα τοιχώματα της αριστεράς κοιλίας ταυτόχρονα καταργεί την ανάγκη για γεωμετρικές παραδοχές σε ότι αφορά στο σχήμα της αριστεράς κοιλίας. Σήμερα με την εξέλιξη της τεχνολογίας των ηλεκτρονικών υπολογιστών και των συσκευών ηχοκαρδιογραφικής απεικόνισης χρησιμοποιούνται σύγχρονοι μορφομετατροπείς (full matrix array) με καλύτερη διακριτική ικανότητα, μεγαλύτερη ευαισθησία και δυνατότητα απεικόνισης δύο ταυτόχρονων ορθογώνιων δισδιάστατων επιπέδων (biplane imaging). Η («χαμένη») τρίτη διάσταση αποτελεί την βασική αιτία για την μεγάλη μεταβλητότητα στην ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση του σχήματος και της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας,⁹⁹ ενώ η δυσχέρεια στην απεικόνιση του ενδοκαρδίου ειδικά του κορυφαίου

και πλαγίου τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας έχει σαν αποτέλεσμα χειρισμούς του μορφομετατροπέα που οδηγούν σε τροποποιημένες λήψεις της αριστεράς κοιλίας και κατά συνέπεια λιγότερο ακριβείς μετρήσεις.

Έχει καταδειχθεί μεγάλη ακρίβεια και επαναληψιμότητα στην εκτίμηση των όγκων, της μάζας και του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας με την τριδιάστατη ηχοκαρδιογραφία σε σύγκριση με την μαγνητική τομογραφία καρδιάς που θεωρείται η εξέταση εκλογής («gold standard») για την εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας, καθώς επίσης και μικρότερη μεταβλητότητα τόσο μεταξύ διαφορετικών εξεταστών (interobserver), όσο και για τον ίδιο παρατηρητή (intraobserver).^{99,100} Τελευταία εξάλλου προτείνεται η λήψη προς λήψη («frame by frame») αυτόματη ή ημιαυτόματη οριοθέτηση του ενδοκαρδίου με την τριδιάστατη τεχνική, η οποία λόγω της ευκολίας στην χρήση και της ακρίβειάς της αναμένεται να καθιερωθεί για την εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας.¹⁰¹



Εικόνα 4. Εκτίμηση τελοδιαστολικού (EDV) και τελοσυστολικού (ESV) όγκου αριστερής κοιλίας με τριδιάστατη απεικόνιση

Ιστικό Doppler- strain- strain rate

Μία από τις πολλά υποσχόμενες τεχνικές είναι αυτή του ιστικού Doppler (TDI), η οποία έχει χρησιμοποιηθεί τόσο σε συνδυασμό με διδιάστατη απεικόνιση, όσο και με παλμικό Doppler. Η μέγιστη συστολική ιστική ταχύτητα έχει καταδειχθεί από πολλές εργασίες ότι αποτελεί ευαίσθητο και ίσως πιο ακριβή δείκτη συστολικής δυσλειτουργίας από το κλάσμα εξώθησης, και έχει σημαντική προγνωστική αξία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.^{102, 103}

Ωστόσο, το γεγονός ότι οι ιστικές ταχύτητες επηρεάζονται από την γωνία λήψης, καθώς και την συμπαράσυρση από τον παρακείμενο μυοκαρδιακό ιστό δημιούργησε την ανάγκη για την χρησιμοποίηση νέων απεικονιστικών τεχνικών, όπως αυτή της ιστικής παραμόρφωσης (strain) και του ρυθμού της ιστικής παραμόρφωσης (strain rate) που δεν έχουν αυτούς τους περιορισμούς. Οι

φυσιολογικές τιμές για το επίμηκες strain, strain rate, όπως εκτιμώνται στην κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων είναι 15%-25% και $1 - 1.5 \text{ s}^{-1}$ αντίστοιχα.

3.2. Διαστολική λειτουργία

Τελευταία υπήρξαν σημαντικές πρόοδοι στην αναίμακτη εκτίμηση της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας με αποτέλεσμα η ηχοκαρδιογραφία- Doppler να αποτελεί σήμερα τη μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση των ασθενών με διαστολική δυσλειτουργία.

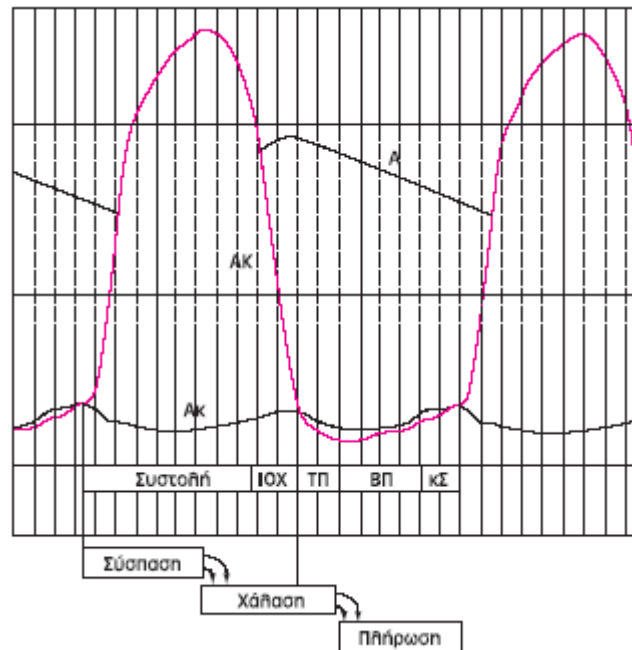
Φάσεις διαστολής

Η διαστολική φάση περιλαμβάνει τρεις περιόδους: την ενεργητική περίοδο της ισοογκωτικής χάλασης και της ταχείας πρώιμης πλήρωσης, την περίοδο της παθητικής πλήρωσης (διάσταση) και την περίοδο της ενεργητικής πλήρωσης της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της κολπικής συστολής (Εικόνα 5).

Η ταχεία πλήρωση συνεισφέρει το 70-80% της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και εξαρτάται από την κολποκοιλιακή κλίση πίεσης, η οποία επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως η χάλαση, η διαστολική σκληρία (stiffness), ο περιορισμός από το περικάρδιο κλπ. Ο ρυθμός της χάλασης και η πλήρωση εξαρτώνται επίσης από τη συσπαστικότητα και το προφορτίο-μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας, καθώς και από την καρδιακή συχνότητα.

Η διάσταση είναι η περίοδος του καρδιακού κύκλου κατά την οποία οι πιέσεις του αριστερού κόλπου και τις αριστερής κοιλίας είναι παρόμοιες. Η περίοδος αυτή εξαρτάται από την ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας και την καρδιακή συχνότητα και συνεισφέρει σε λιγότερο από το 5% της κοιλιακής πλήρωσης.

Η κολπική συστολή εξαρτάται κυρίως από την πίεση της αριστερής κοιλίας κατά την έναρξή της και τη λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου και συνεισφέρει φυσιολογικά στο 15-25% της κοιλιακής πλήρωσης.



Εικόνα 5. Περίοδοι διαστολικής φάσης: ΙΟΧ: Ισοογκωτική χάλαση, ΤΠ: Ταχεία πλήρωση, ΒΠ: Βραδεία πλήρωση, κΣ: κολπική συστολή, ΑΚ: Αριστερά κοιλία, Ακ : Αριστερός κόλπος.

Εκτίμηση διαστολικής λειτουργίας

Η ηχοκαρδιογραφία-Doppler αποτελεί σήμερα την κλινική μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση της φυσιολογικής και παθολογικής διαστολικής λειτουργίας της καρδιάς με τον υπολογισμό διαφόρων παραμέτρων της ενδοκαρδιακής ροής του αίματος. Οι ταχύτητες της ροής του αίματος δια μέσου της μιτροειδούς (E, A) μπορεί να καταγραφούν από την κορυφαία τομή των 4 κοιλοτήτων με την τοποθέτηση του δείγματος ροής (sample volume) μεταξύ των άκρων των γλωχίνων της βαλβίδας.¹⁰⁴

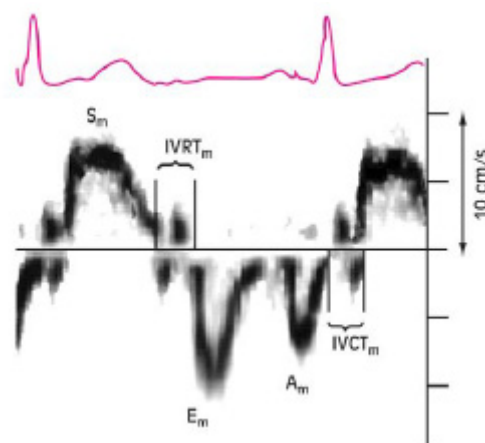
Η καταγραφή των ταχυτήτων της ροής των πνευμονικών φλεβών (S, D, A) γίνεται από την κορυφαία τομή των 4 κοιλοτήτων με την τοποθέτηση ενός δείγματος ροής 0.5-1.5 cm εντός της δεξιάς άνω πνευμονικής φλέβας και σε βάθος 0.5-1 cm με τη βοήθεια του έγχρωμου Doppler.¹⁰⁵

Η καταγραφή των ταχυτήτων της ροής των ηπατικών φλεβών (S, D, A) γίνεται από την υποξίφοειδική προβολή με την τοποθέτηση ενός δείγματος ροής 0.2-0.3 cm εντός μιας κάθετης ηπατικής φλέβας και σε βάθος 1-2 cm. Σε όλες τις

παραπάνω περιπτώσεις ο Doppler μορφομετατροπέας πρέπει να τοποθετείται όσο το δυνατό παράλληλα με την κατεύθυνση της ροής του αίματος.

Οι ταχύτητες της κίνησης του μυοκαρδίου καταγράφονται με το ιστικό Doppler από την κορυφαία τομή των 4 κοιλοτήτων με την τοποθέτηση ενός δείγματος ροής 2-5 mm στα πλάγια του μιτροειδικού ή τριγλωχινικού δακτυλίου. Η φυσιολογική κυματομορφή των ιστικών ταχυτήτων χαρακτηρίζεται από τρία κύρια κύματα: ένα συστολικό κύμα (S_a ή S_m) και δυο ξεχωριστά κύματα στην πρώιμη (E_a ή E_m) και στη όψιμη διαστολή (A_a ή A_m), ενώ κατά τη διάρκεια της ισοογκωτικής συστολής και χάλασης απεικονίζονται επίσης δυο μικρά διαφασικά κύματα¹⁰⁶ (Εικόνα 6).

Η ταχύτητα E_a παριστάνει τη μυοκαρδιακή κίνηση κατά την πρώιμη διαστολή, εξαρτάται από το ρυθμό της χάλασης καθώς και την ολική μετακίνηση της καρδιάς κατά την πρώιμη διαστολή. Η ταχύτητα A_a αναπαριστά την παθητική διάταση του μυοκαρδίου, η οποία προκαλείται από την κολπική συστολή.



Εικόνα 6. Ταχύτητες κίνησης του μυοκαρδίου με το ιστικό Doppler: S_m : συστολικό κύμα, E_m : πρώιμο διαστολικό κύμα, A_m : όψιμο διαστολικό κύμα κατά την κολπική συστολή, $IVRT_m$, $IVCT_m$: διαφασικά κύματα κατά τη διάρκεια της ισοογκωτικής χάλασης και συστολής αντίστοιχα.

Παθοφυσιολογία : Χάλαση αριστεράς κοιλίας

Η χάλαση είναι η ενεργητική διαδικασία με την οποία η αριστερή κοιλία επιστρέφει στην προ της συστολής της κατάσταση, η οποία αρχίζει ήδη από τη φάση της εξώθησης και συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της ισοογκωτικής χάλασης. Η ισοογκωτική χάλαση αρχίζει με τη σύγκλειση της αορτικής βαλβίδας και τελειώνει με τη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας. Ο χρόνος ισοογκωτικής χάλασης (IVRT) εκφράζει τη διάρκεια της χάλασης και μετράται ως το χρονικό διάστημα από το τέλος της ροής δια μέσου της αορτικής βαλβίδας μέχρι την έναρξη της ροής δια μέσου της μιτροειδούς.¹⁰⁷ Ο χρόνος ισοογκωτικής χάλασης, επηρεάζεται από το μεταφορτίο, το προφορτίο και από την ηλικία.

Η ιστική ταχύτητα E_a εκφράζει καλύτερα το ρυθμό της χάλασης της αριστερής κοιλίας επηρεάζεται από την ηλικία, καθώς και από τις συνθήκες φόρτισης της αριστερής κοιλίας σε πολύ μικρότερο βαθμό όμως από την ταχύτητα E της διαμιτροειδικής ροής.¹⁰⁸ Περισσότερο επηρεάζεται από τη φόρτιση η διαφραγματική ταχύτητα E_a και λιγότερο η ταχύτητα E_a από τον πλάγιο μιτροειδικό δακτύλιο.

Πλήρωση αριστεράς κοιλίας

Η πρώιμη φάση της ταχείας πλήρωσης εξαρτάται από το ρυθμό της χάλασης, την ελαστική αποσυμπίεση (recoil) της αριστερής κοιλίας, την κολποκοιλιακή κλίση πίεσης και την ενδοτικότητα αριστερού κόλπου και της αριστερής κοιλίας. Η φάση της βραδείας πλήρωσης (διάσταση) εξαρτάται από την ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας, ενώ η όψιμη φάση της πλήρωσης κατά την κολπική συστολή εξαρτάται από τη συσπαστικότητα του αριστερού κόλπου και την ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας.

Η πλήρωση της αριστερής κοιλίας μπορεί να εκτιμηθεί με την ηχοκαρδιογραφία-Doppler με τη μέτρηση των ταχυτήτων της διαμιτροειδικής ροής, καθώς και της ροής των πνευμονικών φλεβών. Στην πρώιμη φάση της διαστολής η ταχύτητα της ροής του αίματος αυξάνεται μέχρι τη μέγιστη τιμή της (κύμα E). Η μέγιστη ταχύτητα E εξαρτάται από τη χάλαση της αριστερής κοιλίας και την πίεση του αριστερού κόλπου. Ο βαθμός της μείωσης της ταχύτητας (χρόνος επιβράδυνσης-DT) εξαρτάται από το ρυθμό της χάλασης και την ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας. Ο χρόνος επιβράδυνσης (DT) υπολογίζεται ως το χρονικό διάστημα μεταξύ της μέγιστης διαστολικής ταχύτητας E και του σημείου τομής της γραμμής της επιβράδυνσης της ταχύτητας αυτής με τη βασική γραμμή. Στο μέσο της διαστολής η ροής δια μέσου της μιτροειδούς συνεχίζεται με χαμηλή ταχύτητα, λόγω της αδράνειας του αίματος και της ροής των πνευμονικών φλεβών. Τέλος η ταχύτητα της διαμιτροειδικής ροής αυξάνεται εκ νέου από την κοιλιακή συστολή (κύμα A).

Ο βραχύς DT, παρά την συνυπάρχουσα παράταση της χάλασης, υποδηλώνει ταχεία εξίσωση των πιέσεων των αριστερών κοιλοτήτων κατά την πρώιμη διαστολική πλήρωση, η οποία οφείλεται προφανώς σε αύξηση της σκληρίας της αριστερής κοιλίας. Όσο πιο ανελαστική είναι η αριστερή κοιλία, τόσο βραχύτερος είναι ο χρόνος επιβράδυνσης και τόσο υψηλότερη πίεση του αριστερού κόλπου απαιτείται για την πλήρωσή της. Ο χρόνος επιβράδυνσης επηρεάζεται όμως και από το ρυθμό της χάλασης, την πίεση του αριστερού κόλπου και το στόμιο της μιτροειδούς.¹⁰⁹

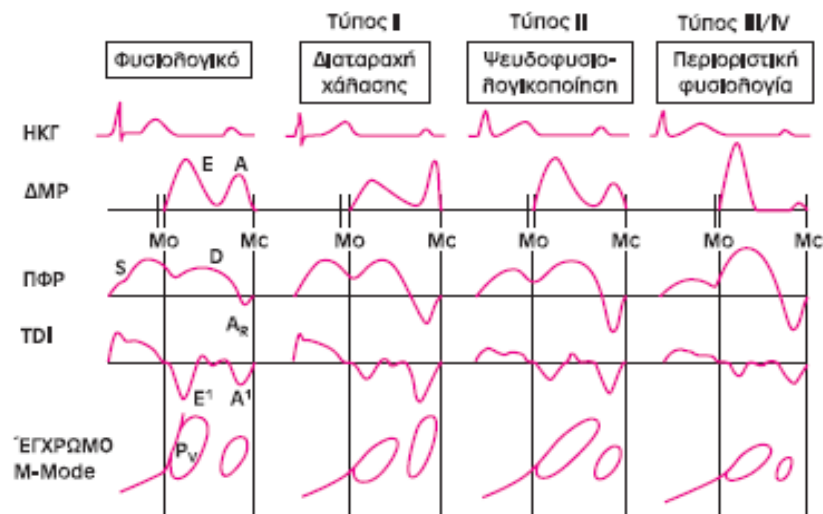
Διαταραχές διαστολικής λειτουργίας

Η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας αναφέρεται στη διαταραχή της ικανότητας αυτής να πληρούται με αίμα και να διατηρεί ικανοποιητικό όγκο

παλμού, χωρίς αντισταθμιστική αύξηση της πίεσης πλήρωσης αυτής είτε στην ηρεμία είτε στην άσκηση.

Η ηχοκαρδιογραφία-Doppler είναι σήμερα η πιο πρακτική και αναπαραγώγιμη μέθοδος για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα του ασθενούς και τις πληροφορίες από τη δισδιάστατη και την M-mode ηχοκαρδιογραφία.

Αν και υπάρχει σημαντική μεταβλητότητα από ασθενή σε ασθενή, αλλά και στον ίδιο τον ασθενή σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα, η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας εκδηλώνεται παθοφυσιολογικά είτε ως διαταραχή της χάλασης (τύπος I) είτε ως αύξηση των πιέσεων πλήρωσης (τύπος III) είτε ως συνδυασμός και των δυο (τύπος II) (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Τύποι διαστολικής δυσλειτουργίας όπως απεικονίζονται με βάση την διαμυροειδική ροή (ΔΜΡ), την ροή των πνευμονικών φλεβών (ΠΦΡ), το ιστικό Doppler (ΤΔΙ) και το έγχρωμο M-Mode.

Η ατελής ή παρατεταμένη χάλαση καταγράφεται με την ηχοκαρδιογραφία-Doppler ως μείωση της διαμυροειδικής ταχύτητας E και παράταση του χρόνου

ισοογκωτικής χάλασης (IVRT > 100 ms) και του χρόνου επιβράδυνσης (DT > 240 ms) και αντισταθμίζεται από αύξηση της έντασης της συστολής του αριστερού κόλπου (αύξηση κύματος A, μείωση της σχέσης E/A < 0.9).

Οι μικρές μεταβολές της χάλασης αντανακλώνται καλύτερα στη μείωση της ταχύτητας Ea του πλάγιου μιτροειδικού δακτυλίου και της σχέσης Ea/Aa και στην αύξηση της ταχύτητας Aa. Ταχύτητα Ea < 8 cm/s έχει υψηλή ειδικότητα για την αποκάλυψη διαταραχής της χάλασης.¹¹⁰ Θα πρέπει βέβαια να ληφθεί υπ' όψη ότι με την αύξηση της ηλικίας ο χρόνος ισοογκωτικής χάλασης (IVRT) και η ταχύτητα Aa αυξάνονται, ενώ η ταχύτητα Ea μειώνεται.

Σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ή υπερτροφία της αριστερής κοιλίας είναι δυνατό να υπάρχει σημαντική παράταση της χάλασης χωρίς ή με ήπια διαταραχή της ενδοτικότητας της αριστερής κοιλίας στην ηρεμία (E/Ea < 8).¹¹¹ Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να εμφανίσουν σημαντική αύξηση της πίεσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας κατά την άσκηση ή σε ταχυκαρδία. Επίσης, ο διατεταμένος αριστερός κόλπος αντανακλά την χρόνια αύξηση της πίεσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς αυτούς.¹¹²

Με την περαιτέρω επιδείνωση της διαταραχής της διαστολικής λειτουργίας (μείωση ενδοτικότητας αριστερής κοιλίας, ισχαιμία ή μεταβολές φόρτισης) η μέση πίεση του αριστερού κόλπου αυξάνεται (αύξηση ταχύτητας E, αύξηση σχέσης E/A: 0.75-1.5), όπως και η διαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας (βράχυνση DT: 160-240 ms), οπότε το προφίλ των διαμιτροειδικών ταχυτήτων μπορεί να εμφανίζεται φυσιολογικό (τύπος II).

Το σημαντικότερο πρόβλημα είναι η διάκριση του φυσιολογικού από το “ψευδοφυσιολογικό σήμα” της διαμιτροειδικής ροής, το οποίο σημαίνει επιδείνωση της διαστολικής δυσλειτουργίας. Χρησιμοποιούνται διάφοροι μέθοδοι για τη

διάκριση αυτή, που έχουν σχέση με την αποκάλυψη της διαταραχής της χάλασης (όπως η δοκιμασία Valsalva, η ταχύτητα E_a του μιτροειδικού δακτυλίου κλπ.) ή της αυξημένης πίεσης πλήρωσης (όπως η σχέση E/E_a). Σε αυξημένη πίεση πλήρωσης με τη δοκιμασία Valsalva, ενώ μειώνεται το προφορτίο και επομένως και η ταχύτητα E , δεν μειώνεται αντίστοιχα και η ταχύτητα A , οπότε το ψευδοφυσιολογικό σήμα μετατρέπεται σε σήμα παράτασης της χάλασης.

Η ταχύτητα E_a του μιτροειδικού δακτυλίου παραμένει επίσης χαμηλή, ενώ ο αριστερός κόλπος είναι διατεταμένος ($>28 \text{ ml/m}^2$) σε αντίθεση με τα φυσιολογικά άτομα. Στο επόμενο στάδιο διαστολικής δυσλειτουργίας (τύπος III) η πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας αυξάνεται σημαντικά με αποτέλεσμα την αύξηση του κύματος E και της σχέσης E/A (>2) και τη μείωση του χρόνου επιβράδυνσης ($DT < 160 \text{ ms}$) και της ταχύτητας A . Ο τύπος αυτός παρατηρείται σε ασθενείς με περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια και στα προχωρημένα στάδια όλων των μυοκαρδιοπαθειών και χαρακτηρίζεται πάντοτε από αυξημένη πίεση πλήρωσης και χαμηλή ιστική ταχύτητα E_a του μιτροειδικού δακτυλίου. Σε ασθενείς με έκπτωση της συστολικής λειτουργίας η παρουσία περιοριστικού τύπου διαστολικής λειτουργίας και η ταχύτητα $E_a < 3 \text{ cm/s}$ αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο δυσμενή προγνωστικό δείκτη.¹¹³

Εκτίμηση πίεσης πλήρωσης αριστερής κοιλίας

Το τελικό αποτέλεσμα της διαστολικής δυσλειτουργίας είναι η αύξηση της πίεσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας ($LVEDP > 16 \text{ mm Hg}$ ή $PCWP > 12 \text{ mm Hg}$). Στην καθημερινή κλινική πρακτική η εκτίμηση της πίεσης πλήρωσης της

αριστερής κοιλίας γίνεται με την ηχοκαρδιογραφία-Doppler σε συνδυασμό με τις παραμέτρους που αναφέρονται στον Πίνακα 4.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Πρόβλεψη αυξημένων πιέσεων πλήρωσης αριστερής κοιλίας
(τελοδιαστολική πίεση αριστεράς κοιλίας > 16 mm Hg ή πίεση ενσφήνωσης
πνευμονικών τριχοειδών > 12 mm Hg)

1. Παλμικό Doppler:

- DT: < 150 ms
- $A_{\text{ΠΦ}}$: > 35 cm/sec
- Διάρκεια $A_{\text{ΠΦ}} - A_{\text{MB}}$: > 30 ms
- $S/D_{\text{ΠΦ}}$: < 1
- $DT_{\text{ΠΦ}}$: < 175 ms

2. Ιστικό Doppler:

- E/E_a : > 12 (πλάγιο E_a)
ή > 15 (διαφραγματικό E_a).

όπου ΠΦ: πνευμονικές φλέβες, MB, DT: χρόνος επιβράδυνσης

Φαίνεται ότι ο χρόνος επιβράδυνσης < 150 ms,¹¹⁴ το παλίνδρομο κύμα A των πνευμονικών φλεβών > 35 m/s σε ύψος και > 30 msec σε διάρκεια από το αντίστοιχο διαμιτροειδικό κύμα A (και μάλιστα ανεξάρτητα από τον βαθμό της συστολικής δυσλειτουργίας) και η σχέση των κυμάτων S/D των πνευμονικών φλεβών κάτω της μονάδας, προβλέπουν με αξιοπιστία αυξημένη πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Ωστόσο, οι παράμετροι αυτές επηρεάζονται από το προφόρτιο, γι' αυτό και όταν εφαρμοσθούν σε νέα άτομα υπερεκτιμούν την πραγματική πίεση πλήρωσης.

Με διόρθωση της ταχύτητας E με την ταχύτητα E_a , η οποία είναι αξιόπιστος δείκτης χάλασης, η σχέση E/E_a μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της πίεσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Σχέση $E/E_a > 15$ σε οποιοδήποτε τμήμα του μιτροειδικού δακτυλίου υποδηλώνει αυξημένες διαστολικές πιέσεις της αριστερής

κοιλίας (> 15 mm Hg) ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, την καρδιακή συχνότητα και την κολπική μαρμαρυγή.^{107,114}

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ήπια διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σχέση $E/Ea > 15$ κατά τη διάρκεια άσκησης υποδηλώνει σημαντικά αυξημένη πίεση πλήρωσης (> 20 mm Hg).¹¹⁵ Επίσης ικανοποιητική συσχέτιση με την πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας εμφανίζει η συνολική συστολική παραμόρφωση και ο ρυθμός παραμόρφωσης (strain και strain rate αντίστοιχα). Τιμές strain και strain rate κάτω από 16% και 0.85 s⁻¹ αντίστοιχα σχετίζονται με τελοδιαστολική πίεση αριστεράς κοιλίας ≥ 20 mm.¹¹⁶

Η λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της διαστολικής δυσλειτουργίας. Ο αριστερός κόλπος λειτουργεί έτσι ως ένας βιοδείκτης αντικατοπτρίζοντας της χρόνια αύξηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Δείκτης όγκου αριστερού κόλπου ≥ 32 ml/m² σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων, ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης ή το βαθμό υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.¹¹⁷

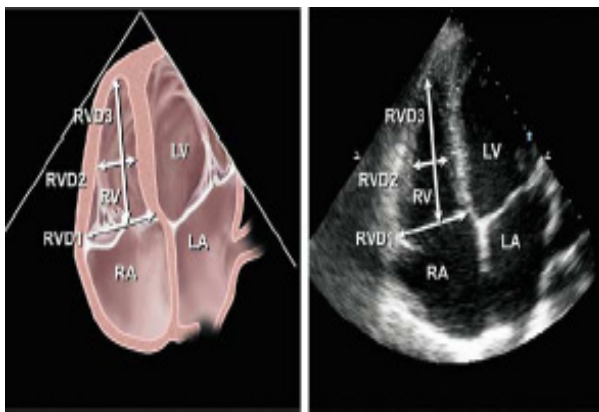
3.3. Εκτίμηση συστολικής λειτουργίας δεξιάς κοιλίας

Λόγω του πολύπλοκου σχήματος της δεξιάς κοιλίας η εκτίμηση των διατάσεων και της συσταλτικότητας της είναι απαραίτητο να γίνεται σε όλα τα επίπεδα σε προβολή 4-κοιλοτήτων, χώρου εισόδου δεξιάς κοιλίας, παραστερνική τομή κατά τον επιμήκη και εγκάρσιο άξονα και υποξιφοειδική τομή.

Η ποσοτική εκτίμηση της συσταλτικότητας της δεξιάς κοιλίας είναι απαραίτητη γιατί έχει προγνωστική σημασία σε πολλά καρδιοαναπνευστικά

νοσήματα. Η φυσιολογική δεξιά κοιλία λειτουργεί σε συνθήκες χαμηλού μεταφορτίου και άρα εμφανίζει χαμηλή συστολική πίεση. Η αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας έχει σαν αποτέλεσμα την διάταση και χρονίως την συγκεντρική υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας.

Η μέτρηση της δεξιάς κοιλίας γίνεται στην κορυφαία τομή 4-κοιλοτήτων στο επίπεδο της βάσης και στο μέσον της κοιλοτήτας καθώς και κατά την επιμήκη διάμετρο στο τέλος της διαστολής (Εικόνα 8).



Εικόνα 8. Εκτίμηση δεξιάς κοιλίας από την κορυφαία τομή 4-κοιλοτήτων, όπου LV: αριστερή κοιλία, LA: αριστερός κόλπος, RV: δεξιά κοιλία, RA: δεξιός κόλπος, RVD1: διάμετρος δεξιάς κοιλίας στο επίπεδο του τριγωνικού δακτυλίου, RVD2: διάμετρος δεξιάς κοιλίας στο επίπεδο των θηλοειδών μυών, RVD3: επιμήκης διάμετρος δεξιάς κοιλίας κατά τον επιμήκη άξονα. (Τροποποιημένο από J Am Soc Echocardiogr 2005; 18:1440-1463)

Η ποσοτική εκτίμηση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας γίνεται με την εκτίμηση της μετατόπισης του τριγωνικού δακτυλίου (tricuspid annular post systolic excursion, TAPSE). Κατά την συστολή φυσιολογικά ο δακτύλιος της

τριγώνιος μετατοπίζεται προς την κορυφή κατά 1.5-2 cm. Τιμές TAPSE <1.5cm έχουν συσχετιστεί με δυσμενή πρόγνωση σε πολλές καρδιαγγειακές νόσους.¹¹⁸

Λόγω της γεωμετρίας της δεξιάς κοιλίας η ακριβής εκτίμηση των όγκων και του κλάσματος εξώθησης της δεξιάς κοιλίας είναι δυσχερής. Η εκτίμηση της τμηματικής μεταβολής της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας (Fractional Area Change: FAC), στην κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων αποτελεί μία απλή μέθοδο εκτίμησης της λειτουργικότητας της, εμφανίζει καλή συσχέτιση με την εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης της δεξιάς κοιλίας με την τεχνική του μαγνητικού συντονισμού και έχει προγνωστική σημασία σε πληθώρα καρδιακών νόσων.

3.4. Εκτίμηση διαστολικής λειτουργίας δεξιάς κοιλίας

Η διαστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας δεν μπορεί να εκτιμηθεί από μια μόνο απλή παράμετρο, επειδή η διαστολή αποτελείται από τις φάσεις που προαναφέρθηκαν. Η πλήρωση της δεξιάς κοιλίας επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως από τον ενδοαγγειακό όγκο, την ενδοτικότητα αυτής, την καρδιακή συχνότητα, τα χαρακτηριστικά του δεξιού κόλπου και του περικαρδίου κλπ.¹¹⁹

Φυσιολογικά η πλήρωση της δεξιάς κοιλίας δια μέσου της τριγλώχινας αρχίζει πριν από την έναρξη της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και τελειώνει μετά από αυτήν. Επίσης, ο χρόνος ισογκωτικής χάλασης είναι βραχύτερος και οι ταχύτητες πλήρωσης E και A είναι χαμηλότερες και με εντονότερη αναπνευστική διακύμανση, όπως και η σχέση E/A. Στην εισπνοή αυξάνεται κυρίως η ταχύτητα E, ενώ δεν επηρεάζονται ιδιαίτερα οι ταχύτητες της διατριγλωχινικής ροής από την ηλικία. Η σχέση E/A φυσιολογικά ανέρχεται σε 1.5 ± 0.3 και ο χρόνος επιβράδυνσης (DT) σε 198 ± 25 .¹²⁰

Η πλήρωση των δεξιών κοιλοτήτων μπορεί επίσης να εκτιμηθεί από τη ροή της άνω κοίλης φλέβας ή συνήθως μιας κεντρικής ηπατικής φλέβας (δείγμα ροής 2-3 mm και 1-2 cm από την εκβολή της), επειδή οι φλέβες αυτές εκβάλλουν απευθείας στο δεξιό κόλπο χωρίς βαλβίδες. Η φυσιολογική ροή του αίματος δια των ηπατικών φλεβών χαρακτηρίζεται από ένα συστολικό ορθόδρομο κύμα (S), ένα μικρό παλίνδρομο κύμα (VR) κατά το τέλος της συστολής (που αντιστοιχεί στο κύμα “v” από την αιμοδυναμική καταγραφή των πιέσεων του δεξιού κόλπου), ένα διαστολικό κύμα (D) και ένα παλίνδρομο κύμα A κατά τη συστολή του δεξιού κόλπου. Στα φυσιολογικά άτομα με την εισπνοή αυξάνονται τα ορθόδρομα κύματα S και D και μειώνονται τα παλίνδρομα VR και A (με την εκπνοή συμβαίνει το αντίστροφο).¹²¹

Η σχέση $E/A > 2$ της διατριγωνικής ροής, ο $DT < 160$ ms και η μείωση ή αναστροφή του συστολικού κύματος S, η αύξηση και η πρόιμη διακοπή του κύματος D και η αύξηση του παλίνδρομου κύματος AR της ροής των ηπατικών φλεβών, που επιτείνονται με την εισπνοή, υποδηλώνουν περιοριστική φυσιολογία, παρότι δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς αιμοδυναμικά σε σχέση με την ενδοτικότητα ή την πίεση πλήρωσης των δεξιών κοιλοτήτων.¹²²

II ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 70 διαδοχικοί ασθενείς ηλικίας 5 έως 46 ετών, με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία, οι οποίοι παρακολουθούνται στο Ιατρείο Περιοριστικής Μυοκαρδιοπάθειας της Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Αττικού Νοσοκομείου. Ο τακτικός έλεγχος περιλαμβάνει πλήρη κλινική, ηλεκτροκαρδιογραφική και ηχοκαρδιογραφική εξέταση την τέταρτη ημέρα μετά την μετάγγιση.

Τα κριτήρια εισόδου στην παρούσα μελέτη ήταν:

- 1) Απουσία συμπτωμάτων και φυσικών σημείων καρδιακής ανεπάρκειας.
- 2) Φυσιολογικοί δείκτες συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης μεγαλύτερο από 50%).
- 3) Απουσία μέτριας ή σοβαρής βαλβιδοπάθειας, περικαρδιακής νόσου, σημείων ή συμπτωμάτων στεφανιαίας νόσου ή αρρυθμίας.
- 4) Απουσία οξείας συστηματικής ή χρόνιας πνευμονικής νόσου και διαταραχής θυρεοειδικής, νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας.

Σε όλους τους ασθενείς τακτικό πρόγραμμα μεταγγίσεων είχε αρχίσει προ της ηλικίας των 5 ετών και θεραπεία αποσιδήρωσης με δεφεριοξαμίνη είχε ξεκινήσει προ της ηλικίας των 10 ετών. Δεκαπέντε ασθενείς λάμβαναν θεραπεία αποσιδήρωσης με δεφεριπρόνη, κατά τα τελευταία 2 έτη, και κανένας από αυτούς δεν είχε λάβει φαρμακευτική αγωγή για καρδιαγγειακό νόσημα. Η μέση τιμή φερριτίνης ορού έχει εξαχθεί ως η μέση τιμή 30 τιμών που λήφθηκαν σε μεσοδιαστήματα 2 μηνών, κατά την τελευταία πενταετία.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη κλινική, ηλεκτροκαρδιογραφική και υπερηχογραφική εξέταση 3-4 ημέρες μετά την μετάγγιση. Δείγματα αίματος

λήφθηκαν για μέτρηση επιπέδων NT-proBNP την ίδια ημέρα. Έγγραφη συγκατάθεση λήφθηκε από όλους τους ασθενείς και το πρωτόκολλο έρευνας εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή του Νοσοκομείου.

Πληθυσμός υγιών μαρτύρων

Τριάντα πέντε υγιείς εθελοντές, ηλικίας 12 έως 40 ετών χωρίς κανένα κλινικό, ηλεκτροκαρδιογραφικό ή ηχοκαρδιογραφικό εύρημα καρδιαγγειακού νοσήματος, συμπεριλήφθηκαν τυχαία και χρησίμευσαν ως πληθυσμός μαρτύρων.

2. Ηχοκαρδιογραφική μελέτη

Οι μελέτες διεξήχθησαν με τον Vivid 7 υπερηχογραφικό σύστημα (GE Vingmed, Horten, Norway). Η μελέτη διεξήχθη κατά την αριστερή πλάγια κατακεκλιμένη θέση με μορφομετατροπέα 2.5–5 MHz. Η ηχοκαρδιογραφική μελέτη του μυοκαρδίου έγινε από όλες τις τυπικές θέσεις και 2 καρδιακοί κύκλοι αποθηκεύτηκαν ψηφιακά σε οπτικούς δίσκους.

Η μεθοδολογία των μετρήσεων με M-mode της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας και του αριστερού κόλπου έγινε κατά τον μακρό άξονα αριστερά παραστερνικά με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Ηχοκαρδιογραφίας. Συγκεκριμένα μετρήθηκαν οι παρακάτω παράμετροι:

1) Τελοδιαστολική (LVDD) και τελοσυστολική (LVSD) διάμετρος της αριστερής κοιλίας: Απόσταση από το ενδοκάρδιο του μεσοκοιλιακού διαφράγματος της αριστερής κοιλίας μέχρι το ενδοκάρδιο του οπίσθιου τοιχώματος αυτής στο επίπεδο των θηλοειδών μυών κατά την τελοδιαστολή (κορυφή R επάρματος ηλεκτροκαρδιογραφήματος) και την τελοσυστολή αντίστοιχα. (Εικόνα 9)

2) Πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος και οπισθίου τοιχώματος κατά την τελοδιαστολή.

3) Διάμετρος της δεξιάς κοιλίας: Απόσταση της οπίσθιας επιφάνειας του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας μέχρι την πρόσθια επιφάνεια του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (ΜΚΔ) κατά την τελοδιαστολή.

4) Κλάσμα βράχυνσης (FS) που υπολογίζεται από τον τύπο:

$$FS = \frac{LVDd - LVSD}{LVDd}$$

5) Διάμετρος αριστερού κόλπου: Η απόσταση μεταξύ του οπισθίου τοιχώματος της αορτικής ρίζας και του ελευθέρου τοιχώματος του αριστερού κόλπου κατά την τελοσυστολή. (Εικόνα 10.)

Από την διδιάστατη απεικόνιση (2D- εικόνες 11,12) μετρήθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Ηχοκαρδιογραφίας οι παρακάτω παράμετροι:

1) Τελοδιαστολικός όγκος (EDV) της αριστερής κοιλίας με την τροποποιημένη μέθοδο Simpson από 2 επίπεδα (τομή 4 και 2 κοιλοτήτων) κατά την χρονική στιγμή σύγκλεισης της μιτροειδούς βαλβίδας.

2) Τελοσυστολικός όγκος (ESV) της αριστερής κοιλίας με την ίδια μέθοδο κατά την χρονική στιγμή σύγκλεισης της αορτικής βαλβίδας.

3) Το κλάσμα εξώθησης (EF): υπολογίζεται με τον τύπο:

$$EF = \frac{EDV - ESV}{EDV}$$

Doppler μελέτη

Για τη μέτρηση και καταγραφή της διαμυροειδικής ροής στην τομή 4 κοιλοτήτων, το δείγμα αίματος με τη χρήση εγχρώμου Doppler τοποθετήθηκε στα άκρα των μετροειδικών γλωχίνων (Εικόνα 13^A). Η καταγραφή έγινε συγχρόνως με την καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και μετρήθηκαν:

1) Η μέγιστη ταχύτητα E της πρωτοδιαστολικής πλήρωσης της αριστερής κοιλίας

2) Η μέγιστη ταχύτητα A της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας κατά την κολπική συστολή.

3) Ο χρόνος επιβράδυνσης (DT): το χρονικό διάστημα μεταξύ της μέγιστης διαστολικής ταχύτητας E και του σημείου τομής της γραμμής της επιβράδυνσης της ταχύτητας αυτής με τη βασική γραμμή.

4) Ο χρόνος ισοογκωτικής χάλασης (IVRT): είναι ο χρόνος μεταξύ της σύγκλεισης της αορτής και της έναρξης του κύματος E της μιτροειδούς βαλβίδας.

Μετρήθηκαν επίσης οι ταχύτητες ροής στην αορτική βαλβίδα και στο χώρο εξόδου της αριστεράς κοιλίας.

Ιστικό Doppler

Οι ταχύτητες της κίνησης του μυοκαρδίου καταγράφηκαν με το ιστικό Doppler από την κορυφαία τομή των 4 κοιλοτήτων με την τοποθέτηση ενός δείγματος ροής 2-5 mm στο μιτροειδικό δακτύλιο στο πλάγιο τμήμα αυτού (Εικόνα 13^B). Προσοχή λήφθηκε ώστε η δέσμη υπερήχων να είναι παράλληλη με το βασικό πλάγιο τοίχωμα. Ιστικές ταχύτητες καταγράφηκαν με ταχύτητα 100mm/sec μέσω κατάλληλων φίλτρων και μετρήθηκαν τα ακόλουθα κύματα:

- 1) συστολικό κύμα (Sa) κατά την διάρκεια της συστολής.
- 2) κύμα Ea κατά την πρωτοδιαστολική περίοδο.
- 3) κύμα Aa κατά την όψιμη διαστολική περίοδο.

3. Μετρήσεις NT-proBNP και BNP

Δείγματα αίματος για τη μέτρηση των επιπέδων NT-proBNP και BNP λήφθηκαν σύγχρονα με την ηχοκαρδιογραφική μελέτη. Μετά την παραμονή σε ύπτια θέση για 30 λεπτά, δείγματα αίματος 5 ml ελήφθησαν σε φιαλίδια βιοχημικού ελέγχου (BD Vacutainer SST gel clotter) για την μέτρηση NT-proBNP και φιαλίδια με EDTA για την μέτρηση BNP. Όλα τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν στις 3000 στροφές ανά λεπτό σε υδατόλουτρο 4 °C επί 10 λεπτά. Το πλάσμα και ο ορός αποχωρίστηκαν και τα δείγματα αποθηκεύτηκαν στους -80°C μέχρι την ημέρα της μέτρησης.

Οι μετρήσεις του NT-proBNP διεξήχθησαν με το σύστημα της Biomedica που διατίθεται στο εμπόριο (Wien, Austria). Το σύστημα αυτό χρησιμοποιεί ένα πολυκλωνικό αντίσωμα έναντι 2 επιτόπων του NT-proBNP μορίου. Για την μέτρηση του BNP χρησιμοποιήθηκε το σύστημα Triage BNP που διατίθεται στο εμπόριο (Biosite Inc, San Diego, Calif). Η μεταβλητότητα των μετρήσεων (intra-assay) ήταν 4-5,2% και 3,8-4,6% για κάθε σύστημα αντίστοιχα. Όλα τα δείγματα μετρήθηκαν δύο φορές.

Η μέση τιμή φερριτίνης ορού έχει εξαχθεί ως η μέση τιμή 30 τιμών που λήφθηκαν σε μεσοδιαστήματα 2 μηνών, κατά την τελευταία πενταετία.

Μεταβλητότητα μετρήσεων (Intraobserver, interobserver variability)

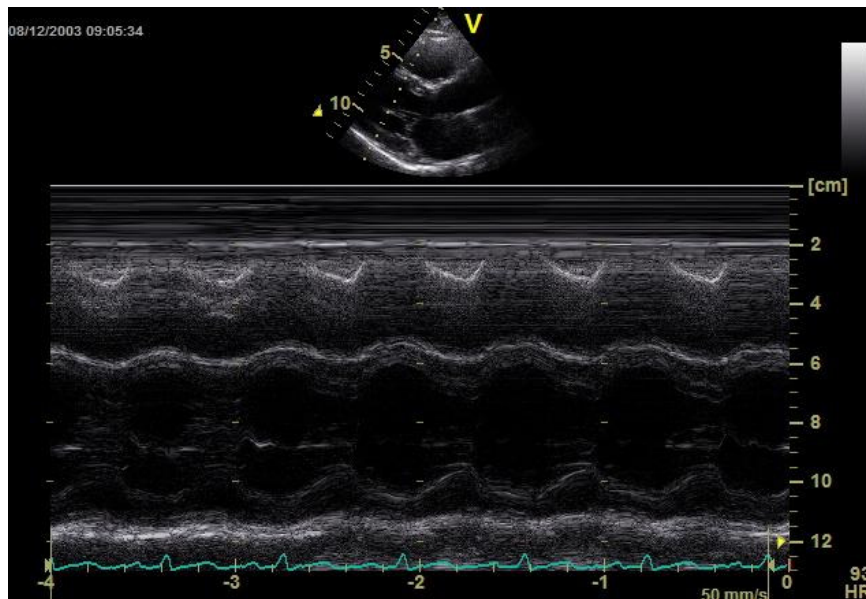
Η μεταβλητότητα στην αξιολόγηση των μετρήσεων Doppler και Ιστικού Doppler για τον ίδιο παρατηρητή (Intraobserver variability) καθορίστηκε με την

μέτρηση 10 καρδιακών κύκλων σε 10 καταγραφές ταχυτήτων διαμυρειακής ροής και ιστικών ταχυτήτων μιτροειδικού δακτυλίου που επαναλήφθηκαν δύο φορές. Ο καθορισμός της μεταβλητότητας μεταξύ των παρατηρητών (interobserver variability) βασίσθηκε στην ανάλυση των ιδίων προτέρων καρδιακών κύκλων από έναν ανεξάρτητο παρατηρητή. Ανάλυση γραμμικής συσχέτισης (linear regression analysis) χρησιμοποιήθηκε για τις δύο παραμέτρους.

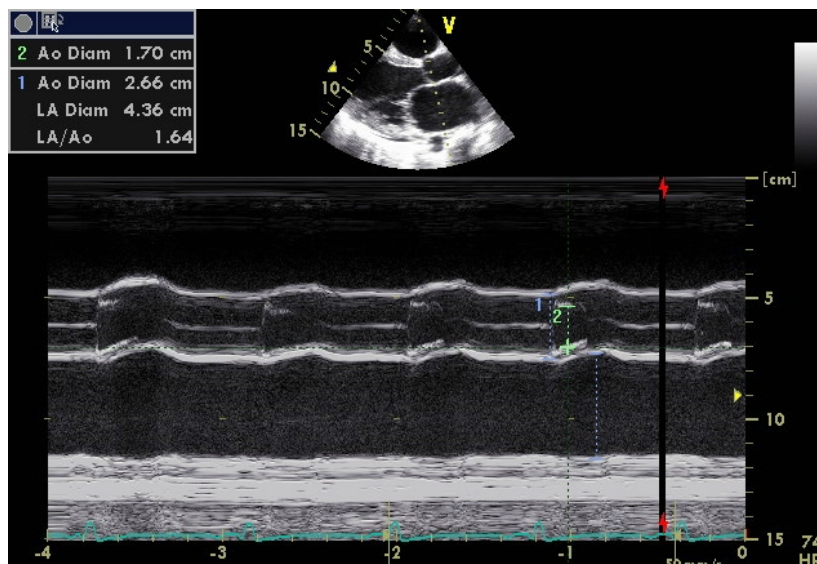
4. Στατιστική ανάλυση

Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το εμπορικά διαθέσιμο στατιστικό λογισμικό SPSS. Τα δεδομένα παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή \pm 1 σταθερά απόκλιση ενώ η δοκιμασία χ^2 χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της κατανομής των παρατηρήσεων, δηλαδή για το κατά πόσο αυτές ακολουθούν την κωδωνοειδή κανονική κατανομή του Gauss. Σε παραμέτρους με μη κανονική κατανομή η στατιστική ανάλυση έγινε μετά από λογαριθμική μετατροπή. Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ δύο ομάδων μεταβλητών συνεχούς τιμής εκτιμήθηκαν με τη χρήση του unpaired Student's test και τη μη παραμετρική μέθοδο Mann Whitney U test, ως η καταλληλότερη. Μονοπαραγοντική ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση των διαφορών μεταξύ 3 ή περισσότερων διαδοχικών ομάδων. Τροποποιήσεις μετά την ανάλυση (post hoc) για πολλαπλές συγκρίσεις εκτιμήθηκαν με τη μέθοδο Bonferroni. Η συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές του NT-proBNP και του BNP και σε ποσοτικές παραμέτρους εκτιμήθηκε με τη μέθοδο Spearman. **Receiver Operator Characteristics** (ROC) ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η προγνωστική αξία του BNP και NT-proBNP. Ανάλυση λογιστικής συσχέτισης (logistic regression analysis) έγινε με το λογισμικό

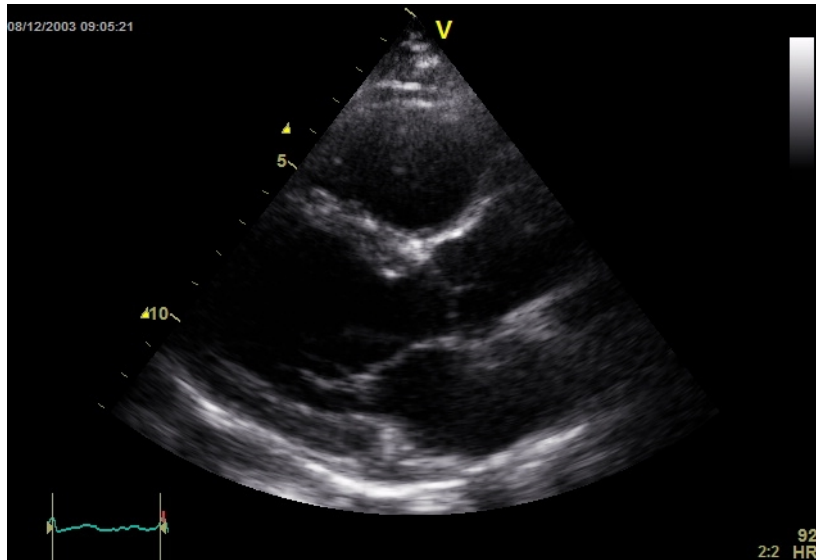
του SPSS στατιστικού συστήματος. Τιμές με $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.



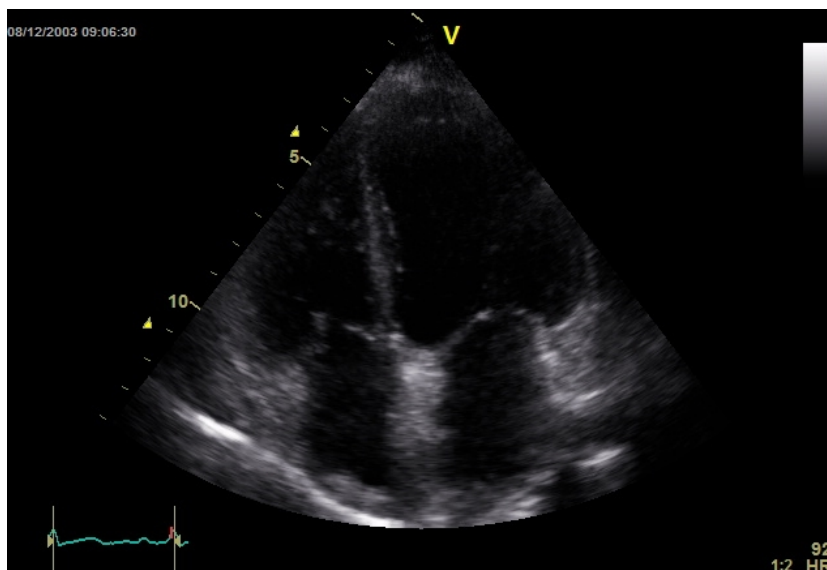
Εικόνα 9. Εκτίμηση διαστάσεων αριστερής κοιλίας με μεθοδολογία M-Mode σε ασθενή με β-μεσογειακή αναιμία και φυσιολογική λειτουργία αριστερής κοιλίας.



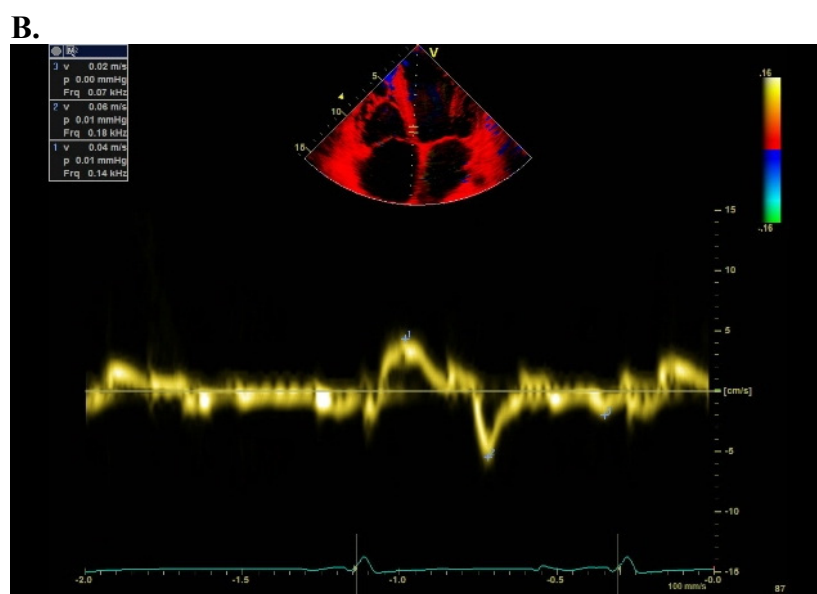
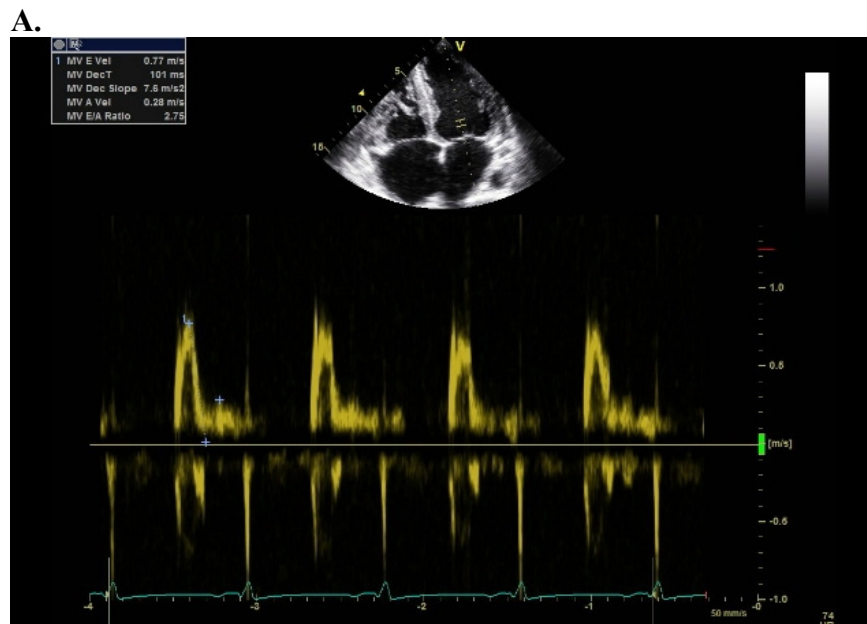
Εικόνα 10. Εκτίμηση διαστάσεων αριστερού κόλπου, αορτικής ρίζας σε ασθενή με β-μεσογειακή αναιμία με μεθοδολογία M-Mode.



Εικόνα 11. Διδιάστατη απεικόνιση αριστερής, δεξιάς κοιλίας, αορτικής ρίζας, αριστερού κόλπου σε επιμήκη παραστερνική προβολή.



Εικόνα 12. Διδιάστατη απεικόνιση αριστερής, δεξιάς κοιλίας, αριστερού–δεξιού κόλπου σε κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων.



Εικόνα 13. Μελέτη με: Α)παλμικό Doppler διαμτροειδικής ροής Β)ιστικό Doppler μιτροειδικού δακτυλίου, σε ασθενή με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία και διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (λόγο $E/E' > 15$).

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κλινικά ευρήματα

Η ηλικία των ασθενών δεν διέφερε από αυτή των μαρτύρων, ενώ η ολική επιφάνεια σώματος ήταν χαμηλότερη στην ομάδα των ασθενών. Κατά τη χρονική στιγμή της εξέτασης η καρδιακή συχνότητα δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν χαμηλότερες στην ομάδα των ασθενών (Πίνακας 5).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

Κλινικά, Αιματολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία και της ομάδας ελέγχου.

		Ασθενείς (n:70)	Υγιείς μάρτυρες (n:35)	P
Ηλικία	(έτη)	27.2 ± 12.5	25.5 ± 10.1	NS
Ανδρες/Γυναίκες		32/20	21/ 14	
Επιφάνεια (m ²)	σώματος	1.43 ± 0.31	1.65 ± 0.13	<0.001
Καρδιακή (παλμοί/λεπτό)	συχνότητα	72 ± 9	69 ± 10	NS
ΣΑΠ	(mmHg)	111 ± 12	128 ± 13	<0.01
ΔΑΠ	(mmHg)	68 ± 7	78 ± 5	<0.01
Αιμοσφαρίνη	(g/dL)	11.8 ± 0.4	14.6 ± 0.9	<0.001
NT-proBNP	(pmol/l)	469 ± 171	279 ± 46	<0.001
BNP (pg/ml)		34±6	9±3	<0.001

ΣΑΠ= συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ= διαστολική αρτηριακή πίεση.

NS= μη σημαντικό

Αιματολογικά – βιοχημικά χαρακτηριστικά

Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης κυμαίνονταν από 10.8 – 12.9 g/dl (μέση τιμή 11.8 ± 0.4 g/dl) και ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα των ασθενών από την ομάδα των υγιών μαρτύρων (Πίνακας 5) και η μέση τιμή φερριτίνης ορού ήταν 1888 ± 855 ng/ml. Τα επίπεδα NT-proBNP ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένα στην ομάδα των ασθενών σε σχέση με την ομάδα των υγιών μαρτύρων (469 ± 171 έναντι 279 ± 46 pmol/l με $p < 0.001$).

Ευρήματα ηχοκαρδιογραφικής μελέτης

Τα ευρήματα της ηχοκαρδιογραφικής μελέτης της αριστερής κοιλίας, του αριστερού κόλπου και της δεξιάς κοιλίας συνοψίζονται στον Πίνακα 6. Οι διαστάσεις και οι όγκοι της αριστερής κοιλίας ήταν ελάχιστα αυξημένοι στους θαλασσαιμικούς ασθενείς συγκρινόμενα με τους μάρτυρες, ενώ η κλασματική βράχυνση και το κλάσμα εξώθησης δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Οι μέγιστες διαμέτροι αριστερού κόλπου και δεξιάς κοιλίας επίσης ήταν αυξημένες στην ομάδα των ασθενών.

Τα ευρήματα της μελέτης της διαμυροειδικής ροής και του ιστικού Doppler του μυροειδικού δακτυλίου συνοψίζονται στον Πίνακα 7. Η ταχύτητα του κύματος E της διαμυροειδικής ροής ήταν υψηλότερη στην ομάδα των ασθενών, ενώ δεν υπήρχε αντίστοιχη διαφορά στο κύμα A. Ο λόγος E/A ήταν μεγαλύτερος στους ασθενείς και ο χρόνος επιβράδυνσης του E κύματος μικρότερος.

Η μελέτη με το ιστικό Doppler μυροειδικού δακτυλίου έδειξε μειωμένες ταχύτητες συστολικών και διαστολικών κυμάτων στην ομάδα των ασθενών. Ο λόγος της ταχύτητας του E κύματος της διαμυροειδικής ροής προς την ιστική ταχύτητα E'

του μιτροειδικού δακτυλίου ήταν υψηλότερος στους ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία συγκρινόμενος με την ομάδα των μαρτύρων ($p < 0.001$), (Πίνακας 7).

Η μελέτη γραμμικής συσχέτισης στις υπερηχογραφικές και Doppler μετρήσεις έδειξαν μία σταθερά συσχέτισης 0.95–0.98 για μεταβλητότητα στον ίδιο παρατηρητή (intraobserver) και 0.93–0.96 για μεταβλητότητα μεταξύ παρατηρητών (interobserver).

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

Ηχοκαρδιογραφική μελέτη ασθενών με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία και υγιών μαρτύρων

	Ασθενείς (n:70)	Υγιείς μάρτυρες (n:35)	p
ΤΔΔΑΚ (mm)	49.5 ± 6.6	46.8 ± 4.2	<0.05
ΤΣΔΑΚ (mm)	32.0 ± 5.3	29.6 ± 3.1	<0.05
Κλασματική βράχυνση (%)	35.4 ± 4.2	36.9 ± 3.8	NS
ΤΔ όγκος (mL)	99 ± 31	88 ± 11	<0.05
ΤΣ όγκος (mL)	41 ± 17	34 ± 6	<0.05
ΚΕ (%)	59.0 ± 7.8	61.7 ± 3.8	NS
Αρ κόλπος (mm)	36.7 ± 7.0	32.8 ± 3.1	<0.01
Διάμετρος δεξ. Κοιλίας (mm)	24.1 ± 6.2	21.5 ± 2.9	<0.05

ΤΔΔΑΚ= τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, ΤΣΔΑΚ= τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας; ΤΔ= τελοδιαστολικός, ΤΣ= τελοσυστολικός, ΚΕ= κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

Ευρήματα από την μελέτη με συμβατικό και ιστικό Doppler των ασθενών με μείζονα β- μεσογειακή αναιμία και των υγιών μαρτύρων.

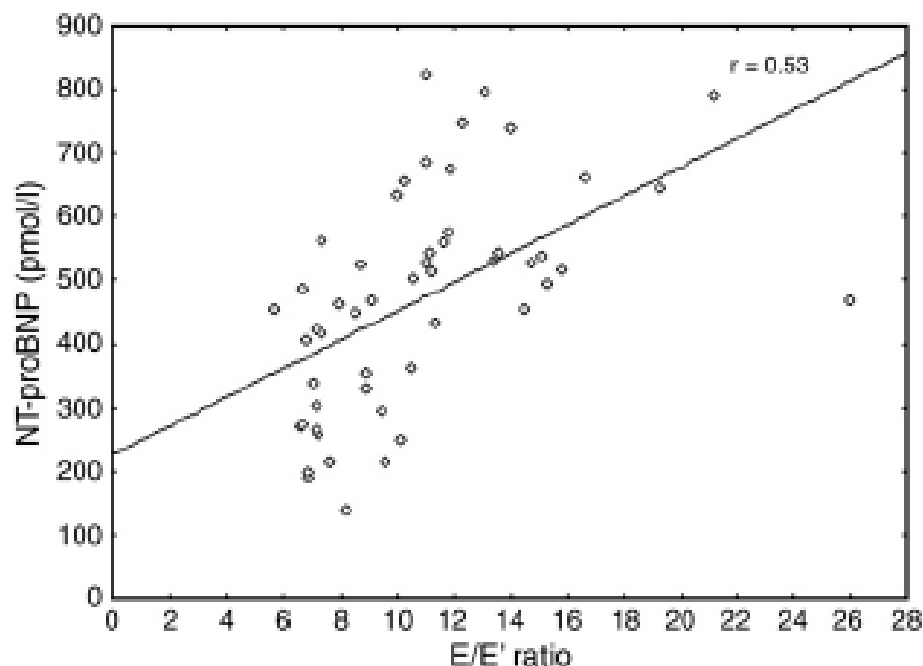
	Ασθενείς (n:70)	Υγιείς μάρτυρες (n:35)	p
Διαμτροειδική ροή			
E (cm/sec)	104 ± 19	89 ± 12	<0.001
A (cm/sec)	52 ± 15	53 ± 6	NS
E/A	2.2 ± 0.8	1.7 ± 0.3	<0.01
DT (msec)	152 ± 19	165 ± 17	<0.01
IVRT (msec)	58 ± 8	62 ± 8	NS
Ιστικό doppler			
Μιτροειδικός δακτύλιος			
S' (cm/sec)	7.2 ± 1.3	8.1 ± 1.3	<0.01
E' (cm/sec)	10.9 ± 3.0	13.6 ± 0.7	<0.001
A' (cm/sec)	5.9 ± 1.8	6.9 ± 1.4	<0.01
E / E'	10.8 ± 4.0	6.7 ± 1.2	<0.001

E= πρωτοδιαστολικό κύμα της διαμτροειδικής ροής, A= τελοδιαστολικό κύμα A της διαμτροειδικής ροής, DT= χρόνος επιβράδυνσης E κύματος, IVRT= χρόνος ισοογκωτικής χάλασης, S'= συστολική ιστική ταχύτητα μιτροειδικού δακτυλίου, E'= πρόωμη διαστολική ταχύτητα μιτροειδικού δακτυλίου, A'= τελοδιαστολική ταχύτητα μιτροειδικού δακτυλίου.

NT-proBNP, BNP και διαστολικές παράμετροι

Τα επίπεδα NT-proBNP και BNP δεν είχαν καμία συσχέτιση με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ή τους δείκτες συστολικής λειτουργίας αριστερής κοιλίας. Δείχνουν να συσχετίζονται καλύτερα, περισσότερο από όλες τις άλλες παραμέτρους, με τον λόγο E διαμυροειδικής ροής/E' μιτροειδικού δακτυλίου, ($r = 0.54$, $p < 0.01$ και $r = 0.61$, $p < 0.01$, Σχήμα 3). Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η ηλικία ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την αύξηση των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων. Συσχέτιση επίσης παρατηρήθηκε ανάμεσα στα επίπεδα NT-proBNP, BNP και τις μέσες τιμές φερριτίνης ($r = 0.43$, $p < 0.01$ και $r = 0.39$, $p < 0.01$).

Σχήμα 3: Συσχέτιση NT-proBNP – λόγου E/ E'



Ο πληθυσμός των ασθενών διαιρέθηκε σύμφωνα με τον λόγο E/E' σε 3 ομάδες: ομάδα A: $E/E' < 8$ (ασθενών με φυσιολογική διαστολική λειτουργία), ομάδα

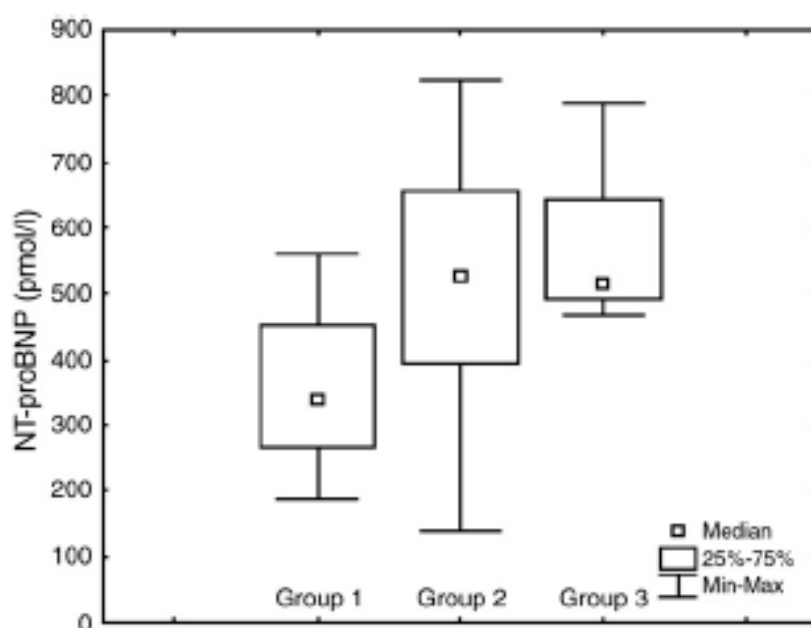
B: $E/E' = 8-15$ (ασθενών με πιθανή διαστολική δυσλειτουργία), ομάδα Γ: $E/E' > 15$ (ασθενών με τεκμηριωμένη διαστολική δυσλειτουργία). Τα όρια τιμών (cut off values) 8 και 15 χρησιμοποιήθηκαν, καθώς αυτές έχει καταδειχθεί ότι διαχωρίζουν ασθενείς με χαμηλή και υψηλή τελοδιαστολική πίεση αριστερής κοιλίας.

Τα επίπεδα NT-proBNP ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στις ομάδες με υψηλό λόγο E/E' (ANOVA, $p = 0.002$) και η αύξηση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική από την δεύτερη (ενδιάμεση) ομάδα (A έναντι B ομάδας, $p < 0.05$, Πίνακας 8, Σχήμα 4A). Τα επίπεδα του BNP ήταν επίσης υψηλότερα στην ομάδα Γ σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες, αλλά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων A και B (Πίνακας 8, Σχήμα 4B).

Με την χρήση της ανάλυσης ROC οι ασθενείς με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία και επίπεδα NT-proBNP < 49.5 pg/ml (AUC=0.97, $p < 0.001$) είχαν πιθανότητα να έχουν φυσιολογική διαστολική λειτουργία ($E/E' < 8$) με ευαισθησία 93.7% και ειδικότητα 89.6% (Σχήμα 5).

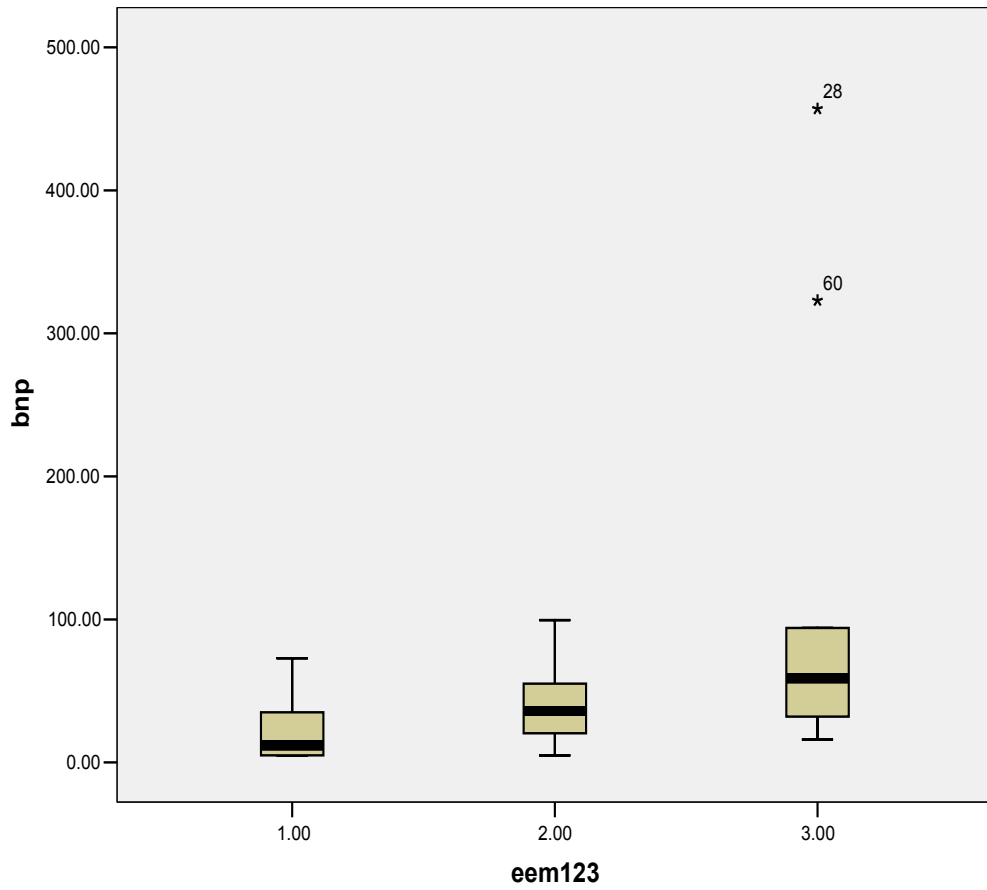
Σχήμα 4^A.

Επίπεδα NT-proBNP αναλόγως του λόγου E/E'
(3 ομάδες διαστολικής λειτουργίας)

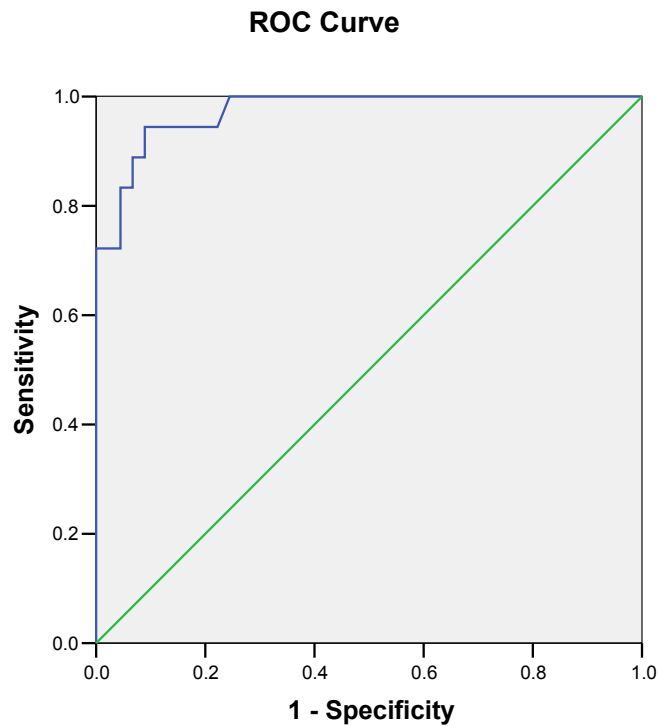


Σχήμα 4B

Επίπεδα BNP αναλόγως του λόγου E/E'
(3 ομάδες διαστολικής λειτουργίας)



Σχήμα 5.
ROC-ανάλυση για τον αποκλεισμό της διαστολικής δυσλειτουργίας με την χρήση του NT-pro BNP



Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ήταν παρόμοια μεταξύ των 3 ομάδων ενώ η ηλικία και οι ολικές μονάδες μετάγγισης ήταν υψηλότερες στην ομάδα με λόγο E/E' > 15 (ANOVA $p < 0.001$ και για τις δύο μεταβλητές). Η μέση φερριτίνη ορού ήταν αυξημένη επίσης στην τρίτη ομάδα (E/E' > 15, ANOVA $p = 0.025$, πρώτη έναντι τρίτης, $p < 0.05$, Πίνακας 8).

ΠΙΝΑΚΑΣ 8

Κλινικοί, αιματολογικοί και βιοχημικοί παράγοντες σε ασθενείς με μείζονα β-θαλασσαιμία σε όλη την κατανομή του λόγου E /E' (Ομάδα Α: E/E' <8, Ομάδα Β: E/E' :8-15, Ομάδα Γ: E/E' >15)

	Ομάδα Α (n=20)	Ομάδα Β (n=38)	Ομάδα Γ (n=12)	ANOVA P
Ηλικία	18.3 ± 12	30.0 ± 10.2*	37.4 ± 7.7*	<0.001
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	11.7 ± 0.5	11.9 ± 0.3	11.9 ± 0.6	NS
Μέση φερριτίνη ορού (ng/mL)	1467 ± 756	2033 ± 844	2372 ± 780*	0.025
Φορτίο μεταγγίσεων (μονάδες)	440 ± 305	720 ± 246*	898 ± 184*	<0.001
NT-proBNP (pmol/L)	354 ± 119	516 ± 177*	565 ± 114*	0.002
BNP (pg/ml)	16±11	40± 26	65±24*	0.001

Στατιστική ανάλυση post hoc

*=p<0.05 σε σχέση με την βασική τιμή

Επίδραση της ηλικίας στα επίπεδα των πεπτιδίων και τον λόγο E/E'

Σε περαιτέρω μελέτη της επίδρασης της ηλικίας στα επίπεδα NT-proBNP, και στην διαστολική λειτουργία ο πληθυσμός των ασθενών χωρίστηκε ανά δεκαετία ηλικίας. Τα επίπεδα NT-proBNP, BNP και ο λόγος E/E' έδειξαν μία αύξηση

στατιστικά σημαντική με την αύξηση της ηλικίας των ασθενών (Πίνακας 9). Τα επίπεδα NT-proBNP φαίνεται να αυξάνουν νωρίτερα, στην 3^η δεκαετία της ζωής, στατιστικά σημαντικά υψηλότερα από τα επίπεδα της πρώτης ή της δεύτερης δεκαετίας ($p=0.03$). Από την άλλη πλευρά τόσο ο λόγος E/E', όσο και τα επίπεδα BNP αυξάνουν αργότερα στη ζωή των ασθενών και είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερα μετά την 4^η δεκαετία (πρώτη έναντι τέταρτης ομάδας δεκαετίας, $p=0.04$, $p=0.03$ αντίστοιχα).

ΠΙΝΑΚΑΣ 9

Τα επίπεδα του NT-proBNP, του BNP και του λόγου E/E' ανά δεκαετία ηλικίας των ασθενών με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία

Δεκαετίες	1 ^η	2 ^η	3 ^η	4 ^η	5 ^η	ANOVA
Ηλικία (έτη)	1-10	11-20	21-30	31-40	40-46	p
NT- proBNP (pmol/L)	323±107	326±140	567±139*†	516± 155*†	557 ± 139†*	<0.001
BNP	12.8± 6	15.1±8.2	39.9±20	40.6±22*†	55.1±26†*	<0.001
E/E'	6.9± 0.7	8.3 ± 1.5	10.4 ± 4.0	12.0 ± 2.7*†	14.3 ± 5.9*†	<0.001

Στατιστική ανάλυση post hoc

*= $p<0.05$ σε σχέση με την πρώτη δεκαετία της ζωής

†= $p<0.05$ σε σχέση με την δεύτερη δεκαετία της ζωής

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που αφορά στα επίπεδα του NT-proBNP στη μείζονα β-μεσογειακή αναιμία. Τα κύρια ευρήματα αυτής της μελέτης είναι τα ακόλουθα:

- 1) Το σημαντικότερο εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι τα επίπεδα του NT-proBNP είναι αυξημένα στους ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα.
- 2) Η αύξηση του NT-proBNP εμφανίζεται ήδη από την 3^η δεκαετία της ζωής των ασθενών πριν ακόμα οι συμβατικοί και νέοι ηχοκαρδιογραφικοί-Doppler δείκτες αλλά και τα επίπεδα BNP αυξηθούν. Φαίνεται δηλαδή, ότι η αύξηση του NT-proBNP είναι σημείο πρώιμης διαστολικής δυσλειτουργίας.
- 3) Το NT-proBNP είναι καλύτερος δείκτης από το BNP για τον αποκλεισμό αρχόμενης διαστολικής δυσλειτουργίας, καθ' ότι είναι σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της ήπιας διαστολικής δυσλειτουργίας (ομάδα ασθενών που ανήκουν στην γκριζα ζώνη: E/E' = 8-15), ενώ το BNP βρίσκεται αυξημένο στους ασθενείς με τεκμηριωμένη διαστολική δυσλειτουργία (ομάδα ασθενών με λόγο E/E' > 15).

Επιπρόσθετα, βρήκαμε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στο NT-proBNP και το BNP με την ηλικία και τα επίπεδα φερριτίνης του ορού ενώ δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στο NT-proBNP, το BNP και την αιμοσφαιρίνη, γεγονός που δείχνει ότι τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης δεν επηρεάζουν σημαντικά τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων σε ασθενείς με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία.

NT-proBNP, BNP και διαστολική δυσλειτουργία

Το NT-proBNP και το BNP είναι πεπτιδία τα οποία συντίθενται σε συνθήκες υπερφόρτισης πίεσης ή όγκου, μέσω της αύξησης του τοιχωματικού stress, και έχουν χρησιμοποιηθεί ως δείκτες διάγνωσης, πρόγνωσης και θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας.¹²³⁻¹²⁵

Οι ασθενείς με τεκμηριωμένη διαστολική δυσλειτουργία ($E/E' > 15$) έχουν επίπεδα NT-proBNP και BNP σημαντικά αυξημένα, ενώ δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα NT-proBNP και την ταχύτητα E' του μιτροειδικού δακτυλίου, που είναι ένας δείκτης χάλασης της αριστερής κοιλίας σχετικά ανεξάρτητος του προφορτίου.⁵⁸ Είναι επίσης γνωστό ότι το BNP και το NT-proBNP είναι προγνωστικοί δείκτες της μελλοντικής εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας συγκρίσιμοι ή καλύτεροι από ηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους. Εν τούτοις τα φυσιολογικά επίπεδα των πεπτιδίων μπορεί να είναι διαφορετικά και ο καθορισμός τους εξαρτάται κυρίως από την υποκείμενη κλινική κατάσταση του ασθενούς (π.χ. σοβαρή συμπτωματική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας ή υποκλινική νόσο). Γενικά, σε πληθυσμό νέων υγιών ενηλίκων 90% θα έχουν τιμές BNP < 25 και τιμές NT-proBNP < 75 pg/ml.⁴⁸

Ο ρόλος του BNP στη διάγνωση των ήπιων μορφών της διαστολικής δυσλειτουργίας είναι ακόμα αβέβαιος και σε μία υποανάλυση της μελέτης PRIDE φάνηκε ότι το NT-proBNP υπερέχει του BNP στην εκτίμηση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης,⁵⁹ ενώ είναι γνωστό ότι το NT-proBNP είναι καλύτερος δείκτης από το BNP για την πρόγνωση της ασυμπτωματικής καρδιακής δυσλειτουργίας (Καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου B κατά American Heart Association).⁶⁰

Το φαινόμενο αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι το BNP μεταβολίζεται από την ενδοπεπτιδάση, ενώ το NT-proBNP δεν έχει συγκεκριμένο υποδοχέα κάθαρσης, κυκλοφορεί στο πλάσμα σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις, έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από το BNP και είναι σταθερότερο πεπτιδίο από το BNP.

Στην μελέτη αυτή εκτιμήσαμε το ρόλο των νατριουρητικών πεπτιδίων σε μία νόσο όπως η ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία με μοναδικό χαρακτηριστικό την αμιγή διαστολική δυσλειτουργία και το NT-proBNP αποδείχθηκε εξαιρετικός δείκτης για τον αποκλεισμό ακόμα και ήπιας διαστολικής δυσλειτουργίας.

Λόγος E/E'

Ο λόγος E διαμιτροειδικής ροής/E' μιτροειδικού δακτυλίου θεωρείται ο καλύτερος ηχοκαρδιογραφικός δείκτης διαστολικής δυσλειτουργίας που συνδυάζει την επίδραση της διαμιτροειδικής κλίσης πίεσης και τους δείκτες μυοκαρδιακής χάλασης.⁵⁸ Πράγματι οι υπενδοκάρδιες ίνες είναι αυτές που κυρίως συνεισφέρουν στην κίνηση της αριστεράς κοιλίας κατά τον επιμήκη άξονα, η οποία εκτιμάται με τις ιστικές ταχύτητες του μιτροειδικού δακτυλίου και φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα ευάλωτες σε ποικιλία καρδιολογικών νοσημάτων. Σε αύξηση των πιέσεων πλήρωσης η ταχύτητα του μιτροειδικού δακτυλίου κατά την πρωτοδιαστολική περίοδο (E') παραμένει χαμηλή, ενώ η ταχύτητα E αυξάνεται και συνεπώς ο λόγος E/E' αυξάνεται και συσχετίζεται με την τελοδιαστολική πίεση της αριστεράς κοιλίας, η οποία είναι >18 mmHg σε τιμή του λόγου E/E' >15 και φυσιολογική σε τιμή του λόγου E/E' <8.

Παρ' όλα αυτά πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι Doppler δείκτες δεν είναι χρήσιμοι για την αναγνώριση ήπιας διαστολικής δυσλειτουργίας.¹²⁶ Η ήπια διαστολική δυσλειτουργία συσχετίζεται με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης σε άσκηση

μόνο, και έτσι πιθανώς δεν ανευρίσκεται με τους νέους και συμβατικούς Doppler δείκτες που μετρώνται σε συνθήκες ηρεμίας. Αντίθετα, το NT-proBNP φαίνεται να είναι καλύτερος δείκτης της αιμοδυναμικής κατάστασης του εξεταζόμενου κατά την διάρκεια της καθημερινής δραστηριότητας (συνθήκες ηρεμίας-άσκησης) και αυξάνεται πριν να επηρεαστεί ο λόγος E/ E' σε συνθήκες ηρεμίας.

Δυσλειτουργία της Δεξιάς και Αριστερής κοιλίας στην μείζονα β-θαλασσαιμία

Η εναπόθεση σιδήρου δεν επηρεάζει την χάλαση της αριστερής κοιλίας αλλά προκαλεί απευθείας διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας που εκφράζεται με ψευδοφυσιολογικοποίηση ή περιοριστική φυσιολογία της διαμετροειδικής ροής.³¹ Η εναπόθεση σιδήρου δεν οδηγεί απαραίτητα σε καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς την συνύπαρξη άλλων παραγόντων. Το 1964 οι Engle και συν.¹⁴ παρατήρησαν ότι οι ασθενείς που απεβίωσαν λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας είχαν μεγάλο εύρος μεταγγιζόμενου σιδήρου (3-104 g) και ηλικιών (6 to 31 έτη). Αργότερα τεκμηριώθηκε ότι οι παθογενετικοί μηχανισμοί της καρδιακής ανεπάρκειας στη μείζονα β- μεσογειακή αναιμία δεν έχουν γίνει πλήρως κατανοητοί και ότι είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Πέρα από την άμεση τοξική επίδραση του εναποτιθέμενου σιδήρου στο μυοκάρδιο το ανοσογενετικό υπόβαθρο των ασθενών, καθώς και φλεγμονώδεις παράγοντες παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο.²²⁻²⁴

Ανοσολογικοί ή γενετικώς καθορισμένοι μηχανισμοί σε συνδυασμό με πολλαπλούς αντιγονικούς παράγοντες λόγω των πολλαπλών μεταγγίσεων και της θεραπείας αποσιδήρωσης φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας. Η καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζεται ως διάταση της αριστερής κοιλίας και συστολική δυσλειτουργία στην πλειονότητα των ασθενών. Στους υπόλοιπους εκφράζεται είτε αμιγώς, ως διάταση και συστολική δυσλειτουργία

της δεξιάς κοιλίας,³⁸ είτε σε συνδυασμό με περιοριστική φυσιολογία της αριστερής κοιλίας και υψηλές πνευμονικές πιέσεις.³¹

Φαίνεται λοιπόν ότι ο σίδηρος έχει πρωταγωνιστικό ρόλο στην εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας προκαλώντας διαστολική δυσλειτουργία πριν γίνουν εμφανή τα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Στους ασθενείς με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία είναι επομένως πολύ σημαντική η πρόωγη διάγνωση της διαστολικής δυσλειτουργίας καθώς έχει βρεθεί ότι η έγκαιρη διάγνωσή της μπορεί να αντιμετωπιστεί με εντατικοποίηση της θεραπείας αποσιδήρωσης, εξασφάλιση υψηλότερων επιπέδων αιμοσφαιρίνης και χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης βελτιώνοντας σημαντικά την επιβίωση,³² που μπορεί μάλιστα να γίνει συγκρίσιμη αυτής του γενικού πληθυσμού των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

Περιορισμοί της μελέτης

Η εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο προκαλεί ήπια έως μέτρια ίνωση, αποδόμηση των σαρκομεριδίων και εναπόθεση κοκκίων σιδήρου μεταξύ των μυοϊνιδίων. Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού μπορεί να εκτιμήσει την ποσότητα σιδήρου που έχει εναποτεθεί στο μυοκάρδιο τη στιγμή της εξέτασης, ενώ η μέση τιμή φερριτίνης του ορού έχει συσχέτιση με το ολικό ποσό σιδήρου που έχει εναποτεθεί στα όργανα και τους ιστούς και που είναι τελικά αυτό που οδηγεί τελικά σε χρόνια ίνωση του μυοκαρδίου.¹²⁷ Στη μελέτη αυτή μετρήσαμε τη μέση φερριτίνη ορού των τελευταίων 5 ετών για την καλύτερη εκτίμηση των επιπτώσεων της χρόνιας εναπόθεσης στο μυοκάρδιο.

Κλινική σημασία

Παλαιότερα, θεωρείτο δεδομένο ότι οι ασθενείς με μείζονα β-μεσογειακή αναιμία και καρδιακή ανεπάρκεια πεθαίνουν μέσα σε ένα έτος από την έναρξη των συμπτωμάτων.² Με τη βελτιστοποίηση κυρίως της θεραπείας αποσιδήρωσης και βελτιώνοντας τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, η 5ετής επιβίωση έφτασε στο 48%.³² Το NT-proBNP αυξάνει ακόμα και σε ήπιες μορφές διαστολικής δυσλειτουργίας και μπορεί η αύξησή του να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για εντατικοποίηση της αποσιδήρωσης και βελτίωση του αιματοκρίτη πριν από την εμφάνιση συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας.

7. Συμπεράσματα:

Τα επίπεδα του NT-proBNP και BNP αυξάνονται στους ασθενείς με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Επιπρόσθετα, το NT-proBNP είναι δείκτης διάγνωσης πρώιμης διαστολικής δυσλειτουργίας καλύτερος του BNP και των συμβατικών και νέων ηχοκαρδιογραφικών δεικτών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weatherall DJ. Thalassemia in the next millennium. *Ann NY Acad Sci.* 1998; 850:1-9.
2. Olivieri NF. The β -thalassemias. *N Engl J Med* 1999; 341:99-109.
3. Nathan DG, Gunn RB. Thalassemia: the consequences of unbalanced hemoglobin synthesis. *Am J Med.* 1966; 41:815-830.
4. Weatherall DJ, Clegg JB. The β -thalassemias. In: Weatherall DJ, Clegg JB eds. *The Thalassemia syndromes.* 4th ed. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications: 287-356, 2001.
5. Παιδιατρική. Κ. Παπαδάτος, Κ Σινανιώτης, Δ. Λιακάκος, Π. Σπυρίδης, Ι. Μαθιουδάκης, Ν. Μυριοκεφαλιτάκης. Εκδόσεις Λίτσα. 1987.
6. Rund D, Rachmilewitz E. B-thalassemia. *N Engl J Med* 2005; 353:1135-46.
7. Cao A, Galanello R, Rosatelli MC. Prenatal diagnosis and screening of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11:215-38.
8. Old JM, Olivieri NF, Thein SL. Diagnosis and management of thalassaemia. In Weatherall DJ, Clegg JB eds. *The Thalassemia syndromes.* Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications 4th ed. , 2001:287-356
9. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2005; 107:3733-3737.
10. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2005; 107:3738-3744.

11. Neufeld E. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood* 2006 ;107:3436-3441.
12. Borgna –Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and disease - Complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 30:227-31.
13. Jessup M, Manno CS. Diagnosis and management of iron induced heart disease in Cooley’s anemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 850:242-50.
14. Engle MA, Erlandson M, Smith CH. Late cardiac complications of chronic severe, refractory anemia with hemochromatosis. *Circulation* 1964; 30:698-705.
15. Schellhammer PF, Engle MA, Hagstrom WC. Histochemical studies of the myocardium and conduction system in acquired iron-storage disease. *Circulation* 1967; 35:631-7.
16. Kyriakou K, Michailides Y, Senkus R, et al. Ultrastructural pathology of the heart in patients with beta-thalassemia major. *Ultrastruct pathol.*2000;24:75-81.
17. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med.* 1971; 51: 209-221.
18. Gutteridge JMC, Halliwell B. Iron toxicity and oxygen radicals. *Baillieres Clin Haematol.* 1989; 2:195-256.
19. Link G, Athias A, Grynberg A, et al. Effect of iron loading on transmembrane potential, contraction and automaticity of rat ventricular muscle cells in culture. *J Lab Clin Med* 1989; 113: 103-111.
20. Mariotti E, Agostini A, Angelucci E, et al. Reduced left ventricular contractile reserve identified by low dose dobutamine echocardiography as an early marker of cardiac involvement in asymptomatic patients with thalassemia major. *Echocardiography* 1996; 13:463-472.

21. Vogel M, Anderson L, Holden S, et al. Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2003; 24:113-119.
22. Kremastinos D, Tiniakos G, Theodorakis G, et al. Myocarditis in b-thalassemia major. A cause of heart failure. *Circulation* 1995; 91:66-71.
- 22^A. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111:887-93.
23. Kremastinos D, Flevari P, Spyropoulou M, et al. Association of heart failure in homozygous b-thalassemia with the major histocompatibility complex. *Circulation* 1990; 100:2074-8.
24. Economou- Petersen E, Aessopos A, et al. Apolipoprotein Eε4 allele as a genetic risk factor for left ventricular failure in homozygous b-thalassemia. *Blood* 1998; 92:3455-9.
25. Cheung YF, Chan G, Ha S. Arterial stiffness and endothelial function in patients with b-thalassemia major. *Circulation* 2002; 106:2561-6.
26. Cheung YH, Ha SY, Chan GC. Ventriculovascular interactions in patients with beta thalassemia major. *Heart* 2005; 91:769-773.
27. Valdes -Cruz W, Reineche C, et al. Preclinical abnormal segmental cardiac manifestations at thalassemia major in children on transfusion-chelation therapy: Echographic alterations of left ventricular wall contraction and relaxation patterns. *Am Heart J* 1982; 103:505-511.
28. Kremastinos DT, Toutouzas P, Vyssoulis G, et al.: Global and segmental left ventricular function in b-thalassemia. *Cardiology* 1985; 72:129-39

29. Spirito P, Lupi G, Melevendi C, et al.. Restrictive diastolic abnormalities identified by Doppler echocardiography in patients with thalassemia major. *Circulation* 1990; 82:88-94.
30. Kremastinos D, Rentoukas E, Mavrogeni S, et al.. Left ventricular filling pattern in β -thalassemia major- a Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J* 1993; 14:351-7
31. Kremastinos D, Tsiapras D, Tsetsos G, et al. Left ventricular diastolic Doppler characteristics in β -thalassemia major. *Circulation* 1993; 88:1127-34
32. Kremastinos D, Tsetsos G, Tsiapras D, et al. Heart failure in β -thalassemia : a 5-year follow-up study. *Am J Med.* 2001; 111:349-54.
33. Hamdy AM. Use of strain and tissue velocity imaging for early detection of regional myocardial dysfunction in patients with beta-thalassemia. *Eur J Echocardiography* 2007; 8:102-9.
34. Koren A, Garty I, Antonelli D, et al.: Right ventricular cardiac dysfunction in β -thalassemia major. *Am J Dis Child* 1987; 141:93-6
35. Grisaru D, Rachmilewitz EA, Mosseri M et al. : Cardiopulmonary assessment in β -thalassemia major. *Chest* 1990; 98:1138-42.
34. Sonakul D, Pacharee P, Laohapand T, et al.: Pulmonary artery obstruction in thalassemia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1981; 12: 556-60.
37. Hahalis G, Manolis A, Gerasimidou I, et al.. Right ventricular diastolic function in β -thalassemia major: Echocardiographic and clinical correlates. *Am Heart J* 2001; 141:428-34.
38. Hahalis G, Manolis A, Apostolopoulos D, et al. . Right ventricular cardiomyopathy in β -thalassemia major. *Eur Heart J* 2002; 23:147-156.
39. Qurush N, Avasarala K, Foote D, et al. Utility of Holter electrocardiogram in iron-overloaded hemoglobinopathies. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1054:476-80.

40. Franzoni F, Galetta Muro C, et al. Heart rate variability and ventricular late potentials in b-thalassemia major. *Haematologica* 2004; 89: 233-4
41. Anderson J, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22: 2171–2179.
42. Wilkins M, Redondo J, Brown L. The natriuretic peptide family. *Lancet* 1997; 349:1307-10.
43. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6:257-260.
44. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation.* 1992; 86:1081-8
45. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6:261-8.
46. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000; 343:246–253.
47. Stoupakis G, Klapholz M. Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, and therapeutic role in heart failure. *Heart Dis* 2003; 5:215–223.
48. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al.. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:976–82.
49. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90:254–8.
50. Daniels LB, Maisel A. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2357–68.

51. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161–7.
52. Januzzi JL Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95:948–54.
53. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350:647–54.
54. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 2007; 115:3103–10.
55. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:55–60.
56. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105:595–601.
57. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:742–8.
58. Mak G, DeMaria A, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: Comparison with tissue Doppler imaging recordings. *Am Heart J* 2004; 148:895–902.

59. O'Donoghue M, Chen A, Baggish A, et al. The Effects of Ejection Fraction on N-Terminal ProBNP and BNP Levels in Patients With Acute CHF: Analysis From the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Card Fail.* 2005; 11:S9-S15.
60. Mueller T , Gegenhuber A, Poelz W, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin Chim Acta* 2004; 341:41–48.
61. Tschope C, Kasner M, Westermann D, et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005; 26:2277–84.
62. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88:82–91.
63. Giugliano RP, Braunwald E. The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:386–95.
64. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107:2545–7.
65. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:202–8.
66. Kawai K, Hata K, Tanaka K, et al. Attenuation of biologic compensatory action of cardiac natriuretic peptide system with aging. *Am J Cardiol* 2004; 93:719–23.
67. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results

from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:91–7.

68. Haug C, Metzeler A, Steffgen J, et al. Changes in brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide plasma concentrations during hemodialysis in patients with chronic renal failure. *Horm Metab Res* 1994; 26:246–9.

69. Mehra MR, Uber PA, Park MH, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1590–5.

70. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109:594–600.

71. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, et al. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest* 1996; 19:581–5.

72. Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005; 112:2163–8.

73. Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J* 2005; 149:744–50.

74. van Kimmenade R, van Dielen F, Bakker J, et al. Is brain natriuretic peptide production decreased in obese subjects? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:886–7.

75. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87:464–9.

76. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, et al. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005; 330:625.
77. Maisel A, Hollander JE, Guss D, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1328–33.
78. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107:1278–83.
79. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105:2392–97.
80. Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, et al. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the AtheroGene study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:552–8.
81. Kragelund C, Gronning B, Kober L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005; 352:666–75.
82. James SK, Lindback J, Tilly J, et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1146–54.
83. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003; 107:1884–90.

84. Sutton TM, Stewart RA, Gerber IL, et al. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2280–7.
85. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, et al. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation* 2005; 111:2391–7.
86. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and post-operative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004; 109:2302–8.
87. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community based study. *Circulation* 2004; 109:3176–81.
88. Heidenreich PA, Gubens MA, Fonarow GC, et al. Cost-effectiveness of screening with B-type natriuretic peptide to identify patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1019–26.
89. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1733–9.
90. Shah MR, Califf RM, Nohria A, et al. STARBRITE: a randomized pilot trial of BNP-guided therapy in patients with advanced heart failure. Paper presented at: American Heart Association Scientific Sessions; November 12–15, 2006; Chicago, IL.
91. Troughton RW, Richards AM. Outpatient monitoring and treatment of chronic heart failure guided by amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement. *Am J Cardiol* 2008; 101:72-75.

92. Brili SV, Tzonou AI, Castelanos SS, et al. The effect of iron overload in the hearts of patients with beta-thalassemia. *Clin Cardiol* 1997; 20:541-6.
93. Derchi G, Bellone P, Forni G, et al. Cardiac involvement in thalassaemia major: altered atrial natriuretic peptide levels in asymptomatic patients. *Eur Heart J* 1992; 13:1368-72.
94. Chrysohoou C, Greenberg M, Pitsavos C, et al. Diastolic function in young patients with beta-thalassemia major: an echocardiographic study. *Echocardiography* 2006; 23:38-44.
95. Ilercil A, O'Grady MJ, Roman MJ, et al. Reference values for echocardiographic measurements in urban and rural populations of differing ethnicity: the strong heart study. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:601-11.
96. Nidorf SM, Picard MH, Triulzi MO, et al. New perspectives in the assessment of cardiac chamber dimensions during development and adulthood. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:983-8.
97. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440-1463.
98. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-8.
99. Lang, V. Mor Avi, L. Suseng, et al. Three dimensional echocardiography. The benefits of the additional dimension. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2053-69.
100. L. Sugeng, V. Mor-Avi, L. Weinert et al. Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time three-dimensional

echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference, *Circulation* 2006; 114:654–661.

101. L.D. Jacobs, I.S. Salgo and S. Goonewardena, et al. Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data, *Eur Heart J* 2006; 27:460–468.

102. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, et al. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996; 77:979–84.

103. Yu CM, Lin H, Yang H, et al. Progression of systolic abnormalities in patients with “isolated” diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; 105:1195–201.

104. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician’s Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:8–18.

105. Rossvoll O, Hatle L. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound; relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1687–1696.

106. De Boeck B, Cramer MJ, Oh J, et al. Spectral pulsed tissue Doppler imaging in diastole: A tool to increase our insight in and assessment of diastolic relaxation of the left ventricle. *Am Heart J* 2003; 146:411–419.

107. Nagueh SF, Kopelen HA, Quinones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. *Circulation* 1996; 94:2138–2145.

108. Alam M, Wardell J, Andersson E, et al. Assessment of left ventricular systolic function using mitral annular velocities in patients with congestive heart failure with

or without the presence of significant mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16:240–245.

109. Appleton CP, Firstenberg MS, Garcia MJ, et al. The echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. A current perspective. *Cardiol Clin* 2000; 18:513–546.

110. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:865–875.

111. Oh J, Hatle L, Tajik J, et al: Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two- dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:500–506.

112. Hatle L: How to diagnose diastolic heart failure-a consensus statement. *Eur Heart J* 2007; 28:2421–2423.

113. Wang M, Yip G, Yu CY, et al. Independent and incremental prognostic value of early mitral annulus velocity in patients with impaired left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:272–277.

114. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1527-1533.

115. Talreja D, Nishimura R, Oh J: Estimation of left ventricular filling pressure with exercise by Doppler echocardiography in patients with normal systolic function: A simultaneous echocardiographic–cardiac catheterization study. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:477-479.

116. Dokainish H, Sengupta R, Pillai M, et al: Assessment of left ventricular systolic function using echocardiography in patients with preserved ejection fraction and elevated diastolic pressures. *Am J Cardiol* 2008; 101:1766–1771.

117. Lester S, Tajik A, MD, Nishimura R, et al: Unlocking the mysteries of diastolic function. Deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:679–689.
118. Samad BA, Alam M, Jensen-Urstad K. Prognostic impact of right ventricular involvement as assessed by tricuspid annular motion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 90:778-81.
119. Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1450-55.
120. Haddad F, Hunt S, Rosenthal D, et al: Right ventricular function in cardiovascular disease, Part I. Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008; 117:1436- 1448.
121. Appleton C, Jensen G, Hatle L, et al: Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10:271-292.
122. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, et al. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:633–639.
123. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, et al. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005; 91:606-12.
124. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350:655-63.
125. Richards M, Nicholls MG, Espiner E et al. Christchurch Cardioendocrine Research Group: Australia- New Zealand Heart Failure Group. Comparison of B-type

Natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:52-60.

126. Dahlstrom U. Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail* 2004; 6:281-7.

127. Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos D, et al. Heart failure in beta-thalassemia syndromes: A decade of progress. *Am J Med* 2005; 118:957-67

ΣΥΝΟΠΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Δ/νση οικίας: Αγ. Τρύφωνος 8^Α

16561, Α. Γλυφάδα

Τηλ. 2109621551, 6944188796

e-mail: eftham@yahoo.com

Οικογενειακή κατάσταση : έγγαμος , 1 τέκνο

Σπουδές:

- 1981-1989: Πειραματικό Γυμνάσιο και Λύκειο Αναβρύτων
- 1990 : Βιολογικό τμήμα Πανεπιστημίου Αθηνών
- 1991 : Ιατρική Σχολή Θεσσαλονίκης
- 1992-1997: Ιατρική Σχολή Αθηνών , αποφοίτησα 12/1997 με βαθμό Λίαν Καλώς (7,3). Σε όλη την διάρκεια των σπουδών ήμουν υπότροφος του κληροδοτήματος Κρίτσκη.
- 10/2006 Τίτλος ειδικότητας Καρδιολογίας
- 6/2007 Τίτλος εξειδίκευσης νέων τεχνικών Ηχοκαρδιογραφίας

Κλινική εμπειρία :

- 1998-1999: Υπηρεσία υπαίθρου στο Περιφερειακό Ιατρείο Επιδαύρου
- 2000-2002: Ειδικότητα στο Γενικό Νοσοκομείο Σπάρτης για το τμήμα της Παθολογίας

- 2002- 2006: Ειδίκευση Καρδιολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο
Νίκαιας Αγ. Παντελεήμων
- 2003-2006: Τμήμα Ηχοκαρδιογραφίας Ωνασειού Καρδιοχειρουργικού
Κέντρου- Μονάδα παρακολούθησης ασθενών με β-
μεσογειακή αναιμία.
- 9/2006-6/2007: Άμισθη υπεράριθμη ιατρός σε θέση εξειδίκευσης στις νέες
Τεχνικές Ηχοκαρδιογραφίας στο τμήμα Ηχοκαρδιογραφίας
της Β΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής κλινικής ΓΝΝ
Αττικού .
- 6/2007- 6/2008: Επικουρική Ιατρός Β΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής
Κλινικής ΓΝΝ Αττικού.-
με ιδιαίτερη ενασχόληση στο Εργαστήριο
Ηχοκαρδιογραφίας και στο Ιατρείο παρακολούθησης
ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία υπό την επίβλεψη του
Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Δημ. Κρεμαστινού.

Δημοσιεύσεις σε ξένα περιοδικά

- 1) M. Tsironi, P. Andriopoulos, E. Hamodraka, S. Deftereos, A. Vasilopoulos, G. Asimakopoulos, A. Aessopos. The patient with rhabdomyolysis. Have you considered quail poisoning? CMAJ 2004; 171: 325-326.
- 2) S.N.Psychari, E.Iliodromitis, E.Hamodraka, G. Liakos, A. Velissaridou, T.S. Apostolou, D. Kremastinos: Preinfarction angina does not alter infarct size and in

hospital outcome after myocardial infarction with ST elevation. *Int J Cardiol* 2004; 94: 187-191.

3) K. Paravolidakis, E.Hamodraka, Th. Kolettis, S.Psychari, T. Apostolou: Management of inadvertent left ventricular permanent pacing. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;10:237-240 .

4) L. Rallidis, E. Hamodraka, V. Foulidis, G. Pavlakis. Persistent smokers after myocardial infarction: a group that requires special attention. *Int J Cardiol* 2005;100:241-245.

5) S.N.Psychari, T.S. Apostolou, L. Sinos, E.Hamodraka, G. Liakos, D. Kremastinos. Relation of elevated C-Reactive protein and Interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005; 95: 764-767.

6) E. Hamodraka, K. Paravolidakis, T. Apostolou. Posterior descending artery as a continuity from the left descending artery. *J Invasive Cardiol*; 17:343

7) D. Kremastinos, D. Tsiapras, A. Kostopoulou, E. Hamodraka, A. Haidaroglou, E. Kapsali. NT- pro BNP levels in diastolic dysfunction in b-thalassaemia major patients. *Eur J Heart Fail* 2007;9:531-6

8) L. Rallidis, E. Hamodraka, K. Fountoulaki, G. Moustogiannis, M. Zolindaki, D. Kremastinos. Simvastatin exerts its anti-inflammatory effect in hypercholesterolaemic

patients by decreasing the serum levels of monocyte chemoattractant protein-1. Int J Cardiol 2008; Feb 29;124(2):271-2

Δημοσιεύσεις σε ελληνικά περιοδικά :

1) Κ. Ε. Παραβολιδάκης, Ε.Σ. Χαμόδρακα, Θ.Σ. Αποστόλου. Κατευθυντήριες οδηγίες εμφύτευσης απινιδωτών υπό το πρίσμα των νεωτέρων πολυκεντρικών μελετών. Κλινικά Χρονικά 2004 :27:119-126

2) Ε. Μάτσακας , Α. Περπινιά, Ε. Καμπίτση, Χ. Κοσσυβάκης, Ε. Χαμόδρακα. Συγγενώς διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αρτηριών σε εβδομηντάχρονη ασθενή. Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση 2005:46:440-444

3) Η καρδιά στην μείζονα β-μεσογειακή αναιμία . Ε. Χαμόδρακα, Δ. Κρεμαστινος. Εξελίξεις 2007-2008

4) Τριδιάστατη ηχοκαρδιογραφία. Ε. Χαμόδρακα . Εξελίξεις 2008-2009