



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΡΟΣΔΕΜΕΝΩΝ
ΣΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΙΚΡΙΩΜΑ ΣΤΗ ΜΕΤΕΜΦΡΑΓΜΑΤΙΚΗ
ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ - ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ»**

**ΜΑΡΙΑΝΘΗ Α. ΚΟΝΤΟΝΙΚΑ
ΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΡΟΣΔΕΜΕΝΩΝ
ΣΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΙΚΡΙΩΜΑ ΣΤΗ ΜΕΤΕΜΦΡΑΓΜΑΤΙΚΗ
ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ - ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ»**

**ΜΑΡΙΑΝΘΗ Α. ΚΟΝΤΟΝΙΚΑ
ΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

Ημερομηνία αίτησης της κ. Κοντονίκα Μαριάνθης: 20-11-2012

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 747^α/31-1-2013

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Κωλέττης Θεόφιλος, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Ευαγγέλου Άγγελος, Καθηγητής Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Κατσούρας Χρήστος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 25-2-2013

«Επίδραση αυξητικών παραγόντων προσδεμένων σε βιολογικό ικρίωμα στη μετεμφραγματική αρρυθμογένεση-Πειραματική μελέτη»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 795^α/14-2-2017

| | |
|-----------------------------|---|
| Ευαγγέλου Άγγελος | Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Κωλέττη Θεόφιλος | Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |
| Τσατσούλης Αγαθοκλής | Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |
| Φώτσης Θεόδωρος | Καθηγητής Βιολογικής Χημείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |
| Αγαθόπουλος Συμεών | Αναπληρωτής Καθηγητής Τεχνολογίας Κεραμικών Υλικών του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Υλικών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |
| Κατσούρας Χρήστος | Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |
| Κούκλης Παναγιώτης | Επίκουρος Καθηγητής Βιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. |

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 29-3-2017

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μηνάς Πασχόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Αφιερωμένο

στους γονείς μου

και στον αδελφό μου, Κώστα,

στη μνήμη της γιαγιάς μου, Μαριάνθης

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

*Η καρδιά είναι ένα ξεχωριστό και ζωτικής σημασίας όργανο του ανθρώπινου σώματος. Καθορίζει τη βιωσιμότητα όλων των υπόλοιπων οργάνων. Η μοναδικότητά της οφείλεται στην πολυπλοκότητα της λειτουργίας της. Δυστυχώς, τα νοσήματα που επηρεάζουν τη λειτουργία της καρδιάς, με πρωταγωνιστή τη Στεφανιαία Νόσο, ευθύνονται για την απώλεια χιλιάδων ζωών. Ο σύγχρονος τρόπος ζωής έχει συμβάλει στην αύξηση του ποσοστού των θανάτων λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων. Γι' αυτό, οι κλινικοί γιατροί και οι ερευνητές έχουν εστιάσει στη βελτίωση των ήδη υπάρχοντων θεραπειών, αλλά πολύ περισσότερο, στην αναζήτηση νέων θεραπευτικών μέσων, που θα αυξήσουν την επιβίωση των ασθενών με στεφανιαία νόσο. Προς αυτή την κατεύθυνση στοχεύει μία νέα, πολλά υποσχόμενη θεραπεία, η μυοκαρδιοπλαστική. Μυοκαρδιοπλαστική, όπως αναφέρει και η ονομασία της, σημαίνει επανόρθωση του τραυματισμένου μυοκαρδίου και επιτυγχάνεται με τη βοήθεια των βιοϋλικών. Για την εφαρμογή της μυοκαρδιοπλαστικής πρέπει να συναντηθούν δύο εντελώς διαφορετικά επιστημονικά πεδία, η Καρδιολογία-Κλινική Ιατρική και η Μηχανική των Ιστών. Η σύζευξη της Καρδιολογίας και της Μηχανικής των Ιστών, που είναι μια προσφάτως εμφανισθείσα, αλλά ραγδαία εξελισσόμενη επιστήμη, έγινε πρωταρχικά σε πειραματικό στάδιο. Την αξία του πειράματος τόνισε πρώτος ο Francis Bacon στο σύγγραμμά του *Novum Organum* το 1620, όπου υποστήριζε ότι ο επιστήμονας θα εφαρμόσει την επαγωγή με στοιχεία που θα αντλήσει από τις παρατηρήσεις του στη φύση αλλά, για να ισχύσει η αρχή του αποκλεισμού των άσχετων δεδομένων, θα πρέπει να βασιστεί «στην τεχνητή αναπαραγωγή της φύσης που είναι το πείραμα». Η πειραματική μελέτη είναι το πρώτο και απαραίτητο βήμα για την υλοποίηση μίας ιδέας, πριν γίνει η εφαρμογή της σε κλινικό επίπεδο.*

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματεύεται την επίδραση που έχει η μυοκαρδιοπλαστική, συγκεκριμένα η εφαρμογή βιοϋλικού με βάση το αλγινικό, στο οποίο έχει ενσωματωθεί αυξητική ορμόνη, στη μετεμφραγματική αρρυθμιογένεση. Η μελέτη έγινε σε πειραματικό ζωικό πρότυπο. Η παρουσίαση αυτής της διατριβής χωρίζεται σε 4 διακριτά μέρη. Στην πρώτη ενότητα, το γενικό μέρος, περιγράφεται η

θεωρητική γνώση που οδήγησε στη δημιουργία της παραπάνω ιδέας. Στη δεύτερη ενότητα παρουσιάζεται ο σκοπός της παρούσας ερευνητικής μελέτης. Στην τρίτη ενότητα, το ειδικό μέρος, περιγράφονται αναλυτικά ο σχεδιασμός του ερευνητικού πρωτοκόλλου, το υλικό και η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκαν για την υλοποίησή του πειράματος και, επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα από την εφαρμογή του. Τέλος, στην τέταρτη και τελευταία ενότητα, συνοψίζονται τα συμπεράσματα της διατριβής.

Στο σημείο αυτό θέλω να ευχαριστήσω όλους τους ανθρώπους που στάθηκαν δίπλα μου και με στήριξαν σε αυτή την προσπάθεια. Καταρχήν, ευχαριστώ από καρδιάς τον Καθηγητή Καρδιολογίας και δάσκαλό μου, κ. Θεόφιλο Κωλέττη για την πολύτιμη στήριξή του, την καθοδήγησή του, αλλά κυρίως επειδή μου μετέδωσε τον επιστημονικό και άρτιο τρόπο σκέψης του. Εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου, διότι, όχι μόνο με μύησε στον κόσμο της έρευνας και της διαρκούς αναζήτησης, αλλά γιατί, με τις πολύτιμες συμβουλές του και τη βοήθειά του, στάθηκε δίπλα μου σε κάθε βήμα, κατά τη διάρκεια όλων αυτών των ετών εκπόνησης της διατριβής.

Ενα πολύ μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον Αναπληρωτή Καθηγητή του τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Υλικών, κ. Συμεών Αγαδόπουλο, όπως επίσης και στην Μαρία Ρουμπή και φυσικά στην πολύτιμη συνεργάτιδά μου όλα αυτά τα χρόνια, υποψήφια διδάκτορα του τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Υλικών, Ελεονώρα Μπάρκα, για την κατασκευή του ικριώματος, αλλά κυρίως γιατί οι καινοτόμες ιδέες τους και η συνεχής προσπάθειά τους συνέβαλαν στην άρτια υλοποίηση της παραπάνω ερευνητικής ιδέας. Θα ήταν παράλειψή μου, αν δεν εξέφραζα τις ευχαριστίες μου στον La Rocca Vassilios, αφού χωρίς την τεχνογνωσία του και τη βοήθειά του, δεν θα είχε τελειοποιηθεί η καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς.

Ευχαριστίες οφείλω στον κ. Παπαλόη Απόστολο, διευθυντή του Ερευνητικού Πειραματικού Κέντρου της ΕΛΠΕΝ, όπως και σε όλο το εξαιρετικό προσωπικό του πειραματικού κέντρου, για τη θερμή υποδοχή τους και τη φιλοξενία στις εγκαταστάσεις του κέντρου. Ιδιαίτερα, θέλω να ευχαριστήσω την Ελευθερία Καραμπέλα και το Νίκο Ψυχαλάκη για την πολύτιμη βοήθειά τους στην υλοποίηση του μεγαλύτερου μέρους της πειραματικής διαδικασίας του πρωτοκόλλου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην Ελένη Γκόγκα για την πολύτιμη καθοδήγησή της στο διαδικαστικό μέρος εκπόνησης της διατριβής, όπως επίσης και στον Παναγιώτη Λέκκα, στην Βιολέτα Μαλτάμπε, στον επίκουρο καθηγητή Βιολογίας του Π.Ι. κ. Παναγιώτη Κούκλη και στην ομάδα του καθηγητή Βιοχημείας κ. Θεόδωρου Φώτση για την άψογη συνεργασία μας στην υλοποίηση καινοτόμων ερευνητικών ιδεών.

Θέλω να ευχαριστήσω, επίσης, το Καρδιαγγειακό Ινστιτούτο, για τη χρηματοδότηση αυτής της έρευνας και για τη φιλοξενία μεγάλου μέρους της πειραματικής διαδικασίας στις εγκαταστάσεις του.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου για τη στήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής. Ιδιαίτερα, θέλω να ευχαριστήσω τον αδερφό μου, Κώστα, ο οποίος συνέβαλε στην τελική μορφοποίηση του κειμένου της διατριβής.

Μαριάνθη Α. Κοντονίκα

Ιωάννινα 2017

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

| | |
|---|----|
| ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ | 19 |
| ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ | 22 |
| ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ | 24 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Γ Ε Ν Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ | 27 |
| 1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 29 |
| 1.2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ | 31 |
| 1.2.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΩΣΗ | 31 |
| 1.2.2. ΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ | 32 |
| 1.2.3. ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ | 32 |
| 1.2.3.1. ΔΥΝΑΜΙΚΟ ΗΡΕΜΙΑΣ - ΔΥΝΑΜΙΚΟ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ | 34 |
| 1.2.4. ΤΟ ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ | 35 |
| 1.3. ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ | 39 |
| 1.3.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΚΑΤΑ ΤΟ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ | 41 |
| 1.3.2. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ | 42 |
| 1.3.2.1. ΤΟ ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ | 44 |
| 1.3.2.2. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ | 44 |
| 1.3.2.3. ΜΕΤΕΜΦΡΑΓΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ | 45 |
| 1.4. ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ ΜΕΤΕΜΦΡΑΓΜΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ | 51 |
| 1.4.1. ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ | 51 |
| 1.4.1.1. ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ | 51 |
| 1.4.1.2. ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ | 54 |
| 1.4.2. ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ: ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ & ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΟΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ | 56 |
| 1.4.2.1. ΒΑΣΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗΣ | 56 |
| 1.4.2.2. ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΟΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ | 57 |
| 1.4.3. ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ: ΕΙΔΟΣ Κ ΕΞΕΛΙΞΗ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ | 59 |
| 1.5. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΚΟΙΛΙΑΚΩΝ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ | 63 |
| 1.5.1. ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΩΙΜΗ ΦΑΣΗ ΤΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ (ΠΡΩΤΕΣ 48 ΩΡΕΣ) | 63 |
| 1.5.1.1. ΠΡΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΦΑΣΗ | 63 |
| 1.5.1.2. ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΦΑΣΗ | 64 |

| | | |
|--|--|------------|
| 1.5.2. | ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ ΤΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ- ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ | 65 |
| 1.5.2.1. | ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ | 65 |
| 1.5.2.2. | ΕΜΦΥΤΕΥΣΙΜΟΣ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΕΑΣ ΑΠΙΝΙΔΩΤΗΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΗ ΑΓΩΓΗ | 66 |
| 1.5.3. | ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ | 67 |
| 1.6. | ΒΙΟΪΛΙΚΑ | 69 |
| 1.6.1. | ΟΡΙΣΜΟΣ, ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ | 69 |
| 1.6.2. | ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΩΝ ΙΣΤΩΝ ΣΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ | 73 |
| 1.6.2.1. | ΤΟ ΑΛΓΙΝΙΚΟ ΥΔΡΟΠΗΚΤΩΜΑ | 76 |
| 1.6.3. | Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΪΛΙΚΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ | 78 |
| 1.7. | ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ | 85 |
| 1.7.1. | ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ | 85 |
| 1.7.2. | Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ | 86 |
| 1.7.3. | Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΟ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ | 89 |
| 1.7.4. | Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΗ ΜΕΤΕΜΦΡΑΓΜΑΤΙΚΗ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ | 93 |
| 1.7.4.1. | Η ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΟ ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ | 97 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Σ Τ Ο Χ Ο Σ Ε Ρ Ε Υ Ν Η Τ Ι Κ Ο Υ Π Ρ Ω Τ Ο Κ Ο Λ Λ Ο Υ | | 99 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Ε Ι Δ Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ | | 103 |
| 3.1. | ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ | 105 |
| 3.2. | ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ | 107 |
| 3.3. | ΥΛΙΚΟ | 111 |
| 3.4. | ΜΕΘΟΔΟΣ | 113 |
| 3.4.1. | ΠΡΩΤΟ ΣΤΑΔΙΟ | 113 |
| 3.4.1.1. | ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΙΚΡΙΩΜΑΤΟΣ | 113 |
| 3.4.1.2. | ΕΠΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ | 114 |
| 3.4.1.3. | ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ-ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ | 114 |
| 3.4.1.4. | ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΙΚΡΙΩΜΑΤΟΣ | 116 |
| 3.4.1.5. | ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΠΟΜΠΟΥ ΤΗΛΕΜΕΤΡΙΑΣ | 117 |
| 3.4.1.6. | ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ | 118 |
| 3.4.1.7. | ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ | 118 |
| 3.4.1.8. | ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ | 119 |
| 3.4.1.9. | ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΤΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ | 122 |
| 3.4.1.10. | ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ | 123 |
| 3.4.1.11. | IN VITRO ΑΠΟΔΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΑΛΓΙΝΙΚΟΥ ΥΔΡΟΠΗΚΤΩΜΑΤΟΣ | 123 |
| 3.4.1.12. | ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΡΥΘΜΟ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ | 124 |
| 3.4.1.13. | ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ | 125 |
| 3.4.2. | ΔΕΥΤΕΡΟ ΣΤΑΔΙΟ | 125 |
| 3.4.2.1. | ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΙΚΡΙΩΜΑΤΟΣ | 125 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| 3.4.2.2. | ΕΠΑΓΩΓΗ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ | 126 |
| 3.4.2.3. | ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΒΙΟΪΛΙΚΟΥ | 127 |
| 3.4.2.4. | ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΕΩΣ | 128 |
| 3.4.2.5. | ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΤΩΝ ΚΟΙΛΙΩΝ | 129 |
| 3.4.2.6. | ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗ ΜΕ ΣΥΣΤΟΙΧΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΩΝ | 131 |
| 3.4.2.7. | ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΟΦΑΣΙΚΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ | 134 |
| 3.4.2.8. | ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΒΑΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΡΔΙΑΣ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ | 137 |
| 3.4.2.9. | ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΑΠΟ ΑΛΓΙΝΙΚΟ ΥΔΡΟΠΗΚΤΩΜΑ | 137 |
| 3.4.2.10. | ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ | 138 |
| 3.5. | ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΡΩΤΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ | 139 |
| 3.5.1. | IN VITRO ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΑΛΓΙΝΙΚΟΥ ΥΔΡΟΠΗΚΤΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ | 139 |
| 3.5.2. | ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ | 140 |
| 3.5.3. | ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΟΙΛΙΑΚΩΝ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ (VT/VF) | 142 |
| 3.5.4. | ΜΕΓΕΘΟΣ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ | 145 |
| 3.5.5. | ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ | 147 |
| 3.5.6. | ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ | 148 |
| 3.6. | ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 2ου ΣΤΑΔΙΟΥ | 153 |
| 3.6.1. | ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΑΛΓΙΝΙΚΟ ΥΔΡΟΠΗΚΤΩΜΑ | 153 |
| 3.6.2. | ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ | 154 |
| 3.6.3. | ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ | 156 |
| 3.6.4. | ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΜΟΝΟΦΑΣΙΚΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ | 157 |
| 3.6.5. | ΚΛΙΣΗ ΦΑΣΗΣ Θ ΜΟΝΟΦΑΣΙΚΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ | 163 |
| 3.6.6. | ΤΡΙΓΩΝΟΠΟΙΗΣΗ (APD90 – APD30) ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ | 166 |
| 3.6.7. | ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ ARI και ARic | 166 |
| 3.6.8. | ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΤΗΣ ΕΠΑΝΑΠΟΛΩΣΗΣ | 170 |
| 3.6.9. | ΧΡΟΝΟΣ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ | 173 |
| 3.6.10. | ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΗΣ ΣΕ ΚΥΛΙΟΜΕΝΟ ΤΑΠΗΤΑ | 175 |
| 3.6.11. | ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΒΑΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ/ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΚΑΙ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΡΔΙΑΣ/ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ | 176 |
| 3.7. | ΣΥΖΗΤΗΣΗ | 179 |
| 3.7.1. | ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ | 180 |
| 3.7.2. | ΑΛΓΙΝΙΚΟ ΙΚΡΙΩΜΑ ΚΑΙ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ | 181 |
| 3.7.3. | ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΦΑΣΗ ΤΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ GH | 182 |
| 3.7.4. | ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΦΑΣΗΣ | 185 |
| 3.7.5. | ΕΠΑΓΩΓΗ ΚΟΙΛΙΑΚΩΝ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ ΤΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ | 185 |
| 3.7.6. | ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ | 186 |
| 3.7.7. | Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ GH ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ ΤΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ | 188 |
| 3.7.8. | ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ | 189 |
| 3.7.9. | ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΗΣ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ | 193 |
| 3.8. | ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ | 195 |
| 3.8.1. | ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΡΩΤΟΥ ΜΕΡΟΥΣ | 195 |
| 3.8.2. | ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΔΕΥΤΕΡΟΥ ΜΕΡΟΥΣ | 195 |
| 3.9. | ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ | 197 |

| | |
|--------------------------|-----|
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ | 199 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 203 |
| SUMMARY | 205 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 207 |

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

| | |
|---|----|
| Εικόνα 1. Παγκόσμια κατανομή θανάτων εξαιτίας των καρδιαγγειακών νοσημάτων. (Τροποποιημένο από την ιστοσελίδα: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_NCD_mortality_CVD_2012.png) | 29 |
| Εικόνα 2. Το κοιλιακό μυοκάρδιο που περιβάλλεται από το επικάρδιο και εσωτερικά έρχεται σε επαφή με το ενδοκάρδιο. (Τροποποιημένη από την παραπομπή [5]) | 32 |
| Εικόνα 3. Οι στεφανιαίες αρτηρίες και οι κλάδοι τους. (από την παραπομπή [5]) | 32 |
| Εικόνα 4. Η μορφολογία του δυναμικού ενέργειας του φυσιολογικού μυοκαρδιακού κυττάρου και τα κυρίαρχα ιοντικά ρεύματα που καθορίζουν τις επιμέρους φάσεις. (Τροποποιημένη από το κείμενο «Analysis and application of monophasic action potentials in electrophysiology. V.Keereman»)..... | 35 |
| Εικόνα 5. Ρήξη αθηρωματικής πλάκας με δημιουργία θρόμβου (T) και απόφραξη του αγγείου. (Από το άρθρο “Pathophysiology and clinical significance of atherosclerotic plaque rupture”Gustein D et al. 1999. Κατόπιν αδειάς) | 40 |
| Εικόνα 6. Μετεμφραγματικά το δίκτυο ECM καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ της παραγωγής και καταστροφής της ECM. (Τροποποιημένη από παραπομπή [37] κατόπιν αδειάς) | 48 |
| Εικόνα 7. Απεικόνιση της εμφραγματικής ζώνης της αριστερής κοιλίας και του ρόλου των μυοϊνοβλαστών. (Τροποποιημένη από το άρθρο «Myocardial remodeling after infarction: the role of myofibroblasts. van den Borne S.W. et al, 2010, Nature Reviews Cardiology» κατόπιν αδειάς) | 49 |
| Εικόνα 8. Το χρονικό διάστημα της μετά-επαναπολωτικής ανερεθιστότητας. (Από το άρθρο “Drug-induced post-repolarization refractoriness as an antiarrhythmic principle and its underlying mechanism. Franz MR et al. 2014”. Κατόπιν αδειάς.) | 53 |
| Εικόνα 9. (αριστερά) Μεταβολή του δυναμικού ενέργειας στα διάφορα σημεία του μυοκαρδίου (διασπορά στο χώρο). (δεξιά) Διασπορά του δυναμικού ενέργειας στο τοίχωμα του μυοκαρδίου (ενδοακάρδιο- μυοκάρδιο- επικάρδιο). (Από το άρθρο “The arrhythmogenic consequences of increasing late INa in the cardiomyocyte. Shryock JC et al 2013”. Κατόπιν αδειάς.) | 54 |
| Εικόνα 10. Το δημοφιλές “Vacanti mouse”. (από την ιστοσελίδα: https://en.wikipedia.org/wiki/Vacanti_mouse) | 70 |
| Εικόνα 11. Σύγχρονες εφαρμογές της μηχανικής των ιστών στη αποκατάσταση της βλάβης του δέρματος. (Από την παραπομπή [78])..... | 71 |
| Εικόνα 12. (αριστερά) Ακυτταρικό ηπατικό παρέγχυμα (ολόκληρο όργανο). (δεξιά) Το ίδιο παρέγχυμα μετά από εμφύτευση περίπου 50 x 10 ⁶ ηπατοκυττάρων. (Από την παραπομπή [78]) | 72 |
| Εικόνα 13. Παραδείγματα φαρμακευτικών ουσιών που χορηγούνται με σύστημα ελεγχόμενης χορήγησης. (αριστερά) Εμφυτεύματα καρμουςτίνης που τοποθετούνται στον εγκέφαλο στην κοιλότητα που υπήρχε ο όγκος. (Από την ιστοσελίδα http://gliadel.com/hcp/implantation-guidelines.php). (δεξιά) Ενέσιμο εμφύτευμα | |

| | |
|--|-----|
| <p>παρατεταμένης δράσης, που περιέχει LHRH αγωνιστή, για τη θεραπεία του ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του προστάτη κ του καρκίνου του μαστού. (https://ikrispharmanetwork.com/buy-zoladex-goserelin-acetate.html).....</p> | 73 |
| <p>Εικόνα 14. Οι πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές της ιστοτεχνολογίας του μυοκαρδίου. (αριστερά) Αντικατάσταση και επανόρθωση μέρους του κατεστραμμένου ιστού. (δεξιά) Υποστήριξη πάσχοντος μυοκαρδίου (π.χ. διατακτική μυοκαρδιοπάθεια). (Από την παραπομπή [84])</p> | 74 |
| <p>Εικόνα 15. Εξωκυττάρια μήτρα ουροδόχου κύστεως (Urinary bladder matrix, UBM) στο μυοκάρδιο. a) Κατά την εμφύτευση, b) 8 εβδομάδες μετά την εμφύτευση, c) εικόνα υψηλής ανάλυσης 8 εβδομάδες μετά την εμφύτευση της UBM. (Από την παραπομπή [88] κατόπιν αδειάς)</p> | 75 |
| <p>Εικόνα 16. Μακροσκοπική όψη της καρδιάς με έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά την εμφύτευση του αλγινικού υδροπηκτώματος. (Από την παραπομπή [2] κατόπιν αδειάς)</p> | 77 |
| <p>Εικόνα 17. Χρόνος ενεργοποίησης στην αριστερή κοιλία. (επάνω) Υγιές μυοκάρδιο. (κάτω) Εμφραγματικό μυοκάρδιο. (Από την παραπομπή [97] κατόπιν αδειάς).....</p> | 81 |
| <p>Εικόνα 18. Η κατανομή του υδροπηκτώματος στο μυοκάρδιο. (Α και Β) Μακροσκοπική και μικροσκοπική όψη, αντίστοιχα, τομών της καρδιάς με το βιοϋλικό (λευκή ζώνη) να κατανέμεται ανομοιόμορφα. (C και D) Μακροσκοπική και μικροσκοπική όψη, αντίστοιχα, τομών της καρδιάς με το βιοϋλικό (λευκή ζώνη) να κατανέμεται ομοιόμορφα και εκτενώς. (Από την παραπομπή [97] κατόπιν αδειάς)</p> | 82 |
| <p>Εικόνα 19. Οι δράσεις της GH και του IGF-1 στην ανάπτυξη και το μεταβολισμό του ανθρώπινου οργανισμού. (+): Διεγερτική δράση, (-): Ανασταλτική δράση, (AN): αναβολική δράση, (GLU): χρήση γλυκόζης, (LIP): λιπογένεση. (Από την παραπομπή [108]. Κατόπιν αδειάς.)</p> | 86 |
| <p>Εικόνα 20. Διάγραμμα ροής, όπου φαίνεται συνοπτικά η πορεία του πρωτοκόλλου.</p> | 109 |
| <p>Εικόνα 21. Σχηματική παράσταση των βημάτων του πρωτοκόλλου, με έμφαση στον διαχωρισμό της οξείας (1^ο στάδιο) και της χρόνιας (2^ο στάδιο) φάσης.</p> | 110 |
| <p>Εικόνα 22. Ηλεκτροκαρδιογράφημα κατά την πρόκληση εμφράγματος.</p> | 115 |
| <p>Εικόνα 23. Το ράμμα μεταξύ του αριστερού ωτίου και του πνευμονικού κώνου, το οποίο συγκρατούνταν με μια παγίδα.</p> | 116 |
| <p>Εικόνα 24. Εμφύτευση αλγινικού υδροπηκτώματος με ενδομυοκαρδιακές εγχύσεις στο προσθιοπλάγιο τόιχωμα της αριστερής κοιλίας.</p> | 117 |
| <p>Εικόνα 25. Εμφύτευση πομπού τηλεμετρίας στην περιτοναϊκή κοιλότητα του επίμυος.</p> | 118 |
| <p>Εικόνα 26. Τομές του κοιλιακού μυοκαρδίου..</p> | 123 |
| <p>Εικόνα 27. Διασωληνωμένος και αναισθητοποιημένος επίμυος πριν τη διενέργεια θωρακοτομής.</p> | 127 |
| <p>Εικόνα 28. Συγκράτηση της καρδιάς με το ράμμα κορυφής και απολίνωση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας.</p> | 127 |
| <p>Εικόνα 29. Δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα.</p> | 129 |
| <p>Εικόνα 30. Συσκευή προγραμματισμένης ηλεκτρικής διέγερσης: D330 MULTISTIM (DIGITIMER Research Instruments).</p> | 129 |
| <p>Εικόνα 31. Λειτουργία συσκευής προγραμματισμένης ηλεκτρικής διέγερσης.</p> | 131 |
| <p>Εικόνα 32. Συστοιχία 32 ηλεκτροδίων τοποθετημένα σε φύλλο πολυϊμιδίου, πάνω στο πρόσθιο τοίχωμα του επικαρδίου της αριστερής κοιλίας.</p> | 132 |
| <p>Εικόνα 33. Παράδειγμα μονοπολικού ηλεκτρογράμματος (1η σειρά), της πρώτης παραγωγού του (2η σειρά) και 7 διπολικών ηλεκτρογραμμάτων (3η-9η σειρά). (Από την παραπομπή [1] κατόπιν αδειάς.)</p> | 133 |
| <p>Εικόνα 34. Παραδείγματα Ηλεκτρογραμμάτων, στα οποία έχουν οριστεί τα οδηγία σημεία για τον υπολογισμό του ARI.</p> | 133 |

| | |
|--|-----|
| Εικόνα 35. Ο ειδικός καθετήρας του συστήματος καταγραφής του MAP ασκώντας πίεση στο επικάρδιο της ισχαιμικής περιοχής της αριστερής κοιλίας (αριστερή εικόνα). Στην δεξιά εικόνα φαίνεται παράδειγμα μετρήσεων της διάρκειας του MAP στο 30%, 60% και 90% της επαναπόλωσης. | 137 |
| Εικόνα 36. Ισόχρονοι χάρτες, στους οποίους φαίνεται η ετερογένεια στην επαναπόλωση στα διάφορα σημεία του μυοκαρδίου..... | 170 |
| Εικόνα 37. Διαφοροποίηση του ανώριμου πρωτο-μυοϊνοβλάστη σε μυοϊνοβλάστη. (Από την παραπομπή [13] κατόπιν αδειάς)..... | 192 |

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

| | |
|--|-----|
| Γράφημα 1. Εναλλαγές της διάρκειας του μονοφασικού δυναμικού στο χρόνο (<i>alternans</i>). (Από το άρθρο “ <i>Repolarization alternans: implications for the mechanism and prevention of sudden cardiac death. Walker ML et al. 2003</i> ”. Κατόπιν αδείας.)..... | 53 |
| Γράφημα 2. Ηλεκτροκαρδιογραφήματα και καταγραφές μονοφασικού δυναμικού σε καρδιά χοίρου Α) στην αρχή της ισχαιμίας Β) στα 12 λεπτά ισχαιμίας και C) κατά την επαναιμάτωση. (από την παραπομπή [41].)..... | 55 |
| Γράφημα 3. Το ποσοστό των καρδιών που εκδήλωσαν κοιλιακή μαρμαρυγή κατά την επαναιμάτωση μετά από διαφορετικό χρονικό διάστημα ισχαιμίας. (από την παραπομπή [41].)..... | 60 |
| Γράφημα 4. α) Παραδείγματα φυσιολογικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος, εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, κοιλιακής μαρμαρυγής, μη-εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας που εκφυλίζεται σε μαρμαρυγή, β) ποσοστό επαγόμενων κοιλιακών αρρυθμιών, γ) παράδειγμα επαγόμενης κοιλιακής μαρμαρυγής, δ) ουδός επαγωγής κοιλιακής μαρμαρυγής. (Από την παραπομπή [96] κατόπιν αδείας)..... | 80 |
| Γράφημα 5. Αποτελέσματα από τον πομπό τηλεμετρίας (Holter). Α) ο συνολικός αριθμός των κοιλιακών συστολών. Β) Ο αριθμός των επεισοδίων μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας. (Από την παραπομπή [98] κατόπιν αδείας)..... | 82 |
| Γράφημα 6. Η αλλαγή στο σωματικό βάρος των επίμυων που έλαβαν θεραπεία με GH συγκριτικά με την ομάδα που δεν έλαβε. (Από την παραπομπή [134] κατόπιν αδείας.)..... | 92 |
| Γράφημα 7. Παράδειγμα κοιλιακής ταχυκαρδίας, που εκφυλίζεται σε μαρμαρυγή σε έναν επίμυ της ομάδας ελέγχου (κάτω εικόνα) και ένα επεισόδιο κοιλιακής μαρμαρυγής σύντομης διάρκειας σε επίμυ που έλαβε αυξητική ορμόνη (πάνω εικόνα). (Από την παραπομπή [143])..... | 95 |
| Γράφημα 8. Η θεραπεία με αυξητική ορμόνη μείωσε τα επεισόδια κοιλιακών αρρυθμιών σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (control). (Από την παραπομπή [144] κατόπιν αδείας.)..... | 95 |
| Γράφημα 9. Καμπύλη βιοαποικοδόμησης αλγινικού υδροπηκτώματος <i>in vitro</i> . Οξεία φάση. .139 | |
| Γράφημα 10. Καμπύλη απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης (GH) από το αλγινικό υδροπηκτώμα. Οξεία φάση. | 140 |
| Γράφημα 11. Αναλυση επιβίωσης. | 141 |
| Γράφημα 12. Η θνητότητα σε απόλυτο αριθμό επίμυων..... | 141 |
| Γράφημα 13. Η μέση διάρκεια ανά επεισόδιο VT/VF ανάμεσα στις 3 ομάδες..... | 142 |
| Γράφημα 14. Ο αριθμός των επεισοδίων VT/VF ανάμεσα στις 3 ομάδες..... | 143 |
| Γράφημα 15. Η συνολική διάρκεια VT/VF ανάμεσα στις 3 ομάδες. | 144 |
| Γράφημα 16. Παραδείγματα μονόμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας διάρκειας 3 sec (επάνω εικόνα) και πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας διάρκειας περίπου 18 sec (κάτω εικόνα), όπως κατεγράφησαν από τον εμφυτευμένο πομπό τηλεμετρίας κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου. | 145 |
| Γράφημα 17. Το μέγεθος εμφράγματος. Σύγκριση μεταξύ των 3 ομάδων..... | 146 |
| Γράφημα 18. Η συνολική κινητική δραστηριότητα. Σύγκριση μεταξύ των 3 ομάδων. | 147 |
| Γράφημα 19. Η καρδιακή συχνότητα. Σύγκριση μεταξύ των 3 ομάδων. Οξεία φάση..... | 148 |
| Γράφημα 20. Λόγος LF/HF: δείκτης γραμμικής ανάλυσης της MKS στο πεδίο των συχνοτήτων. Σύγκριση μεταξύ των 3 ομάδων..... | 149 |
| Γράφημα 21. SD1: δείκτης μη γραμμικής ανάλυσης της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας. Σύγκριση μεταξύ των 3 ομάδων..... | 150 |

| | |
|---|-----|
| Γράφημα 22. Η BSA απελευθερώνεται σταδιακά από το αλγινικό gel και ο ρυθμός απελευθέρωσης συμβαδίζει με το ρυθμό βιοαποικοδόμησης του αλγινικού. | 153 |
| Γράφημα 23. Ο μέσος όρος του αρρυθμιολογικού score κατά την προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση. | 154 |
| Γράφημα 24. Το ποσοστό των επίμυων κάθε ομάδας που κατέγραψε αρρυθμιολογικό score από 0-8 και σύγκριση των ομάδων. | 155 |
| Γράφημα 25. Παράδειγμα καταγραφής από επίμυ, στον οποίο εισήχθη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία (επάνω εικόνα) και καταγραφής από άλλο επίμυ, στον οποίο δεν εισήχθησαν αρρυθμίες (κάτω εικόνα), κατά την προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση. | 156 |
| Γράφημα 26. Η καρδιακή συχνότητα συγκριτικά στις 4 ομάδες. Χρόνια φάση. | 157 |
| Γράφημα 27. Σύγκριση του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας (MAP) των ομάδων control, gel και gel+GH στον ίδιο άξονα. | 159 |
| Γράφημα 28. Παραδείγματα καταγραφών μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στην αριστερή κοιλία και σύγκριση μεταξύ των 4 ομάδων. | 161 |
| Γράφημα 29. Η διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στο 90% της επαναπόλωσης στην ισχαιμική ζώνη της αριστερής κοιλίας. | 161 |
| Γράφημα 30. Η διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στο 60% της επαναπόλωσης στην ισχαιμική ζώνη της αριστερής κοιλίας. | 162 |
| Γράφημα 31. Η διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στο 90% της επαναπόλωσης στη δεξιά κοιλία. | 162 |
| Γράφημα 32. Η διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στο 60% της επαναπόλωσης στη δεξιά κοιλία. | 163 |
| Γράφημα 33. Η κλίση του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στη φάση 0 στην περιεμφραγματική ζώνη της αριστερής κοιλίας. | 165 |
| Γράφημα 34. Η κλίση του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στη φάση 0 στην δεξιά κοιλία. | 165 |
| Γράφημα 35. Παράδειγμα ταυτόχρονης καταγραφής του δυναμικού σε 32 σημεία του κοιλιακού επικαρδίου με τη συστοιχία πολλαπλών ηλεκτροδίων. | 167 |
| Γράφημα 36. Το ARIC στην περιεμφραγματική ζώνη της αριστερής κοιλίας. | 169 |
| Γράφημα 37. Το ARIC στη δεξιά κοιλία. | 169 |
| Γράφημα 38. Η διασπορά της επαναπόλωσης στην περιεμφραγματική ζώνη της αριστερής κοιλίας. | 172 |
| Γράφημα 39. Η διασπορά της επαναπόλωσης στη δεξιά κοιλία. | 172 |
| Γράφημα 40. Ο χρόνος ενδοκοιλιακής αγωγής στην περιεμφραγματική ζώνη της αριστερής κοιλίας. | 174 |
| Γράφημα 41. Ο χρόνος ενδοκοιλιακής αγωγής στη δεξιά κοιλία. | 174 |
| Γράφημα 42. Η απόσταση που διένυσαν οι επίμυες στη δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα. | 175 |
| Γράφημα 43. Ο λόγος του βάρους των πνευμόνων/Σωματικό Βάρος. | 177 |
| Γράφημα 44. Ο λόγος του βάρους της καρδιάς/Σωματικό Βάρος. | 178 |
| Γράφημα 45. Η σχέση της ταχύτητας αγωγής μεταξύ μυοκαρδιακών κυττάρων και μυοϊνοβλαστών σε σύγκριση με την αύξηση του αριθμού των μυοϊνοβλαστών. (Από την παραπομπή [14] κατόπιν αδείας). | 192 |

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

| | |
|---|-----|
| Πίνακας 1. Κατάταξη καρδιακής ανεπάρκειας με βάση το κλάσμα εξώθησης (Από την παραπομπή [28]) | 42 |
| Πίνακας 2. Στάδια καρδιακής ανεπάρκειας σύμφωνα με τη New York Heart Association (Από την παραπομπή [28]) | 43 |
| Πίνακας 3. Σταδιοποίηση καρδιακής ανεπάρκειας σύμφωνα με την ACCF/AHA (Από την παραπομπή [28]) | 43 |
| Πίνακας 4. Υπερηχογραφικά δεδομένα των χοίρων με έμφραγμα του μυοκαρδίου έναντι αυτών που έλαβαν θεραπεία με ακυτταρικό βιοϋλικό. (Από την παραπομπή [89] κατόπιν αδείας)..... | 76 |
| Πίνακας 5. Doppler Υπερηχογράφημα. Δεδομένα πριν, αμέσως μετά και 3 μήνες μετά τη θεραπεία με αυξητική ορμόνη. (Από την παραπομπή [129] κατόπιν αδείας. Copyright Massachusetts Medical Society)..... | 90 |
| Πίνακας 6. Το ποσοστό της ταχυαρρυθμικής θνητότητας για κάθε ομάδα και οι p-value από τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων. | 141 |
| Πίνακας 7. Καταγραφή της μέσης διάρκειας κάθε επεισοδίου VT/VF για κάθε ομάδα και των p-value από τη σύγκριση μεταξύ των τριών ομάδων.. | 143 |
| Πίνακας 8. Καταγραφή του συνολικού αριθμού επεισοδίων VT/VF για κάθε ομάδα. | 144 |
| Πίνακας 9. Καταγραφή της συνολικής διάρκειας VT/VF για κάθε ομάδα..... | 145 |
| Πίνακας 10. Καταγραφή του λόγου της εμφραγματικής/ισχαιμικής ζώνης. | 146 |
| Πίνακας 11. Καταγραφή της αυθόρμητης κινητικής δραστηριότητας των επίμυων..... | 147 |
| Πίνακας 12. Καταγραφή της καρδιακής συχνότητας..... | 148 |
| Πίνακας 13. Καταγραφή της μέσης τιμής του δείκτη SD1 του διαγράμματος Poicare για κάθε ομάδα. | 150 |
| Πίνακας 14. Καταγραφή του λόγου LF/HF..... | 151 |
| Πίνακας 15. Καταγραφή του μέσου όρου του αρρυθμιολογικού score για κάθε ομάδα κατά την προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση.. | 155 |
| Πίνακας 16. Καταγραφή του μέσου όρου της καρδιακής συχνότητας..... | 156 |
| Πίνακας 17. Καταγραφή της διάρκειας του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στο 90% της επαναπόλωσης (APD90) στην αριστερή κοιλία..... | 158 |
| Πίνακας 18. Καταγραφή της διάρκειας του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στο 60% της επαναπόλωσης (APD60) στην αριστερή κοιλία..... | 158 |
| Πίνακας 19. Καταγραφή της διάρκειας του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στο 90% της επαναπόλωσης (APD90) στη δεξιά κοιλία. | 160 |
| Πίνακας 20. Καταγραφή της διάρκειας του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στο 90% της επαναπόλωσης (APD90) στη δεξιά κοιλία. | 160 |
| Πίνακας 21. Καταγραφή της κλίσης της φάσης ο του MAP στην αριστερή κοιλία. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. | 164 |
| Πίνακας 22. Καταγραφή της κλίσης της φάσης ο του MAP στην δεξιά κοιλία. | 164 |
| Πίνακας 23. Η διάρκεια της επαναπόλωσης από το 30% έως το 90% αυτής. | 166 |
| Πίνακας 24. Καταγραφή της μέσης τιμής του διαστήματος ARI στην αριστερή κοιλία. | 167 |
| Πίνακας 25. Καταγραφή της μέσης τιμής του διαστήματος ARI στην δεξιά κοιλία. | 168 |
| Πίνακας 26. Καταγραφή του μέσου όρου της διορθωμένης τιμής του διαστήματος εκπόλωσης-επαναπόλωσης (ARIC) στην αριστερή κοιλία. | 168 |

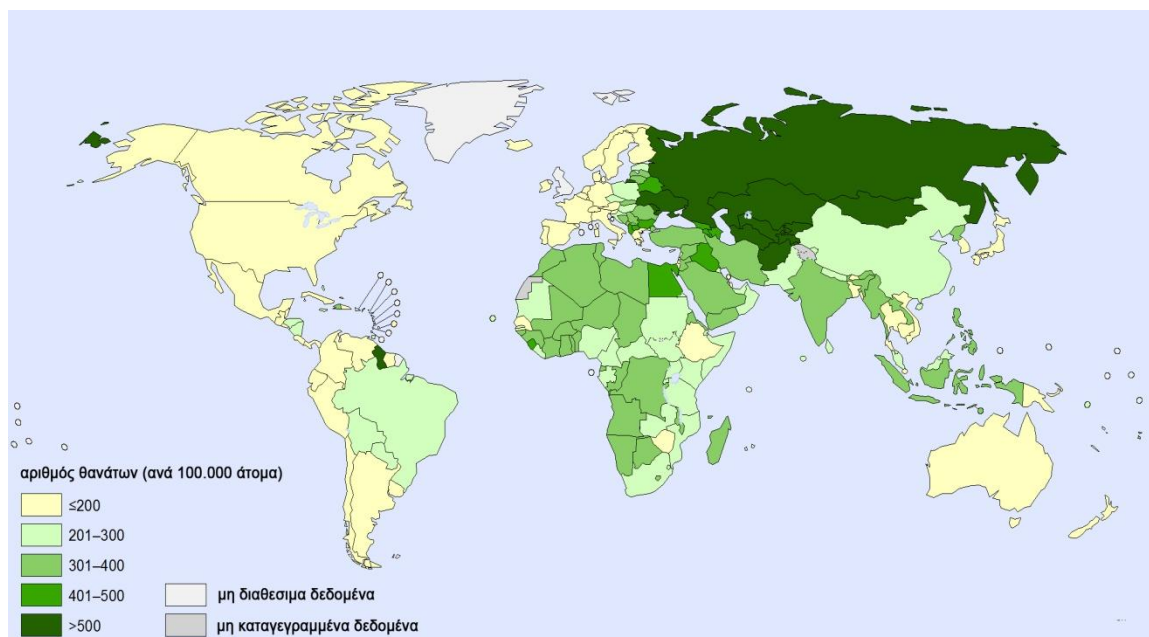
| | |
|--|-----|
| Πίνακας 27. Καταγραφή του μέσου όρου της διορθωμένης τιμής του διαστήματος εκπόλωσης-επαναπόλωσης (ARIC) στην δεξιά κοιλία. | 170 |
| Πίνακας 28. Καταγραφή των τιμών της διασποράς επαναπόλωσης στην αριστερή κοιλία. | 171 |
| Πίνακας 29. Καταγραφή της διασποράς επαναπόλωσης στην δεξιά κοιλία. | 171 |
| Πίνακας 30. Ο χρόνος της ενδοκοιλιακής αγωγής στην αριστερή κοιλία. | 173 |
| Πίνακας 31. Ο χρόνος καθυστέρησης της ενδοκοιλιακής αγωγής στη δεξιά κοιλία. | 173 |
| Πίνακας 32. Καταγραφή της απόστασης που διύνησαν οι επίμυες κατά τη δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα. | 176 |
| Πίνακας 33. Καταγραφή του λόγου του βάρους καρδιάς προς το σωματικό βάρος. | 176 |
| Πίνακας 34. Καταγραφή του λόγου του βάρους των πνευμόνων προς το σωματικό βάρος. | 177 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Εκτιμάται ότι 17.5 εκατομμύρια θάνατοι το 2012 (που αντιπροσωπεύουν το 31% όλων των θανάτων σε παγκόσμια κλίμακα) συνέβησαν εξαιτίας καρδιαγγειακών νοσημάτων, και εξ' αυτών τα 7.4 εκατομμύρια οφείλονταν σε ισχαιμική καρδιακή νόσο [3] (Εικόνα 1). Η σοβαρότερη, δυνητικά θανατηφόρα, κλινική εκδήλωση της ισχαιμικής καρδιακής νόσου είναι το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, το οποίο εμφανίζεται με τρεις νοσολογικές οντότητες: την ασταθή στηθάγχη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.



Εικόνα 1. Παγκόσμια κατανομή θανάτων εξαιτίας των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αναλογία θανάτων ανά πληθυσμό 100.000 ατόμων, 2012. (Τροποποιημένο από την ιστοσελίδα: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_NCD_mortality_CVD_2012.png)

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος οφείλεται στην ηλεκτρική αστάθεια του μυοκαρδίου, που προκαλείται από σειρά οργανικών και λειτουργικών διαταραχών και οδηγεί στη γένεση θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών, την κοιλιακή ταχυκαρδία (Ventricular Tachycardia, VT) και την κοιλιακή μαρμαρυγή (Ventricular Fibrillation, VF). Μπορεί να

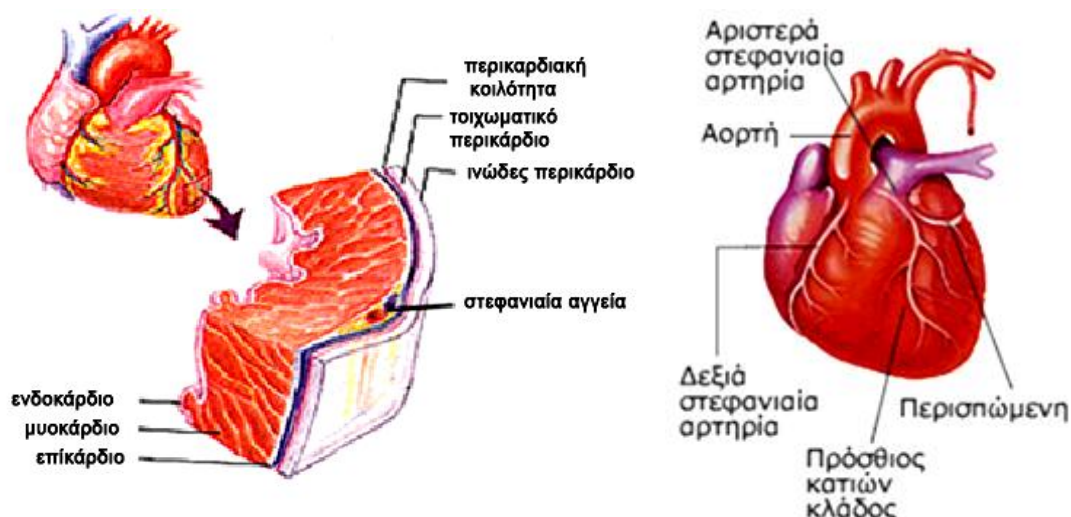
εμφανιστεί ως η πρώτη εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου στο 1/3 περίπου των περιπτώσεων αυτής, αλλά και μετεμφραγματικά σε υπόστρωμα χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας [4]. Η ισχαιμική καρδιακή νόσος θεωρείται υπεύθυνη για το 80% των αιφνίδιων θανάτων.

Παρά την μείωση της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου σε πολλές χώρες με την υιοθέτηση προληπτικών μέτρων, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα εξακολουθούν να ευθύνονται για μεγάλο μέρος της θνητότητας και νοσηρότητας σε παγκόσμια κλίμακα. Κατά συνέπεια, η ανάγκη ανεύρεσης νέων θεραπευτικών μέσων για το έμφραγμα του μυοκαρδίου και των προκαλούμενων εξ' αυτού θανατηφόρων αρρυθμιών καθίσταται επιτακτική.

1.2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

1.2.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΩΣΗ

Η καρδιά αποτελεί μία αντλία, που λειτουργεί με συγκεκριμένη ρυθμική συχνότητα και προωθεί το αίμα, μέσω των μεγάλων αγγείων, προς όλα τα μέρη του σώματος. Αποτελείται από 4 κοιλότητες: το δεξιό κόλπο, τη δεξιά κοιλία, τον αριστερό κόλπο και την αριστερή κοιλία (Left Ventricle, LV) και το τοίχωμά της συνίσταται από το μυοκάρδιο, το οποίο εσωτερικά επαλείφεται από το ενδοκάρδιο και εξωτερικά περιβάλλεται από το επικάρδιο. Το μυοκάρδιο αποτελεί την κυρίως μάζα της καρδιάς (Εικόνα 2). Λόγω του μεγαλύτερου έργου που επιτελούν οι κοιλίες σε σύγκριση με τους κόλπους, το μυοκάρδιό τους είναι σημαντικά παχύτερο και τα μυοκαρδιακά κύτταρα εμφανίζουν σημαντικές διαφορές. Η αιμάτωση του μυοκαρδίου επιτελείται κατά τη διάρκεια της διαστολής των κοιλιών από την αριστερή και τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία, που εκφύονται από τους αντίστοιχους κόλπους του Valsalva. Αυτό συμβαίνει διότι κατά τη συστολική περίοδο οι ενδοτοιχωματικές αρτηρίες του μυοκαρδίου συμπιέζονται και παρεμποδίζεται η ελεύθερη ροή του αίματος σε αυτό. Τα όρια κατανομής καθεμιάς στεφανιαίας αρτηρίας είναι ασαφή. Η δεξιά στεφανιαία αρτηρία αιματώνει δεξιό κόλπο, δεξιά κοιλία, κολποκοιλιακό διάφραγμα συμπεριλαμβανομένου του φλεβόκομβου και του κολποκοιλιακού κόμβου, άλλοτε άλλο τμήμα της αριστερής κοιλίας και του αριστερού κόλπου. Η αριστερή στεφανιαία αρτηρία, που χωρίζεται στον πρόσθιο κατιόντα και στον περισπώμενο κλάδο, αιματώνει το μεγαλύτερο μέρος της αριστερής κοιλίας, του αριστερού κόλπου και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, συμπεριλαμβανομένων των σκελών του δεματίου του His (Εικόνα 3). Επίσης, μπορεί να συμμετέχει στην αιμάτωση του φλεβοκόμβου και του κολποκοιλιακού κόμβου. [5]



Εικόνα 2. (αριστερά) Το κοιλιακό μυοκάριο που περιβάλλεται από το επίκάριο και εσωτερικά έρχεται σε επαφή με το ενδοκάριο. (Τροποποιημένη από την παραπομπή [5])

Εικόνα 3. (δεξιά) Οι στεφανιαίες αρτηρίες και οι κλάδοι τους. (από την παραπομπή [5])

1.2.2. ΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

Τα μυοκαρδιακά κύτταρα επιτελούν το έργο της μηχανικής συστολής. Σημαντικό ρόλο στην λειτουργία της καρδιάς έχει η κυτταρική μεμβράνη των μυοκαρδιακών κυττάρων, λόγω των ιοντικών μεταβολών που συμβαίνουν κατά μήκος της. Άλλο ένα οργανίδιο του μυοκαρδιακού κυττάρου που καθορίζει και τη συστολή αλλά και την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς είναι το σαρκοενδοπλασματικό δίκτυο, καθώς επηρεάζει την κυτταρική ομοιόσταση των ιόντων ασβεστίου [6].

1.2.3. ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Η καρδιά πάλλεται ρυθμικά με συχνότητα 60bpm-100bpm. Γενικά, η ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα της καρδιάς βασίζεται σε τρία χαρακτηριστικά: την αυτόματη παραγωγή του ηλεκτρικού ερεθίσματος (ικανότητα αυτοματισμού), την αγωγή του ερεθίσματος μεταξύ των μυοκαρδιακών κυττάρων (ή διαφορετικά αγωγής της εκπόλωσης) και τη διεγερσιμότητα, δηλαδή την εκπόλωση του κυττάρου.

Ως ηλεκτρική εκπόλωση του μυοκαρδιακού κυττάρου ορίζεται η αύξηση του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης, ώστε να εισέλθουν κατιόντα ασβεστίου μέσα σε αυτό. Ως

επαναπόλωση του μυοκαρδιακού κυττάρου ορίζεται η επαναφορά του δυναμικού της μεμβράνης στην αρχική του κατάσταση και έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της συγκέντρωσης του ασβεστίου μέσα στο κύτταρο [6]. Ως ανερέθιστη περίοδος του μυοκαρδιακού κυττάρου ορίζεται το μεγαλύτερο δυνατό χρονικό διάστημα, κατά το οποίο αυτό δεν μπορεί να εκπολωθεί [7]. Στο φυσιολογικό μυοκάρδιο, η ανερέθιστη περίοδος δεν ξεπερνά τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας. Αντίθετα, σε παθολογικό μυοκάρδιο η διάρκεια της ανερέθιστης περιόδου μπορεί να υπερβεί την διάρκεια του δυναμικού ενέργειας, φαινόμενο γνωστό ως μετα-επαναπολωτική ανερεθιστότητα.

Το ηλεκτρικό ερέθισμα παράγεται από τον φλεβόκομβο, που αποτελεί και τον φυσικό βηματοδότη της καρδιάς, και άγεται στα κύτταρα του κολπικού και του κοιλιακού μυοκαρδίου, μέσω ενός εξειδικευμένου συστήματος αγωγής, οδηγώντας έτσι στην ταυτόχρονη συστολή όλου του κοιλιακού μυοκαρδίου. Όλα τα μυοκαρδιακά κύτταρα έχουν την ικανότητα της διεγερσιμότητας, δηλαδή της παραγωγής δυναμικού ενέργειας μετά την ύπαρξη κάποιου ηλεκτρικού ερεθίσματος, όχι όμως και τη δυνατότητα αυτόματης παραγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος. Εκτός του φλεβοκόμβου, αυτοματισμός μπορεί να παρατηρηθεί στα κύτταρα των κολπικών διακομβικών οδών [8], στα κύτταρα του κολποκοιλιακού κόμβου, καθώς και στα κύτταρα του συστήματος ενδοκοιλιακής αγωγής [9].

Η ταχύτητα της αγωγής του ερεθίσματος εξαρτάται [10] :

[1] από την ταχύτητα εκπόλωσης του κάθε μεμονωμένου μυοκαρδιακού κυττάρου, η οποία καθορίζεται από το ιοντικό ρεύμα νατρίου. Η ιδιότητα αυτή εκφράζεται από την κλίση της φάσης 0 (dV/dt_{max}) του δυναμικού ενεργείας του μυοκαρδιακού κυττάρου, η οποία μειώνεται σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις μείωσης του εσώστροφου ρεύματος νατρίου.

[2] από την ηλεκτρική επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων μέσω των χασματικών συνάψεων (gap junctions), οι οποίες επηρεάζουν την αντίσταση κατά τη μετάδοση της εκπόλωσης από κύτταρο σε κύτταρο. Οι χασματικές συνάψεις είναι διαμεμβρανικά κανάλια που επιτρέπουν τη διακυτταρική μεταφορά ιόντων, νουκλεοτιδίων κ.ο.κ. και αποτελούνται από μία οικογένεια πρωτεϊνών, γνωστές ως κοννεξίνες (connexins, Cx). Οι πιο συχνοί τύποι κοννεξινών η Cx43,

Cx40, Cx37 και Cx45, με την Cx43 να βρίσκεται σε μεγαλύτερη αφθονία και επομένως να έχει καταλυτικό ρόλο στη διαμόρφωση των χασματικών συνάψεων [11]. Η δυσλειτουργία ή μειωμένη παραγωγή αυτών των πρωτεϊνών σε παθολογικές καταστάσεις, π.χ. ισχαιμία, καρδιακή ανεπάρκεια, επιφέρει μείωση στην ταχύτητα αγωγής.

[3] από το βαθμό της ίνωσης του μυοκαρδίου. Φυσιολογικά οι ινοβλάστες αποτελούν το 70% των κυττάρων του μυοκαρδίου [12], συμβάλλοντας καθοριστικά στην διαδικασία της διατήρησης της εξωκυττάριας μήτρας (extracellular matrix, ECM). Σε παθολογικές καταστάσεις, όπως σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε μυοϊνοβλαστες [13]. Οι μυοϊνοβλαστες και οι ινοβλάστες παράγουν υπέρμετρη ποσότητα κολλαγόνου χωρίς την δομή της ECM, με αποτέλεσμα να μειώνεται η σύζευξη μεταξύ των μυοκαρδιοκυττάρων. Επιπλέον, δημιουργούνται δεσμοί ινοβλαστών με τα μυοκαρδιοκύτταρα, που έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της αντίστασης του κυττάρου στη ροή των ιόντων, με συνέπεια την μείωση της ταχύτητας αγωγής ([12], [14]).

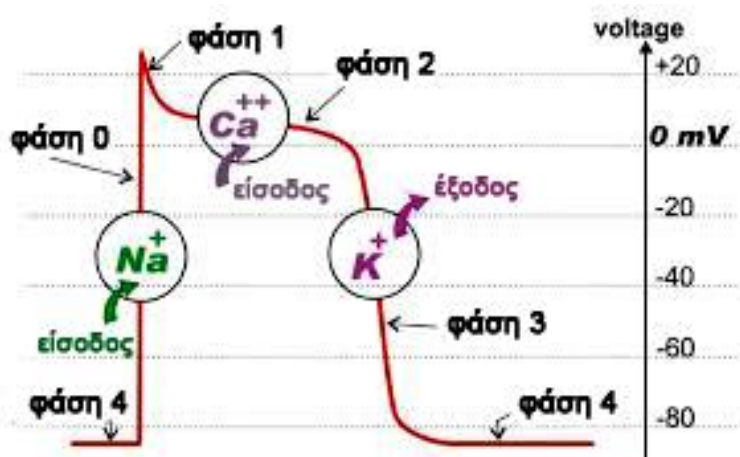
1.2.3.1. ΔΥΝΑΜΙΚΟ ΗΡΕΜΙΑΣ - ΔΥΝΑΜΙΚΟ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Το **δυναμικό ηρεμίας** της κυτταρικής μεμβράνης ορίζεται ως το δυναμικό στο οποίο η παθητική ροή των ιόντων, λόγω της κλίσης συγκέντρωσης, εξισορροπείται από την ηλεκτρική κλίση. Η ηλεκτρική κλίση είναι η διαφορά δυναμικού εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης των μυοκαρδιακών κυττάρων, που καθορίζεται από την ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια συγκέντρωση των κατιόντων νατρίου, καλίου και ασβεστίου. Το δυναμικό ηρεμίας στον άνθρωπο είναι -90mV και επηρεάζεται κυρίως από το ρεύμα ιόντων καλίου.

Το **δυναμικό ενέργειας** χαρακτηρίζει κάθε μυοκαρδιακό κύτταρο και αποτελεί το σύνολο των μεταβολών του δυναμικού της μεμβράνης του στο χρόνο. Στον άνθρωπο, η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας είναι περίπου 350 msec (200msec-450msec). Στο δυναμικό ενέργειας παρατηρείται η φάση της εκπόλωσης και η φάση της επαναπόλωσης. Πιο αναλυτικά, το δυναμικό ενέργειας διαχωρίζεται σε 5 φάσεις,

καθεμία από τις οποίες επηρεάζεται από συγκεκριμένα ιοντικά ρεύματα ([6],[9]) (Εικόνα 4):

- a. **Φάση 0:** ταχεία εκπόλωση, καθορίζεται από ένα εσώστροφο ρεύμα νατρίου
- b. **Φάση 1:** πρώιμη ταχεία επαναπόλωση, καθορίζεται από πολλά ιοντικά ρεύματα
- c. **Φάση 2:** φάση plateau, καθορίζεται κυρίως από το ρεύμα ιόντων ασβεστίου αλλά και από πολλά εσώστροφα ή εξωστροφα ιοντικά ρεύματα
- d. **Φάση 3:** ταχεία επαναπόλωση, καθορίζεται από πολλά εσώστροφα ή εξωστροφα ιοντικά ρεύματα
- e. **Φάση 4:** ηλεκτρική διαστολή, καθορίζεται από το επανορθωτικό ρεύμα καλίου.



Εικόνα 4. Η μορφολογία του δυναμικού ενέργειας του φυσιολογικού μυοκαρδιακού κυττάρου και τα κυρίαρχα ιοντικά ρεύματα που καθορίζουν τις επιμέρους φάσεις. (Τροποποιημένη από το κείμενο «Analysis and application of monophasic action potentials in electrophysiology. V.Keereman»)

1.2.4. ΤΟ ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ

ΝΕΥΡΩΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Ένα δίκτυο νεύρων του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ), συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού, νευρώνει το κολπικό και κοιλιακό μυοκάρδιο, το φλεβόκομβο και τον κολποκοιλιακό κόμβο, επηρεάζοντας έτσι τη συχνότητα, το ρυθμό και τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου.

Οι συμπαθητικές προγαγγλιακές ίνες που νευρώνουν την καρδιά ξεκινούν από τη θωρακική μοίρα του συμπαθητικού στελέχους και καταλήγουν στα αυχενικά γάγγλια και το θωρακοαυχενικό γάγγλιο. Το συμπαθητικό νευρικό πλέγμα νευρώνει τη δεξιά

καρδιά μέσω του παλίνδρομου καρδιακού νεύρου και την αριστερή καρδιά μέσω του πλαγιοκοιλιακού νεύρου. Οι νευροδιαβιβαστές του συμπαθητικού συστήματος, επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη, συνδέονται στους αδρενεργικούς υποδοχείς και ασκούν τη δράση τους στην καρδιά. Οι αδρενεργικοί υποδοχείς διακρίνονται στους α και τους β, αλλά οι β υποδοχείς αποτελούν τους κύριους υποδοχείς της καρδιάς, οι οποίοι ανευρίσκονται στον φλεβόκομβο, τον κολποκοιλιακό κόμβο, το κολπικό και το κοιλιακό μυοκάρδιο. Οι β υποδοχείς διακρίνονται στους β1 και β2. Στο φυσιολογικό κολπικό και κοιλιακό μυοκάρδιο επικρατούν οι β1 υποδοχείς (λόγος β1/β2=5/1) [15]. Αντίθετα, στο παθολογικό μυοκάρδιο, όπως στην περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας, ο λόγος των β1 προς β2 υποδοχέων μειώνεται.

Η παρασυμπαθητική νεύρωση της καρδιάς προέρχεται από το πνευμονογαστρικό νεύρο. Η ακετυλοχολίνη, ο νευροδιαβιβαστής του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, συνδέεται με τους μουσκαρινικούς υποδοχείς, από τους οποίους αυτοί που ανευρίσκονται κυρίως στην καρδιά είναι οι M2 υποδοχείς. Σε αντίθεση με τους αδρενεργικούς υποδοχείς που ανευρίσκονται εξίσου και στο κολπικό και στο κοιλιακό μυοκάρδιο, οι M2 υποδοχείς ανευρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη του φλεβοκόμβου, του κολποκοιλιακού κόμβου και του κολπικού μυοκαρδίου, ενώ ελάχιστοι υπάρχουν στο κοιλιακό μυοκάρδιο [6].

Το πνευμονογαστρικό νεύρο τελικά συγχωνεύεται με τους μεταγαγγλιακούς συμπαθητικούς νευρώνες, για να σχηματίσουν ένα πλέγμα νεύρων στη βάση της καρδιάς, γνωστό ως καρδιακό πλέγμα.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΝΣ ΣΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα θεωρείται ο 'επιταχυντής' της καρδιάς, ενώ η δράση αυτή αναστέλλεται από το παρασυμπαθητικό. Το αυτόνομο ΝΣ χωρίζεται τοπογραφικά σε 3 επίπεδα: το επίπεδο 1 περιλαμβάνει τη σπονδυλική στήλη με το νωτιαίο μυελό (κεντρική ρύθμιση), το επίπεδο 2 περιλαμβάνει τους εξωκαρδιακούς νευρώνες, όπως τα στελεχιαία γάγγλια, και το επίπεδο 3 περιλαμβάνει τα νεύρα και τα γάγγλια στο μυοκάρδιο [16].

Η διέγερση του συμπαθητικού ΝΣ διευκολύνει την ταχύτερη είσοδο ιόντων Ca^{++} στο σαρκοενδοπλασματικό δίκτυο κατά τη διαστολή (μέσω της φωσφωρυλίωσης της φωσφολαμβάνης, ενός ενδογενούς αναστολέα της ΑΤΡασης του σαρκοενδοπλασματικού δικτύου). Αυτό έχει ως συνέπεια την αύξηση της ινότροπης δράσης της καρδιάς και τη βελτίωση της ενεργητικής χάλασης. Η αύξηση του συμπαθητικού τόνου, επίσης, προκαλεί αύξηση της καρδιακής συχνότητας, καθώς:

- A. αυξάνει τη συχνότητα εκπόλωσης του φλεβόκομβου (θετική χρονότροπος δράση)
- B. αυξάνει τη συχνότητα εκπόλωσης των κυττάρων του κολποκοιλιακού κόμβου, δηλαδή την ταχύτητα αγωγής μέσω του κολποκοιλιακού κόμβου (θετική δρομότροπος δράση).
- C. μειώνει την ανερέθιστη περίοδο

Η διέγερση των β -αδρενεργικών υποδοχέων προκαλεί αύξηση της ταχύτητας αγωγής μέσω της αύξησης του dV/dt_{max} της φάσης 0 του δυναμικού ενέργειας, και πιθανόν μέσω της ενισχυμένης λειτουργίας των κοννεξινών τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα [17]. Εκτός από το ενδοκυττάριο ασβέστιο, η συμπαθητική διέγερση μεταβάλλει το εσώστροφο ρεύμα νατρίου, το ιοντικό ρεύμα καλίου και το ιοντικό ρεύμα χλωρίου. Το τελικό αποτέλεσμα αυτής της επίδρασης είναι η μείωση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας και η μείωση της ανερέθιστης περιόδου [15]. Πρόσφατα διαπιστώθηκε η ύπαρξη β_3 αδρενεργικών υποδοχέων στο μυοκάρδιο. Η διέγερση των β_3 αδρενεργικών υποδοχέων προκαλεί, σε αντίθεση με τους β_1 και β_2 , μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και αγγειοδιαστολή [18].

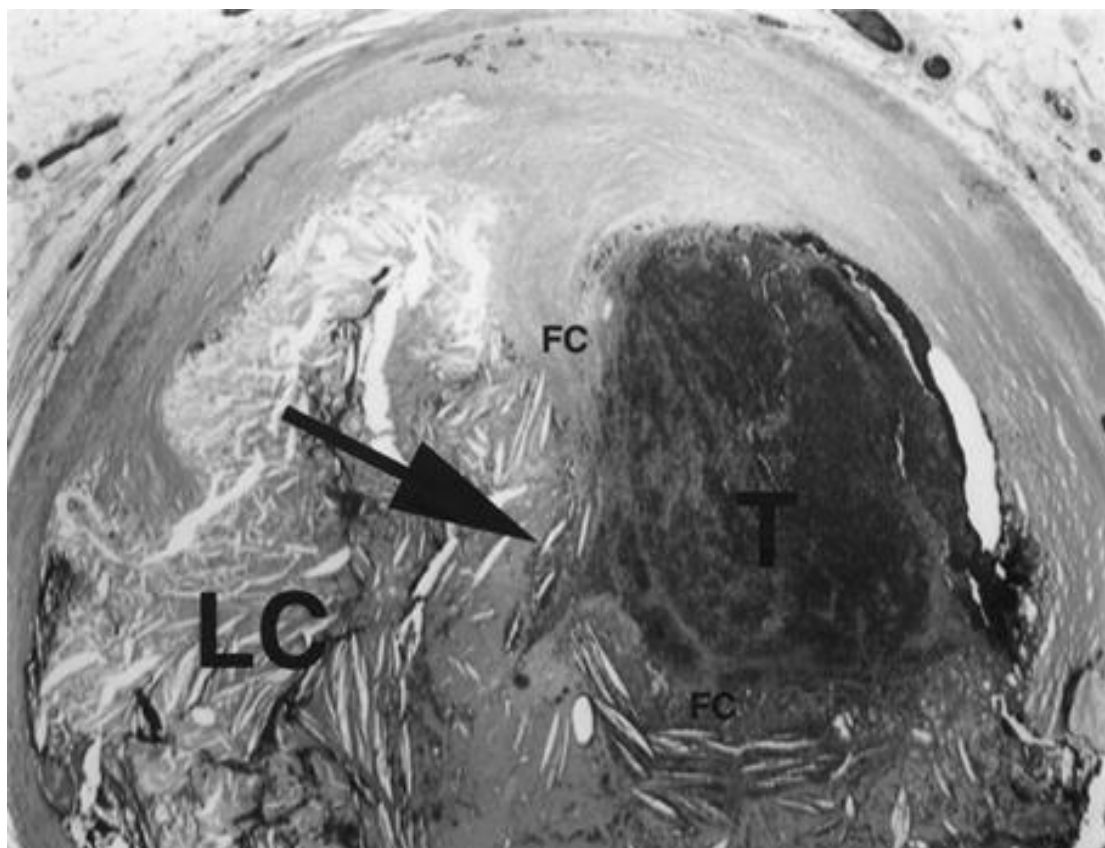
Αντίθετο αποτέλεσμα έχει η διέγερση του παρασυμπαθητικού ΝΣ, με συνέπεια τη μείωση της καρδιακής συχνότητας. Σε αντίθεση με το συμπαθητικό ΝΣ, η διέγερση του παρασυμπαθητικού δεν επηρεάζει τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας.

1.3. ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Ισχαιμία του μυοκαρδίου ορίζεται ως η ανεπαρκής αιμάτωση του μυοκαρδιακού ιστού. Η διαφορά με το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι ότι στη δεύτερη περίπτωση αναφερόμαστε σε νέκρωση του μυοκαρδιακού ιστού, η οποία επέρχεται μετά από παρατεταμένο διάστημα ισχαιμίας (>20 λεπτά ή λιγότερο σε κάποια ζωικά πρότυπα) [19]. Αναλυτικά τα κριτήρια για τη διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, με βάση τα κλινικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά και βιοχημικά κριτήρια, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2012, έχει ως εξής [20]: Ανίχνευση ανόδου και/ή πτώσης των τιμών των καρδιακών βιοδεικτών (με προτίμηση την καρδιακή τροπονίνη, cTn) και συνύπαρξη ενός από τα παρακάτω:

- συμπτώματα ισχαιμίας
- νεοεμφανισθείσες αλλοιώσεις του διαστήματος ST-T ή νεοεμφανισθείς αποκλεισμός αριστερού σκέλους (LBBB)
- ανάπτυξη παθολογικών κυμάτων Q στο ΗΚΓ
- απεικονιστικά ευρήματα νεοεμφανισθείσας απώλειας ζωτικού μέρους του μυοκαρδίου ή τμηματική υποκινησία του τοιχώματός του
- εντόπιση ενδοστεφανιαίου θρόμβου σε έλεγχο με στεφανιογραφία ή σε αυτοψία

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα αποτελούνται από το έμφραγμα του μυοκαρδίου, την ασταθή στηθάγχη και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Κύρια αιτία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων είναι η ρήξη μιας ασταθούς αθηρωματικής πλάκας στην στεφανιαία κυκλοφορία, που έχει ως αποτέλεσμα την απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας στο σημείο αυτό. Η ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας και η διάβρωση του ενδοθηλίου οδηγούν στη συσσώρευση πάνω σε αυτό ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων (λευκός θρόμβος) και ακολούθως ερυθρών αιμοσφαιρίων και ινικής (ερυθρός θρόμβος). Κατ' αυτόν τον τρόπο προκαλείται μείωση έως και πλήρη διακοπή της παροχής αίματος στο μυοκάρδιο, με συνέπεια την ισχαιμία αυτού [21] (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Ρήξη αθηρωματικής πλάκας με δημιουργία θρόμβου (T) και απόφραξη του αγγείου. Στο σημείο ρήξης της πλάκας (βέλος) φαίνεται η δημιουργία ινικής (FC). (Από το άρθρο “Pathophysiology and clinical significance of atherosclerotic plaque rupture”Gustein D et al. 1999. Κατόπιν αδείας)

Οι κυριότερες απώτερες συνέπειες του εμφράγματος είναι η αναδιαμόρφωση της αριστερης κοιλίας που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια, και η κοιλιακή αρρυθμογένεση, που μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.

Παρά τη σύγχρονη στρατηγική διάσωσης του ισχαιμικού μυοκαρδιακού ιστού, μέσω των θεραπειών επαναιμάτωσης, ο αριθμός των ασθενών με μετεμφραγματική καρδιακή ανεπάρκεια παραμένει υψηλός. Πρόσφατες μελέτες επισημαίνουν τη σημασία του μεγέθους του εμφράγματος, ως καθοριστικό προγνωστικό παράγοντα για τη θνητότητα και τον επιπολασμό των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια [22].

1.3.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΚΑΤΑ ΤΟ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Το τελικό μέγεθος του εμφράγματος εξαρτάται από την χρονική διάρκεια απόφραξης της στεφανιαίας αρτηρίας, το σημείο της απόφραξης (και συνεπώς την έκταση της ισχαιμικής περιοχής) και την ύπαρξη παράπλευρης κυκλοφορίας. Σε πειραματικές μελέτες, έχει αποδειχτεί η ευεργετική δράση της ισχαιμικής προετοιμασίας του μυοκαρδίου (σύντομοι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι ισχαιμίας/επαναιμάτωσης που προηγούνται της κύριας ισχαιμίας, preconditioning) [23] καθώς και της μετα-ισχαιμικής προστασίας του μυοκαρδίου (σύντομοι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι ισχαιμίας/επαναιμάτωσης που έπονται της κύριας ισχαιμίας, postconditioning) [24] στο μέγεθος του εμφράγματος. Τέλος, οι μεταβολικές ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο επηρεάζουν το μέγεθος εμφράγματος, αν και πρόσφατες μελέτες υποβιβάζουν την σημασία του παράγοντα αυτού ([25], [26]).

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Τις πρώτες ώρες μετά την οξεία απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας παρατηρείται μεταβολή στο μυοκάρδιο, η οποία συνίσταται μακροσκοπικά σε συμφόρηση και ωχρότητα της ισχαιμικής περιοχής. Μικροσκοπικά, παρατηρείται διαταραχή του κυτταροπλάσματος και διαχωρισμός των μυοκαρδιακών ινών, με παράλληλη συγκέντρωση λευκοκυττάρων μεταξύ αυτών.

Μεταξύ 24-72 ωρών, εγκαθίστανται σημαντικές αλλαγές στο νεκρωτικό μυοκάρδιο. Μακροσκοπικά, το νεκρωτικό μυοκάρδιο αποκτά κιτρινωπή χροιά, ενώ μικροσκοπικά παρατηρείται συσσώρευση ουδετερόφιλων-μακροφάγων λευκών αιμοσφαιρίων στις νεκρωμένες μυοκαρδιακές ίνες. Την 3^η-10^η ημέρα, παρατηρείται φαγοκυττάρωση των υπολειμμάτων των μυοκαρδιακών ινών, με παράλληλο σχηματισμό κοκκιωματώδους ιστού. Τέλος, μετά από εβδομάδες ολοκληρώνεται η επούλωση, και μακροσκοπικά παρατηρείται λευκός ινώδης συνδετικός ιστός, ενώ ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μυοκαρδιακή περιοχή γύρω από το έμφραγμα, όπου συχνά υπάρχουν επιζούσες μυοκαρδιακές ίνες [27].

1.3.2. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μπορεί να εξελίσσεται ασυμπτωματικά σε πρώιμα στάδια μετά το οξύ έμφραγμα. Η πιο συχνή συνέπεια του εμφράγματος, στην οποία οφείλεται ένα μεγάλο ποσοστό θανάτων των στεφανιαίων ασθενών είναι η καρδιακή ανεπάρκεια (Heart Failure, HF). Η καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται ως ένα κλινικό σύνδρομο, που έχει χαρακτηριστικά συμπτώματα και σημεία, τα οποία προκαλούνται από δομική ή/και λειτουργική ανωμαλία της καρδιάς, με αποτέλεσμα την μείωση της συσταλτικότητας ή/και την αύξηση των ενδοκαρδιακών πιέσεων στην ηρεμία ή στην άσκηση. Η κατάσταση της HF ποικίλλει και εξαρτάται από το κριτήριο κατάταξης. Έτσι ανάλογα με:

Το κλάσμα εξώθησης, διακρίνεται σε Α) HF με διατηρημένο ΚΕ (>50%) Β) HF με μειωμένο ΚΕ (<40%) και Γ) με ενδιάμεσο ΚΕ (40%-50%) (Πίνακας 1)

Τη χρονική έναρξη, διακρίνεται σε χρόνια HF (όταν υπάρχει για αρκετό χρονικό διάστημα) και οξεία HF (αιφνίδια έναρξη)

Τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και τις δομικές μεταβολές της καρδιάς, υπάρχει η σταδιοποίηση κατά NYHA (Πίνακας 2) και η σταδιοποίηση της ΑΗΑ/ACCF (Πίνακας 3) [28].

| Type of HF | HFrEF | HFmrEF | HFpEF |
|------------|------------------|--|--|
| 1 | Symptoms ± Signs | Symptoms ± Signs | Symptoms ± Signs |
| 2 | LVEF < 40% | LVEF 40 - 49% | LVEF ≥ 50% |
| 3 | – | 1. Elevated levels of natriuretic peptides; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction | 1. Elevated levels of natriuretic peptides; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction |

Πίνακας 1. Κατάταξη καρδιακής ανεπάρκειας με βάση το κλάσμα εξώθησης (Από την παραπομπή [28])

| | |
|------------------|--|
| Class I | No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue breathlessness, fatigue, or palpitations. |
| Class II | Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations. |
| Class III | Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations. |
| Class IV | Unable to carry on any physical activity without discomfort Symptoms at rest can be present If any physical activity is undertaken, discomfort is increased. |

Πίνακας 2. Στάδια καρδιακής ανεπάρκειας σύμφωνα με τη *New York Heart Association* (Από την παραπομπή [28])

| | |
|----------|---|
| A | At high risk for HF but without structural heart disease or symptoms of HF. |
| B | Structural heart disease but without signs or symptoms of HF. |
| C | Structural heart disease with prior or current symptoms of HF. |
| D | Refractory HF requiring specialized interventions. |

Πίνακας 3. Σταδιοποίηση καρδιακής ανεπάρκειας σύμφωνα με την *ACCF/AHA* (Από την παραπομπή [28])

Το κοινό σημείο όλων των κατηγοριών της καρδιακής ανεπάρκειας είναι η αδυναμία της καρδιάς να λειτουργήσει αποτελεσματικά ως αντλία για την αιμάτωση των οργάνων του σώματος και την κάλυψη των μεταβολικών αναγκών.

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια προοδευτική διεργασία, στην εξέλιξη της οποίας συμβάλλουν νευροορμονικοί μηχανισμοί, με κυριότερους την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και τη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [29]. Αυτοί οι μηχανισμοί λειτουργούν αντιρροπιστικά ώστε να διατηρήσουν επαρκή παροχή της καρδιάς για την αιμάτωση των ιστών, όμως η μακροχρόνια παραμονή τους είναι επιζήμια για τον οργανισμό.

1.3.2.1. ΤΟ ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Στην καρδιακή ανεπάρκεια, παρατηρείται η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος με ταυτόχρονη υποχώρηση του παρασυμπαθητικού τόνου. Με τον μηχανισμό αυτόν επιτελείται αντιρροπιστικά αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και της καρδιακής συχνότητας, με σκοπό την αυξημένη παροχή αίματος προς τους ιστούς. Η αύξηση του συμπαθητικού και ταυτόχρονα η μείωση του παρασυμπαθητικού τόνου προκαλούν μείωση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας και αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων [30]. Ως αποτέλεσμα της διέγερσης του συμπαθητικού τόνου, αυξάνεται και η συγκέντρωση της νορεπινεφρίνης στο μυοκάρδιο, γεγονός που προκαλεί σταδιακή μείωση των β1 αδρενεργικών υποδοχέων. Ως εκ τούτου, στο ανεπαρκές μυοκάρδιο η αναλογία β2 προς β1 αυξάνεται [31]. Παρόλο που η νορεπινεφρίνη βελτιώνει τη συστολή και διαστολή του μυοκαρδίου και διατηρεί την αρτηριακή πίεση και την παροχή του αίματος, η συνεχής επίδρασή της ενδεχομένως να αποβεί επιζήμια, καθώς αυξάνει τις μεταβολικές ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και μπορεί να πυροδοτήσει κοιλιακές αρρυθμίες, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

1.3.2.2. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Οι αλλαγές που συμβαίνουν στο μυοκάρδιο που ανεπαρκεί μπορούν να κατηγοριοποιηθούν γενικά σε αυτές που συμβαίνουν στο μυοκαρδιακό κύτταρο και σε αυτές που συμβαίνουν στη εξωκυττάρια μήτρα. Η προοδευτική απώλεια των μυοκαρδιακών κυττάρων επέρχεται μέσω της νέκρωσης και της απόπτωσης και συμβάλλει στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας [29].

1.3.2.3. ΜΕΤΕΜΦΡΑΓΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Κατά την μετεμφραγματική περίοδο, η απώλεια των μυοκαρδιοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την τμηματική υποκινησία του μυοκαρδίου και τη διαρκή, προοδευτική μεταβολή της αρχιτεκτονικής της αριστερής κοιλίας.

Η εμφραγματική περιοχή λεπταίνει και επιμηκύνεται και η αριστερή κοιλία (η εμφραγματική και η μη-εμφραγματική περιοχή) υφίσταται προοδευτικές αλλαγές στο γεωμετρικό σχήμα και το μέγεθος της. Μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου λαμβάνουν χώρα προοδευτικές μεταβολές σε μοριακό, κυτταρικό, και εξωκυττάριο επίπεδο, οι οποίες μεταφράζονται κλινικά σε αλλαγές στο σχήμα, στο μέγεθος, και στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Το σύνολο των διεργασιών αυτών αποκαλείται αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας (LV remodeling). Παρότι η αναδιαμόρφωση εμφανίζεται ως μία διαδικασία προσαρμογής της αριστερής κοιλίας μετεμφραγματικά, ώστε να διατηρήσει τον όγκο παλμού και το κλάσμα εξώθησης, οδηγεί μακροπρόθεσμα στη συνολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας [32].

Ο όρος *αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας* περιλαμβάνει ([33],[32]):

- λέπτυνση του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας
- διάταση της αριστερής κοιλίας
- έκπτυξη της εμφραγματικής περιοχής
- φλεγμονή και φαγοκυττάρωση των νεκρών μυοκαρδιακών κυττάρων
- συσσώρευση ινοβλαστών και δημιουργία ουλής
- ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και νεοαγγειογένεση.

Η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας επηρεάζεται από αλλαγές

- 1) στην φλεγμονώδη απάντηση (ουδετερόφιλα και μακροφάγα)
- 2) στο αιμοδυναμικό φορτίο
- 3) στην νευροορμονική ενεργοποίηση και
- 4) σε εξωκυττάριο επίπεδο (ίνωση και ενεργοποίηση εξωκυττάρων πρωτεασών, συμπεριλαμβανομένων των μεταλλοπρωτεϊνών (MMP) και των σερινοπρωτεασών).

Η εξωκυττάρια μήτρα (ECM) και τα συστατικά της διαδραματίζουν έναν πολύ σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της αναδιαμόρφωσης μετά το έμφραγμα. Η εξωκυττάρια μήτρα είναι συγκεκριμένη για κάθε ιστό ξεχωριστά και παρουσιάζει διαφορές σε ποιότητα και ποσότητα μεταξύ των ιστών. Στην καρδιά περιλαμβάνει κολλαγόνο (τύπου I, III, VI, V, και VI), γλυκοπρωτεΐνες (φιμπρονεκτίνη, λαμίνες, περιοστίνη, φιμπρομοντουλίνη και βιτρονεκτίνη), πρωτεογλυκάνες (βερσικάνη, λουμικάνη και διγλυκάνη), γλυκοσαμινογλυκάνες (υαλουρονικό οξύ και θειϊκή δερματάνη) και μητροκυττάρια πρωτεΐνες. Επιπλέον, οι εξωκυττάρια πρωτεάσες περιλαμβάνουν σερινοπρωτεάσες και μεταλλοπρωτεϊνάσες, που είτε είναι συνδεδεμένες με την εξωκυττάρια μήτρα είτε κυκλοφορούν στο αίμα. Η πηγή κυττάρων για τις περισσότερες πρωτεΐνες της εξωκυττάριας μήτρας είναι οι καρδιακοί ινοβλάστες. Μετεμφραγματικά, οι μυοϊνοβλάστες, τα ουδετερόφιλα, τα μαστοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα συνθέτουν μία σειρά πρωτεϊνών που παρεμβαίνουν τόσο στην διαδικασία της επούλωσης, όσο και στην διαδικασία της αναδιαμόρφωσης.

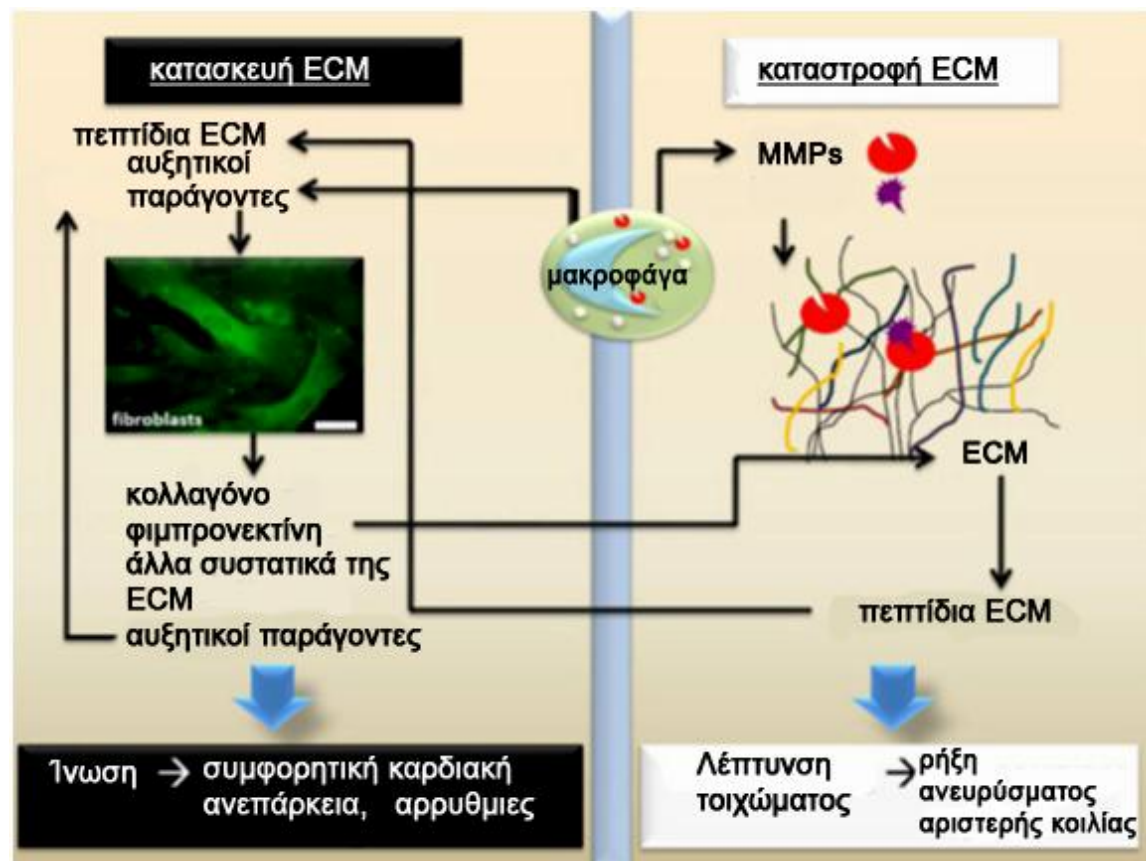
Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες και οι ιστικοί αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών μεταβάλλονται μετεμφραγματικά, όπως αποδεικνύεται σε πολλές μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους. Η μείωση των ιστικών επιπέδων των μεταλλοπρωτεϊνών αναστέλλει την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και ενεργοποιεί τη μετεμφραγματική αγγειογένεση, βελτιώνοντας έτσι την έκβαση του ασθενούς μετεμφραγματικά [34].

Το κολλαγόνο επηρεάζει καθοριστικά τις μηχανικές ιδιότητες του εμφραγματικού μυοκαρδιακού ιστού και τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Πιο συγκεκριμένα, η πυκνότητα και η διάταξη των ινών κολλαγόνου στην περιοχή του εμφράγματος επηρεάζουν τη δραστηριότητα της αριστερής κοιλίας. Σε ένα πρότυπο μελέτης της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και της καρδιακής λειτουργίας μετεμφραγματικά οι *Han* και *Voorhees* απέδειξαν ότι η αυξημένη πυκνότητα μόνο των ινών κολλαγόνου που βρίσκονται σε επιμήκη διάταξη βελτιώνει τον όγκο παλμού, διότι αυξάνει την επιμήκη ακαμψία της ουλής. Κυρίως όμως, αυξάνει την περιμετρική ενδοτικότητα του τοιχώματος και επιτρέπει μεγαλύτερη διαστολική πλήρωση, η οποία οδηγεί σε βελτιωμένη συσταλτικότητα μέσω του μηχανισμού Frank-Starling [35]. Επομένως, η επιμήκης διάταξη των ινών κολλαγόνου περιορίζει την παραμόρφωση της

ουλής κατά τη διάρκεια της συστολής και βελτιώνει τη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη [35], η μείωση του πάχους της ουλής (εμφραγματική ζώνη) βελτιώνει τον όγκο παλμού, αφού επιτρέπει την καλύτερη διαστολική παραμόρφωση της ουλής. Η μείωση, όμως, του πάχους κάτω από το 20% του πάχους των υγιών περιοχών έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη τοιχωματική τάση στην περιοχή. Επομένως, σύμφωνα με την παραπάνω μελέτη, υπάρχει μία ιδανική ενδοτικότητα, όπου αυξάνεται η διαστολική πλήρωση, χωρίς να βλάπτεται η συστολική λειτουργία της καρδιάς.

Έχει παρατηρηθεί ότι γενετικές μεταλλάξεις που αφορούν στην εξωκυττάρια μήτρα επιδεινώνουν σημαντικά την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και προκαλούν μυοκαρδιοπάθεια. Κατά συνέπεια, η τροποποιημένη εξωκυττάρια μήτρα μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας [36]. Ο κύκλος των αλλαγών στην εξωκυττάρια μήτρα γίνεται κατά το διάστημα μεταξύ της απώλειας μυοκαρδιοκυττάρων και του χρόνου έναρξης της λειτουργικής έκπτωσης της αριστερής κοιλίας, χωρίς ο μηχανισμός αυτών των αλλαγών να είναι πλήρως διευκρινισμένος. Η αυξημένη ακαμψία που δημιουργείται από τις αλλαγές στην εξωκυττάρια μήτρα μετεμφραγματικά, καθώς και η μειωμένη συσταλτικότητα της εμφραγματικής περιοχής μειώνουν την απόδοση της καρδιάς ως αντλίας και οδηγούν στο σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας [37]. Η ισορροπία ανάμεσα στην παραγωγή κολλαγόνου και στην αποδόμηση της εξωκυττάριας μήτρας είναι καθοριστική στην τελική δομή και λειτουργία της αριστερής κοιλίας (Εικόνα 5).

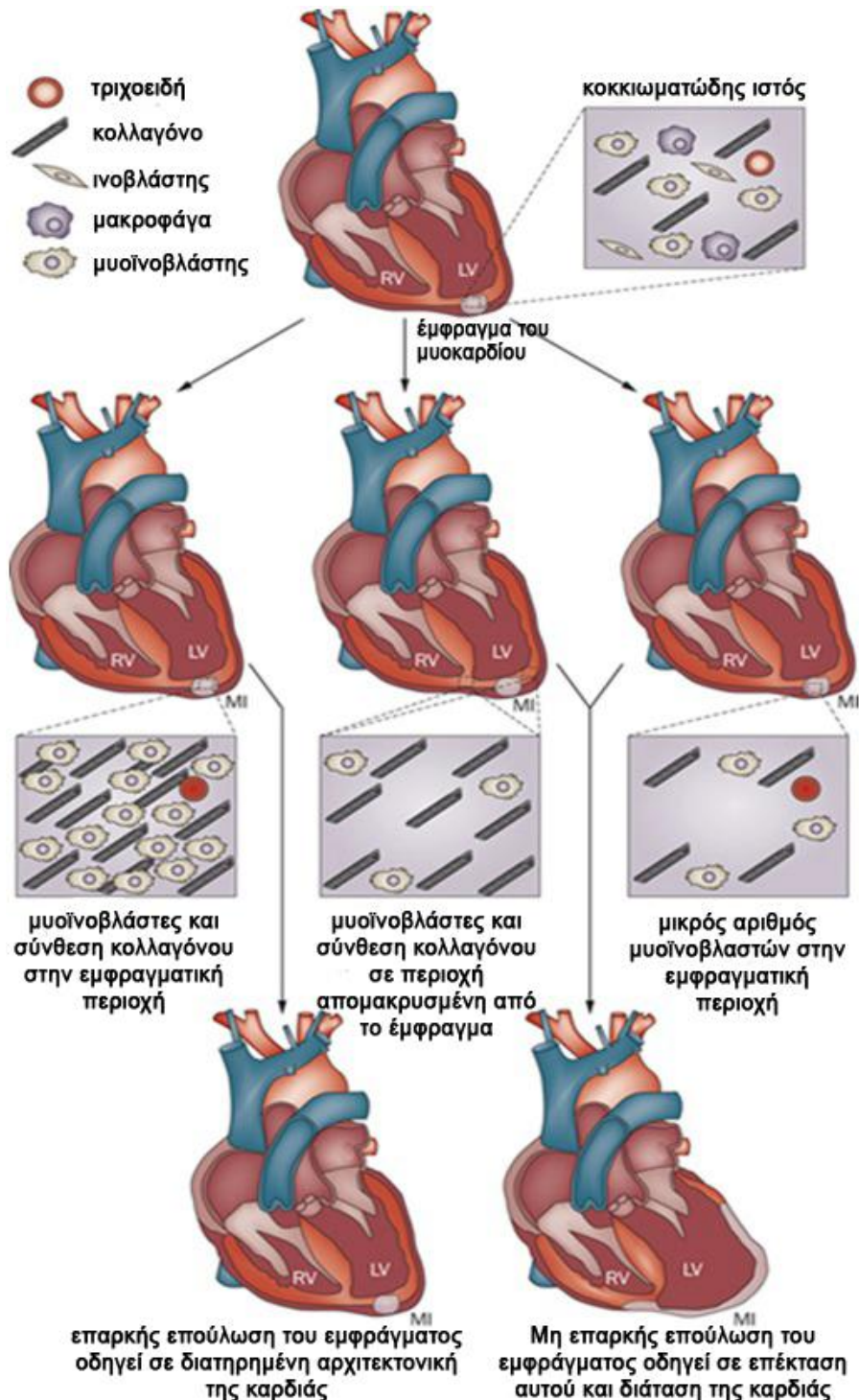
Η σχέση μεταξύ των κυτταρικών και ακυτταρικών συστατικών της εξωκυττάριας μήτρας είναι δυναμική και οι αλλαγές στην εμφραγματική, ισχαιμική και υγιή ζώνη είναι συνεχείς και διαφέρουν με την πάροδο του χρόνου. Κατά συνέπεια, η επιλογή της χρονικής στιγμής της θεραπευτικής παρέμβασης είναι καθοριστική.



Εικόνα 6. Μετεμφραγματικά το δίκτυο ECM καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ της παραγωγής και καταστροφής της ECM. Αν κυριαρχεί η συσσώρευση ECM τότε η ίνωση στην αριστερή κοιλία δημιουργεί το υπόστρωμα για την καρδιακή ανεπάρκεια και την αρρυθμιογένεση. Αν υπερτερεί η καταστροφή της ECM τότε η λέπτυνση του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία ανευρύσματος και στη ρήξη αυτού. (Τροποποιημένη από παραπομπή [37] κατόπιν αδειάς)

Οι μηχανικές ιδιότητες του υγιούς μυοκαρδιακού ιστού κατά τη συστολή έχουν άμεση σχέση με τις ιδιότητες του δικτύου κολλαγόνου στην εμφραγματική περιοχή. Πιο συγκεκριμένα, οι μηχανικές ιδιότητες του επουλωμένου μυοκαρδιακού ιστού, δηλαδή η περιεκτικότητα του σε κολλαγόνο, μειώνει την διατασιμότητα της εμφραγματικής ζώνης και συμβάλλει στην δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή φαίνεται από την αυξημένη τελοδιαστολική πίεση, τη μειωμένη συσταλτικότητα (μειωμένο κλάσμα εξώθησης και μειωμένος όγκος παλμού), και τη διάτασή της (αυξημένος τελοσυστολικός και τελοδιαστολικός όγκος) [38]. Ο βαθμός της διάτασης της αριστερής κοιλίας μετά το έμφραγμα σχετίζεται άμεσα με το μέγεθος της αρχικής βλάβης στο μυοκάρδιο. Ακόμη και όταν η εμφραγματική περιοχή επουλωθεί και η εξάπλωσή της σταματήσει, η διεργασία της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας συνεχίζεται. Αυτό

υποδεικνύει το σημαντικό ρόλο των προδευτικών αλλαγών που γίνονται στη μη εμφραγματική ζώνη στη συνολική διεργασία της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας [33]. (Εικόνα 6)



Εικόνα 7. Απεικόνιση της εμφραγματικής ζώνης της αριστερής κοιλίας και του ρόλου των μυοϊνοβλαστών. Στην τελευταία εικόνα επισημαίνεται η συμβολή τόσο της εμφραγματικής όσο και της μη- εμφραγματικής περιοχής στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. (Τροποποιημένη από το άρθρο «Myocardial remodeling after infarction: the role of myofibroblasts. van den Borne S.W. et al, 2010, Nature Reviews Cardiology» κατόπιν αδείας)

1.4. ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

ΜΕΤΕΜΦΡΑΓΜΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ

1.4.1. ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

1.4.1.1. ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ

ΙΟΝΤΙΚΕΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΡΕΥΜΑ ΒΛΑΒΗΣ

Στο επίπεδο του μυοκαρδιακού κυττάρου, η ισχαιμία μεταβάλλει καταρχήν την εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια συγκέντρωση των κατιόντων. Πιο συγκεκριμένα, η αναστολή της λειτουργίας της αντλίας Na^+/K^+ μειώνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση καλίου, και αυξάνει αντίστοιχα την εξωκυττάρια συγκέντρωσή του. Επίσης, η συσσώρευση του γαλακτικού οξέος και η επακόλουθη οξέωση προκαλούν αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης νατρίου, μέσω της αντλίας Na^+/H^+ . Αυτό έχει ως τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου, μέσω του μεταφορέα $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, το οποίο προκαλεί πρώιμες και καθυστερημένες μετεκπολώσεις του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτή η παθολογική συγκέντρωση ιόντων Ca^{++} προκαλεί αύξηση του δυναμικού ηρεμίας στα μυοκαρδιακά κύτταρα της ισχαιμικής περιοχής, με αποτέλεσμα τη δημιουργία διαφοράς δυναμικού μεταξύ ισχαιμικής και υγιούς περιοχής. Ως επακόλουθο, δημιουργείται κατά τη διαστολή το ρεύμα βλάβης, δηλαδή ηλεκτρική ροή με κατεύθυνση από το ισχαιμικό μυοκάρδιο (υψηλότερο δυναμικό) στο υγιές μυοκάρδιο (χαμηλότερο δυναμικό) [6].

ΔΥΝΑΜΙΚΟ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Το δυναμικό ενέργειας κατά την ισχαιμία μειώνεται και σε διάρκεια και σε εύρος. (Γράφημα 2B). Υπάρχουν περιπτώσεις, όπου η διάρκεια αυξάνεται σε μία πολύ πρώιμη

φάση της ισχαιμίας, αλλά καταλήγει αμέσως μετά να μειώνεται απότομα. Ο πιθανότερος παθοφυσιολογικός μηχανισμός για τη μείωση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας είναι η διάνοιξη των διαύλων καλίου (K_{ATP}) που προκαλούν αύξηση του εξώστροφου ρεύματος K^+ [39].

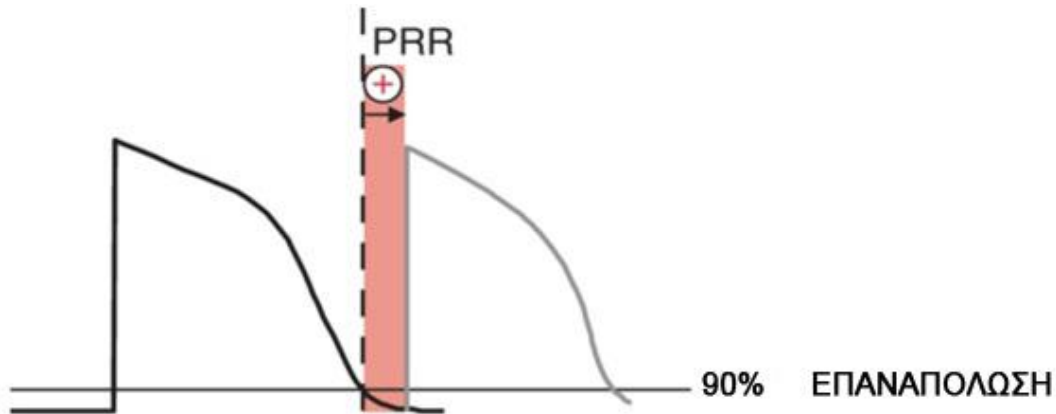
Παρατηρείται μείωση της ταχύτητας αγωγής και της ταχύτητας εκπόλωσης, που στο δυναμικό ενέργειας εκφράζεται με τη μείωση της κλίσης του δυναμικού στη φάση 0 [40]. Στο ισχαιμικό μυοκάρδιο παρατηρούνται αλλαγές και στην ανερέθιστη περίοδο. Όπως αναφερθηκε προηγουμένα, στο φυσιολογικό μυοκάρδιο, η ανερέθιστη περίοδος δεν ξεπερνά τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας. Στα πρώτα λεπτά της ισχαιμίας η ανερέθιστη περίοδος μειώνεται, αλλά στη συνέχεια αυξάνεται και επεκτείνεται μετά το τέλος του δυναμικού ενέργειας, φαινόμενο γνωστό ως μετα-επαναπολωτική ανερεθιστότητα [Εικόνα 7]. Κατά συνέπεια, ενώ το δυναμικό ενέργειας είναι βραχύτερο στο ισχαιμικό μυοκάρδιο σε σύγκριση με το φυσιολογικό, η ταχύτητα αγωγής παραμένει μειωμένη λόγω του φαινομένου της μετα-επαναπολωτικής ανερεθιστότητας [41]. Η μείωση της ταχύτητας εκπόλωσης και η παράταση της ανερέθιστης περιόδου οφείλονται στη απενεργοποίηση μέρους των ιοντικών διαύλων νατρίου [42]. Στην περιφέρεια της ισχαιμικής περιοχής παρατηρείται μείωση τόσο της ανερέθιστης περιόδου, όσο και της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας [41]. Οι μεταβολές αυτές και η ετερογένεια της αγωγιμότητας μεταξύ ισχαιμικού και υγιούς μυοκαρδίου δημιουργούν κατάλληλο υπόστρωμα για την εμφάνιση κυκλώματος επανεισόδου και τη γένεση κοιλιακών αρρυθμιών.

Μετά την πάροδο αρκετών λεπτών από την έναρξη της ισχαιμίας (περίπου 30min) μέρος του ισχαιμικού μυοκαρδίου νεκρώνεται. Σε αυτή την περιοχή του εγκατεστημένου εμφράγματος, το μυοκάρδιο δεν ανταποκρίνεται σε κανένα ερέθισμα και δεν παράγεται κανένα δυναμικό [41].

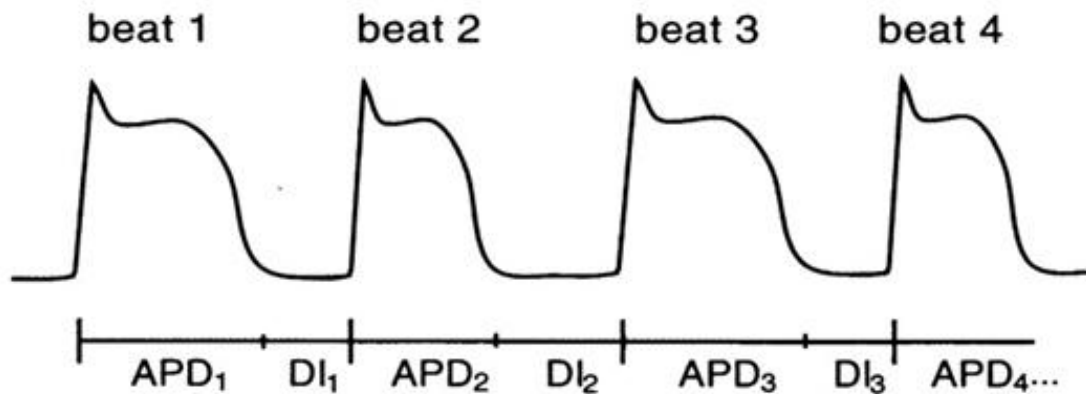
Στο ισχαιμικό μυοκάρδιο παρατηρείται διακύμανση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας σε διάφορες περιοχές, η οποία αποκαλείται διασπορά της επαναπόλωσης στο χώρο.

Έχει παρατηρηθεί ότι, κατά τη φάση της ισχαιμίας, υπάρχουν εναλλαγές (alternans) στο εύρος και τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας σε σχέση με το χρόνο για την ίδια

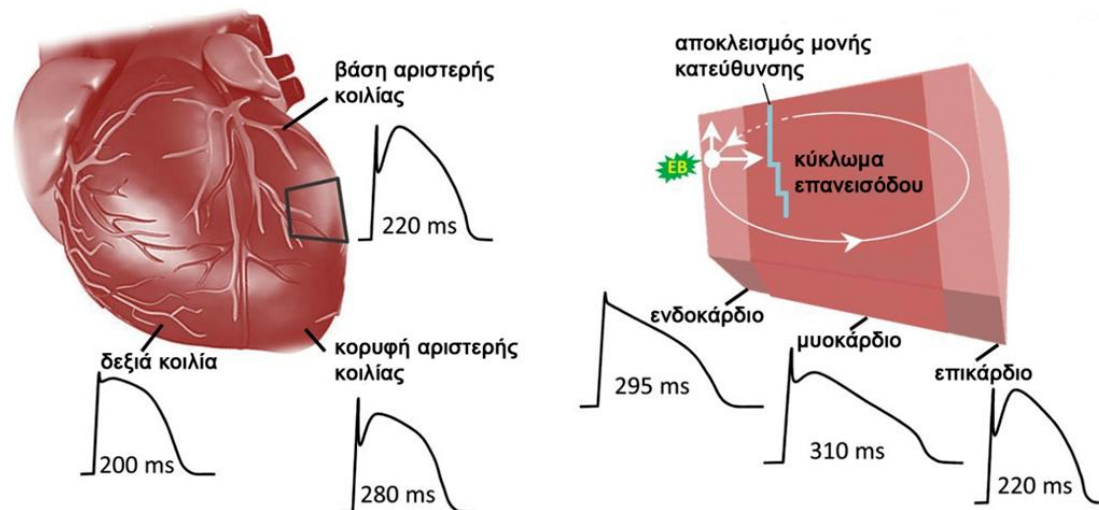
μυοκαρδιακή περιοχή [43]. Πρόκειται για διαφορετική μορφολογία του δυναμικού ενέργειας ενός κυττάρου, που επαναλαμβάνεται με συγκεκριμένη περιοδικότητα (2:1,3:1,4:1). Η διασπορά της επαναπόλωσης στο χώρο και η εναλλαγές του δυναμικού στο χρόνο αποτελούν υπόστρωμα για τη μετεμφραγματική αρρυθμιογένεση ([44],[45]). (Εικόνα 9), (Γράφημα 1).



Εικόνα 8. Με κόκκινο χρώμα φαίνεται το χρονικό διάστημα της μετά-επαναπολωτικής ανερεθιστότητας (Post-repolarization refractoriness, PRR), δηλαδή η επέκταση της ανερέθιστης περιόδου μετά το τέλος του δυναμικού ενέργειας. (Από το άρθρο “Drug-induced post-repolarization refractoriness as an antiarrhythmic principle and its underlying mechanism. Franz MR et al. 2014”. Κατόπιν αδείας.)



Γράφημα 1. Εναλλαγές της διάρκειας του μονοφασικού δυναμικού στο χρόνο (alternans). Στην παραπάνω εικόνα φαίνεται η εναλλαγή δυναμικών μεγάλης διάρκειας με δυναμικά μικρής διάρκειας. (Από το άρθρο “Repolarization alternans: implications for the mechanism and prevention of sudden cardiac death. Walker ML et al. 2003”. Κατόπιν αδείας.)



Εικόνα 9. (αριστερά) Μεταβολή του δυναμικού ενέργειας στα διάφορα σημεία του μυοκαρδίου (διασπορά στο χώρο). (δεξιά) Διασπορά του δυναμικού ενέργειας στο τοίχωμα του μυοκαρδίου (ενδοκάρδιο- μυοκάρδιο- επικάρδιο).

(Από το άρθρο "The arrhythmogenic consequences of increasing late I_{Na} in the cardiomyocyte. Shryock JC et al 2013". Κατόπιν αδείας.)

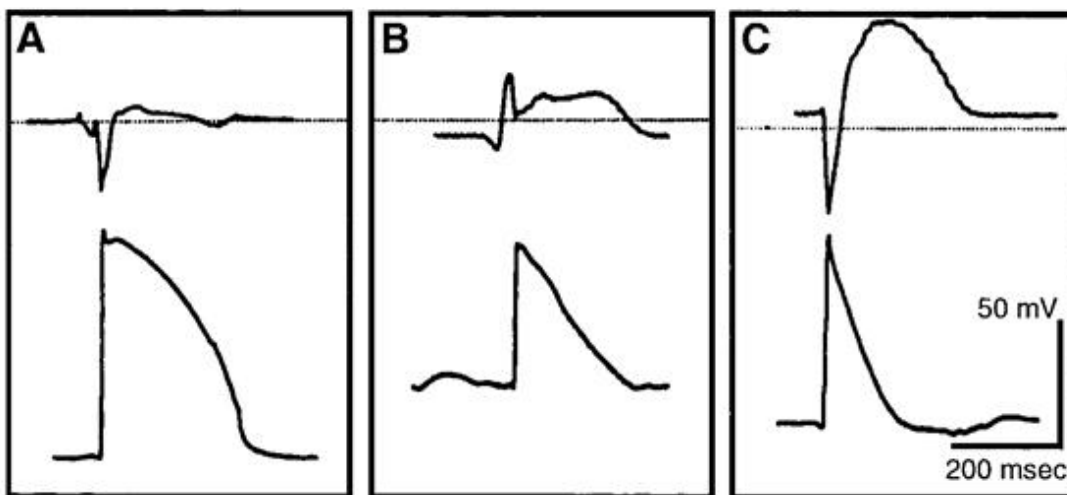
ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ

Στο ηλεκτρογράμμα, που καταγράφεται από ηλεκτρόδιο επαπτόμενο απευθείας στο επικάρδιο της ισχαιμικής ζώνης, η δημιουργία ρεύματος βλάβης κατά τη διαστολή τα πρώτα λεπτά της ισχαιμίας εμφανίζεται ως πτώση του διαστήματος TQ (δηλ. πτώση της ισοηλεκτρικής γραμμής). Η μεταβολή αυτή στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας φαίνεται ως ανάσπαση του διαστήματος ST [46]. (Γράφημα 2A, 2B). Μετά από κάποιο χρονικό διάστημα ισχαιμίας, όταν ο χρόνος ενεργοποίησης των κοιλιών αυξάνεται σημαντικά, η ανάσπαση του ST ακολουθείται από ανεστραμμένο κύμα T. Έπειτα από περίπου 15 λεπτά ισχαιμίας, η ενδοκοιλιακή αγωγή αποκαθίσταται σταδιακά σε ένα βαθμό και στο ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι συχνή η εμφάνιση εναλλαγών των κυμάτων T (T-wave alternans) ([47],[48]).

1.4.1.2. ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ

Όταν η επαναιμάτωση πραγματοποιείται σε λιγότερο από 30 λεπτά, τα κύτταρα υπερπολώνονται γρήγορα, η εξωκυττάρια συγκέντρωση ιόντων καλίου μειώνεται [6] και το δυναμικό ενέργειας βραχύνεται παροδικά (Γράφημα 2C). Καθώς η

αποκατάσταση της αιματικής ροής γίνεται σταδιακά στο μυοκάρδιο, υπάρχει ετερογένεια στα διάφορα σημεία του, ως προς τη βιωσιμότητα των μυοκαρδιοκυττάρων και ως προς την αγωγή του ηλεκτρικού ερεθίσματος. Έτσι, λοιπόν, είναι πιθανό να υπάρχει σημαντική ετερογένεια στη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας και στην ανερέθιστη περίοδο [49]. Επίσης, η επαναλειτουργία της αντλίας ιόντων Na^+/H^+ προκαλεί μαζική είσοδο ιόντων νατρίου στο κυτταρόπλασμα, προκειμένου να αντirroπιστεί η μεταβολική οξέωση [50], γεγονός που δημιουργεί αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου, μέσω της ανάστροφης λειτουργίας του μεταφορέα $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ [6]. Σε παρασκευάσματα προσομοίωσης ισχαιμίας που ανακτούν την αιμάτωσή τους, το δυναμικό ενέργειας συχνά συνοδεύεται από καθυστερημένες μετεκπολώσεις και, αργότερα, όταν το δυναμικό επιμηκύνεται συνοδεύεται και από πρώιμες μετεκπολώσεις ([51],[52]).



Γράφημα 2. Ηλεκτροκαρδιογραφήματα και καταγραφές μονοφασικού δυναμικού σε καρδιά χοίρου A) στην αρχή της ισχαιμίας B) στα 12 λεπτά ισχαιμίας και C) κατά την επαναιμάτωση. Το σημείο μηδενικού δυναμικού στο ηλεκτροκαρδιογράφημα φαίνεται με στικτή γραμμή. Στην εικόνα B φαίνεται η πτώση της ισοηλεκτρικής γραμμής κατά την ισχαιμία που μεταφράζεται με ανάσπαση του ST. Στην εικόνα C φαίνεται η μείωση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας (κάτω εικόνα) και η ανύψωση του διαστήματος TQ στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (πάνω εικόνα) (από την παραπομπή [41].)

1.4.1.3. ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ - ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η χρόνια φάση του εμφράγματος χαρακτηρίζεται από το υπερτροφικό, αναδιαμορφωμένο μυοκάρδιο, που έχει μειωμένη συσταλτικότητα. Σε πειραματικά πρότυπα καρδιακής ανεπάρκειας και υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, η διάρκεια

του δυναμικού ενέργειας αυξάνεται. Η επιμήκυνση του δυναμικού ενέργειας, συχνά, οδηγεί στην εμφάνιση πρώιμων μετεκπολώσεων και αρρυθμιών τύπου Torsades de Pointes [53].

1.4.2. ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ: ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ & ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΟΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

1.4.2.1. ΒΑΣΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗΣ

Α) ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΟΣ

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΑΥΤΟΜΑΤΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ: Η λειτουργία του φλεβοκόμβου ως βηματοδότη μπορεί να διαταραχθεί, με συνέπεια την ασυνήθιστα χαμηλή ή εξαιρετικά υψηλή συχνότητα εκπόλωσης. Κατά την ισχαιμία, συχνά, η έναρξη αρρυθμιών ακολουθεί την αλλαγή στη συχνότητα. Η αλλαγή στη συχνότητα οφείλεται κυρίως σε νευρογενή (Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα) και ορμονική διέγερση ή και σε άμεση επίδραση στα ιοντικά ρεύματα [41].

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΑΥΤΟΜΑΤΙΣΜΟΣ ΣΕ ΕΚΤΟΠΑ ΚΕΝΤΡΑ: Η αυτόματη εκπόλωση σε έκτοπα κέντρα οφείλεται κυρίως στην ενεργοποίηση του μη εκλεκτικού ρεύματος κατιόντων, I_f current, (ενεργοποιούμενο με την υπερπόλωση), στην αργή απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου από το σαρκοενδοπλασματικό δίκτυο, στην ενεργοποίηση της αντλίας Na^+/Ca^{++} και στην ενεργοποίηση των ρευμάτων ευαίσθητων στην τοιχωματική τάση. Ο παθολογικός αυτοματισμός που προκαλείται από την εκπόλωση υπάρχει κυρίως στην ενδιάμεση ζώνη μεταξύ του υγιούς και του εμφραγματικού μυοκαρδίου. Ο αυτοματισμός στον κολποκοιλιακό κόμβο, στις ίνες Purkinje, στα κολπικά και κοιλιακά κύτταρα μπορεί να επηρεάσει την έναρξη των αρρυθμιών της φάσης Ia και την έναρξη και διατήρηση των αρρυθμιών της φάσης Ib [41].

ΠΥΡΟΔΟΤΟΥΜΕΝΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ: Διακρίνονται δύο είδη πυροδοτούμενης δραστηριότητας: οι πρώιμες μετεκπολώσεις και οι καθυστερημένες μετεκπολώσεις.

Οι πρώιμες μετεκπολώσεις είναι δευτερογενείς εκπολώσεις που γεννιούνται στη φάση του plateau ή της τελικής επαναπόλωσης [54].

Οι καθυστερημένες μετεκπολώσεις είναι παροδικές εκπολώσεις που πυροδοτούνται από προηγούμενο δυναμικό ενέργειας [55].

B) ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΣΤΗΝ ΑΓΩΓΗ ΤΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΟΣ

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΕΠΑΝΕΙΣΟΔΟΥ: Στην επανείσοδο το ερέθισμα άγεται κατά μήκος μίας μυοκαρδιακής οδού-μονοπατιού, αλλά αντί να εκτονώνεται και να αποσβήνει, όπως ένα φυσιολογικό ερέθισμα, επαναδιεγείρει τα κύτταρα που είχαν προηγουμένως διεγερθεί [56]. Η επανείσοδος μπορεί να είναι διατεταγμένη, όταν το κύκλωμα επανεισόδου είναι σταθερό σε εντόπιση και μέγεθος, ή τυχαία, όταν το κύκλωμα είναι μεταβαλλόμενο σε εντόπιση και μέγεθος. Το υπόστρωμα για τη δημιουργία επανεισόδου μπορεί να είναι ανατομικό ή λειτουργικό.

Πρέπει να πληρούνται 2 προϋποθέσεις για τη δημιουργία κυκλώματος επανεισόδου:

- 1) η ύπαρξη αποκλεισμού μονής κατεύθυνσης και
- 2) ο συνδυασμός χαμηλής ταχύτητας αγωγής και μικρής ανερέθιστης περιόδου στο υπόλοιπο μονοπάτι που άγεται το ερέθισμα.

Στην ισχαιμία οι δύο αυτές προϋποθέσεις εκπληρώνονται, αφού η ταχύτητα αγωγής μειώνεται και παράλληλα υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στην ανερέθιστη περίοδο, κυρίως στην ενδιάμεση περιοχή [57]. Μετά τα 15 λεπτά ισχαιμίας, όπου η διαταραχή στις χασματικές συνάψεις γίνεται εμφανέστερη και τα κύτταρα είναι μη-συζευγμένα, η πιθανότητα εμφάνισης κυκλώματος επανεισόδου και κοιλιακής αρρυθμίας αυξάνεται [58].

1.4.2.2. ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΟΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

ΟΞΕΙΑ ΦΑΣΗ

Κατά την οξεία φάση της ισχαιμίας οι αλλαγές στα ιοντικά ρεύματα (αύξηση εξωκυττάριου K^+ και ενδοκυττάριου Ca^{++}) και η αποφωσφορυλίωση της κοννεξίνης 43,

που οδηγούν στη μειωμένη σύζευξη των κυττάρων, αποτελούν βασικούς παράγοντες για τη δημιουργία κοιλιακών αρρυθμιών [59].

Καταλυτικό ρόλο στην αρρυθμιογένεση κατά την οξεία φάση του εμφράγματος κατέχει το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Η διαταραχή της ισορροπίας συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος έχει επίπτωση στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και στις κοιλιακές αρρυθμίες τόσο με την ύπαρξη ανατομικού υποστρώματος στο μυοκάρδιο όσο και με τον σχηματισμό λειτουργικού υποστρώματος [60].

Κατά την ισχαιμία αυξάνεται η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και μειώνεται η δράση του παρασυμπαθητικού. Κατά τη διάρκεια της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, η κεντρική διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος φαίνεται να επηρεάζει τη διάρκεια της επαναπόλωσης [61]. Επίσης, η τοπική έκλυση κατεχολαμινών μεταβάλλει τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου, δημιουργώντας λειτουργικό υπόστρωμα για αρρυθμιογένεση [62].

Η κεντρική αναστολή της δράσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (με κλονιδίνη) μειώνει τη διάρκεια και τα επεισόδια κοιλιακών αρρυθμιών στη φάση II της μετεμφραγματικής αρρυθμιογένεσης [63]. Σε πολλές πειραματικές μελέτες, επισημαίνεται η αναδιαμόρφωση των αυτόνομων νευρικών απολήξεων, που συμβαίνει στο κοιλιακό μυοκάρδιο μετεμφραγματικά, η οποία αφορά στην ισχαιμική (συμπαθητική υπερευαισθησία) και στην υγιή περιοχή, και οδηγεί σε ανομοιογενή ηλεκτροφυσιολογική ανταπόκριση του μυοκαρδίου στα πρώτα στάδια της οξείας ισχαιμίας [15]. Σύμφωνα με τους *Yoshioka και συν.* η ετερογενής συμπαθητική νεύρωση τοπικά στο μυοκάρδιο αυξάνει τη διασπορά επαναπόλωσης, και μάλιστα η επιδείνωση της διασποράς είναι ανάλογη με το βαθμό της απονεύρωσης στην ισχαιμική περιοχή [64].

Αντίθετα από τη δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα φαίνεται να μειώνει την αρρυθμιογένεση [65],[15]. Η αντιμαρμαρυγική δράση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος περιγράφεται σε πολλές πειραματικές μελέτες και οφείλεται είτε σε απευθείας δράση στους μουσκαρινικούς υποδοχείς και στη μείωση της καρδιακής συχνότητας, είτε στην απελευθέρωση νιτρικού οξειδίου, που δρα ως διαμεσολαβητής [65].

ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ

Στη χρόνια φάση του εμφράγματος ο βασικός παράγοντας αρρυθμογένεσης είναι η αναδιαμόρφωση στην αρχιτεκτονική της αριστερής κοιλίας. Η μεταβολή αυτή συνίσταται σε υπερτροφικά κύτταρα με διαταραγμένη σύζευξη μεταξύ τους, μεταβολή της κατεύθυνσης των ινοβλαστών, μείωση των χασματικών συνάψεων. Οι παραπάνω συνθήκες, που οδηγούν σε μείωση της ταχύτητας αγωγής και στην ύπαρξη αποκλεισμού μονής κατεύθυνσης, δημιουργούν το υπόστρωμα για τη δημιουργία κυκλωμάτων επανεισόδου [59].

1.4.3. ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ: ΕΙΔΟΣ Κ ΕΞΕΛΙΞΗ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ

ΟΞΕΙΑ ΦΑΣΗ

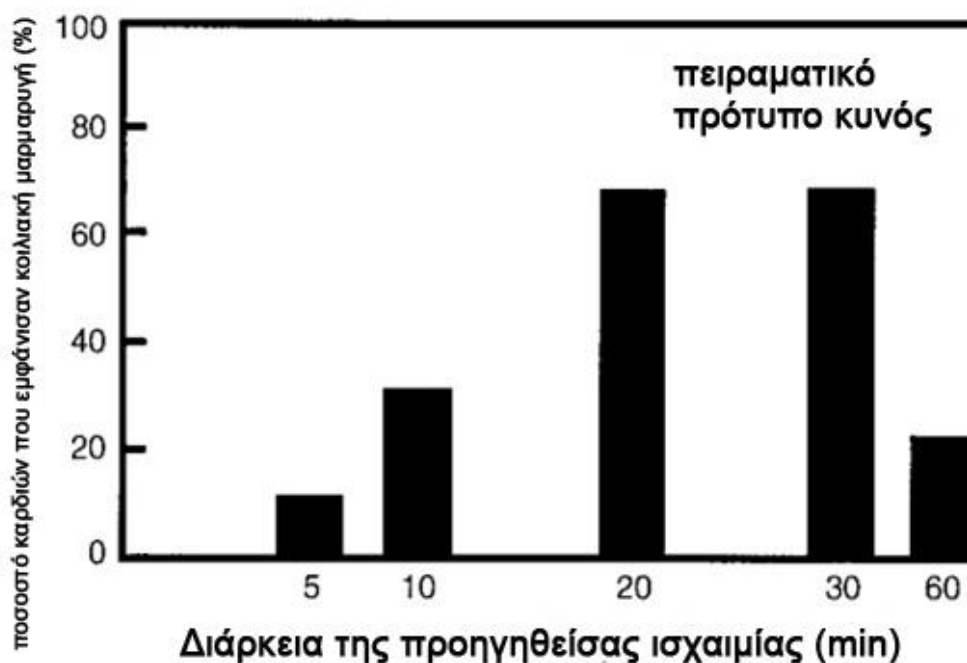
Οι αρρυθμίες στο οξύ στάδιο του εμφράγματος ταξινομούνται ανάλογα με το χρόνο εμφάνισής τους και χαρακτηρίζονται ως αρρυθμίες φάσης I, που συμβαίνουν τα πρώτα 30 λεπτά της ισχαιμίας, και αρρυθμίες φάσης II, που συμβαίνουν μέχρι και 72 ώρες μετά την έναρξη της ισχαιμίας. Οι αρρυθμίες της φάσης I χωρίζονται στη φάση Ia (2-10 λεπτά) και φάση Ib (10-30 λεπτά) [56]. Τα περισσότερα επεισόδια κοιλιακών αρρυθμιών συμβαίνουν στη φάση I, και το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών στη φάση Ia.

Στη φάση Ia παρατηρείται κυρίως κοιλιακή ταχυκαρδία (μονόμορφη ή πολύμορφη), η οποία σπάνια εξελίσσεται σε κοιλιακή μαρμαρυγή. Το ερέθισμα που τις πυροδοτεί εντοπίζεται, τις περισσότερες φορές στην περιφέρεια της ισχαιμικής ζώνης και ο μηχανισμός είναι στο 75% αυτών η επανεισόδος μέσω λειτουργικών κυκλωμάτων επανεισόδου.

Στη φάση Ib, ενώ παρατηρούνται λιγότερα επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας, εξελίσσονται πολύ συχνά σε κοιλιακή μαρμαρυγή, γεγονός που καθιστά τις αρρυθμίες της φάσης αυτής πιο επικίνδυνες για τη ζωή [41].

ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ

Ο αριθμός των επεισοδίων κοιλιακών αρρυθμιών κατά την επαναιμάτωση εξαρτάται από τη διάρκεια της ισχαιμίας που προηγήθηκε. Η συχνότητα αυξάνεται αναλογικά μέχρι τα 30 πρώτα λεπτά και μετά μειώνεται (Γράφημα 3). Όταν η επαναιμάτωση επιτυγχάνεται μέχρι τα πρώτα 10 λεπτά ισχαιμίας, οι αρρυθμίες που τη χαρακτηρίζουν είναι η κοιλιακή ταχυκαρδία, η οποία μπορεί να εκφυλιστεί σε κοιλιακή μαρμαρυγή. Αν η επαναιμάτωση επιτευχθεί στο 20^ο με 30^ο λεπτό της ισχαιμίας, η πιθανότητα εμφάνισης κοιλιακών αρρυθμιών είναι η μέγιστη και διακρίνεται σε δύο φάσεις: στην πρώτη φάση υπάρχει άμεση εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής ενώ στη δεύτερη και καθυστερημένη φάση (μετά από 2-7 λεπτά) εμφανίζονται επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας με πολλές έκτακτες κοιλιακές συστολές [56]. Στην άμεση φάση το εναρκτήριο ερέθισμα εντοπίζεται στη ζώνη επαναιμάτωσης ενώ στην καθυστερημένη φάση υπάρχει παθολογικός αυτοματισμός στις ίνες Purkinje [41].



Γράφημα 3. Το ποσοστό των καρδιών που εκδήλωσαν κοιλιακή μαρμαρυγή κατά την επαναιμάτωση μετά από διαφορετικό χρονικό διάστημα ισχαιμίας (οριζόντιος άξονας). Το ποσοστό αυξάνεται μέχρι τα 30 λεπτά ισχαιμίας και έπειτα μειώνεται. (από την παραπομπή [41].)

ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ-ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Οι αρρυθμίες στο χρόνιο στάδιο ενός εμφράγματος χαρακτηρίζονται ως αρρυθμίες φάσης III [56]. Η χρόνια φάση της αρρυθμογένεσης, εφ' όσων δεν υπάρχει εκ νέου οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, χαρακτηρίζεται κυρίως από μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία. Η εκφύλιση της κοιλιακής ταχυκαρδίας σε κοιλιακή μαρμαρυγή σχετίζεται με την εξέλιξη της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς, η οποία εξαρτάται από το ρυθμό της κοιλιακής ταχυκαρδίας, το σημείο προέλευσης της, και τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας [59].

1.5. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΚΟΙΛΙΑΚΩΝ **ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ** **ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ**

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος και οι κοιλιακές αρρυθμίες που τον προκαλούν συνεχίζουν να καταλαμβάνουν ένα υψηλό ποσοστό των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα, με πιο συχνή εμφάνιση στους άντρες, κυρίως μέσης ή μεγαλύτερης ηλικίας, καθώς σε αυτούς τους πληθυσμούς εντοπίζεται το μεγαλύτερο ποσοστό της ισχαιμικής καρδιακής νόσου [66]. Η θεραπεία των θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών βασίζεται τόσο στην άμεση ανάταξη των αρρυθμιών, κατά την οξεία εμφάνιση των επεισοδίων, όσο και στη θεραπεία της υποκείμενης νόσου, δηλαδή του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

1.5.1. ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΩΙΜΗ ΦΑΣΗ ΤΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ (ΠΡΩΤΕΣ 48 ΩΡΕΣ)

1.5.1.1. ΠΡΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΦΑΣΗ

Η πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και η αντιμετώπιση των θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών μετά από το έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε ασθενείς που βρίσκονται εκτός του χώρου του νοσοκομείου, εξαρτάται αποκλειστικά από την έγκαιρη αναγνώριση και διαχείριση του περιστατικού από το μη ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό. Στην περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου, είναι πολύ σημαντική η άμεση προσέλευση στο πλησιέστερο ιατρικό κέντρο, ενώ στην περίπτωση της καρδιακής ανακοπής, πρέπει να εφαρμοστεί το πρωτόκολλο της βασικής υποστήριξης ζωής, σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης [67].

1.5.1.2. ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΦΑΣΗ

Η άμεση θεραπεία στην περίπτωση της άσφυγμης κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής (ρυθμοί καρδιακής ανακοπής) είναι η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (30 θωρακικές συμπίεσεις:2εμφυσήσεις), ακολουθούμενη από απινίδωση. Στην περίπτωση της κοιλιακής ταχυκαρδίας με ψηλαφητό σφυγμό και αιμοδυναμική αστάθεια, η άμεση ανάταξη γίνεται με συγχρονισμένη ηλεκτρική καρδιομετατροπή και με τη χρήση της αμωδαρόνης (επί αποτυχίας της επαναλαμβανόμενης συγχρονισμένης καρδιοανάταξης) [68].

Άλλη αντιαρρυθμική φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να χορηγηθεί, στην περίπτωση υποτροπιαζόντων επεισοδίων κοιλιακής ταχυκαρδίας, είναι

- Οι αποκλειστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων
- Η λιδοκαΐνη, αναστολέας των ιόντων Na^+ , σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στους β-αναστολείς ή την αμωδαρόνη
- Η προκαΐναμίδη

Οι φαρμακευτικοί παράγοντες, όπως η ρανολαζίνη και η ιβαμπραδίνη, δε συνιστώνται στη συνήθη κλινική πράξη, λόγω των περιορισμένων ερευνητικών δεδομένων για την ασφαλή εφαρμογή τους ([59],[67]).

Η διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών, κυρίως της υπασβεστιαϊμίας, της υπομαγνησισαιμίας και της υποκαλσιαιμίας/υπερκαλσιαιμίας, έχει σημαντικό όφελος σε κάποιους ασθενείς.

Σε περίπτωση επαναλαμβανόμενων και υποτροπιαζόντων επεισοδίων κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής, που πυροδοτούνται από έκτακτες κοιλιακές συστολές, οι οποίες γεννιούνται από σημεία του ισχαιμικού μυοκαρδίου, έχει ένδειξη η διακαθετηριακή κατάλυση με χρήση ραδιοσυχνοτήτων των σημείων αυτών. Παρόλα αυτά, η πολυπλοκότητα και η δυσκολία της επεμβατικής αυτής διαδικασίας, συνετέλεσε στην εφαρμογή της μόνο σε εξειδικευμένα ιατρικά κέντρα ([69],[67]).

Η επιτυχής θεραπεία επαναιμάτωσης αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την αντιμετώπιση των δυνητικά θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών στη οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου και πρέπει να επιχειρείται άμεσα.

1.5.2. ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ ΤΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ- ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Τα υψηλά ποσοστά κοιλιακών αρρυθμιών και η αυξημένη θνητότητα στη χρόνια φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου μπορεί να οφείλεται είτε στο ήδη υπάρχον παθολογικό υπόστρωμα του αναδιαμορφωθέντος μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας είτε σε νέο επεισόδιο ισχαιμίας, που προκαλείται από επαναστένωση της στεφανιαίας αρτηρίας ή από ρήξη αθηρωματικής πλάκας σε άλλη στεφανιαία αρτηρία. Η θεραπεία σε αυτή τη φάση του εμφράγματος εστιάζεται:

- A) στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας
- B) στην πρόληψη εμφάνισης νέου οξέος στεφανιαίου επεισοδίου και
- Γ) στην αντιαρρυθμική αγωγή (φαρμακευτική ή επεμβατική μέθοδος).

1.5.2.1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η φαρμακευτική αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ή ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II), β-αναστολείς και αναστολείς της αλδοστερόνης, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, βελτιώνει την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και μειώνει το ποσοστό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου [70]. Επίσης η θεραπεία επαναιμάτωσης και η δευτερογενής πρόληψη για τη στεφανιαία νόσο, που περιλαμβάνει τη χορήγηση στατινών και αντιαιμοπεταλιακή/ αντιπηκτική αγωγή, αυξάνουν την επιβίωση και μειώνουν τις επικίνδυνες για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες στους ασθενείς υψηλού κινδύνου [71],[72].

1.5.2.2. ΕΜΦΥΤΕΥΣΙΜΟΣ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΕΑΣ ΑΠΙΝΙΔΩΤΗΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Ο εμφυτεύσιμος καρδιομεταροπέας-απινιδωτής είναι αποτελεσματικός στην ανάταξη των επεισοδίων κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής και αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιαρρυθμικής αντιμετώπισης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Οι ενδείξεις για την τοποθέτησή του στην παραπάνω κατηγορία ασθενών προκύπτουν έπειτα από διαστρωμάτωση του κινδύνου. Η διαστρωμάτωση του κινδύνου για την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών επιτελείται: α) με την εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης και το στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA, β) με τις κοιλιακές αρρυθμίες που εισάγονται κατά την προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση και γ) από την ύπαρξη αυτόματων κοιλιακών αρρυθμιών σε παρατεταμένη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή.

Τα τελευταία χρόνια μελετώνται αναίμακτες δοκιμασίες για τον καθορισμό της διαστρωμάτωσης κινδύνου, όπως δείκτες διαταραχής της επαναπόλωσης (T-wave alternans, διασπορά επαναπόλωσης κλπ), δείκτες δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (όπως μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας) και η χρήση του συμψηφισμένου ηλεκτροκαρδιογραφήματος (για ανίχνευση των όψιμων δυναμικών) ([59],[67]).

Η εμφύτευση του καρδιομεταροπέα-απινιδωτή έχει ένδειξη σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου II-III κατά NYHA) και κλάσμα εξώθησης < 35%, έπειτα από χορήγηση της ενδεδειγμένης φαρμακευτικής αγωγής για τουλάχιστον 3 μήνες, και με προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον ένα έτος [67]. Στην κλινική απόφαση για εμφύτευση καρδιομεταροπέα-απινιδωτή σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν η προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση και η εμφάνιση αρρυθμιών σε παρατεταμένη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή. Παρά το μεγάλο όφελος του εμφυτεύσιμου καρδιομεταροπέα-απινιδωτή στη μείωση των περιστατικών αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, η χρήση τους ενέχει κάποιους κινδύνους, όπως η χορήγηση απρόσφορων απινιδώσεων, το συνεχώς αυξανόμενο ποσοστό των λοιμώξεων (στο σημείο εμφύτευσης, ενδοκαρδίτιδα κλπ) [73] και επιπλοκές σχετιζόμενες με τα καλώδια του απινιδωτή ([74],[75]).

Όσον αφορά στη φαρμακευτική αντιαρρυθμική αγωγή, με εξαίρεση τους αποκλειστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων, τα υπόλοιπα αντιαρρυθμικά σκευάσματα δεν έχουν αποδειχτεί να έχουν όφελος στην επιβίωση των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, εξαιτίας της περιορισμένης αποτελεσματικότητας, των παρενεργειών και της προαρρυθμικής τους δράσης [59]. Η αμιωδαρόνη, αν και φαίνεται να αποτρέπει την εμφάνιση αρρυθμιών σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, δε μειώνει τη συνολική θνητότητα σε αυτή την κατηγορία ασθενών, πιθανώς λόγω των εξωκαρδιακών παρενεργειών (δερματολογικές, θυρεοειδικές, πνευμονικές και ηπατικές διαταραχές), που προκαλούνται από τη χρόνια χορήγησή της [75].

1.5.3. ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ

Αν και οι προαναφερθείσες θεραπείες έχουν συμβάλει σημαντικά στη μείωση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι περιορισμοί στη χρήση τους συνεχίζουν να απασχολούν την επιστημονική κοινότητα. Νεότερα αντιαρρυθμικά φάρμακα δοκιμάζονται σε κλινικές και πειραματικές μελέτες, με ελπιδοφόρα αποτελέσματα [76]. Επειδή η προοδευτική καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί σημαντικό παράγοντα ηλεκτρικής αστάθειας του μυοκαρδίου, προκειμένου να αποτραπούν οι θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες, το επιστημονικό ενδιαφέρον έχει προσανατολιστεί στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. **Η θεραπεία αναγέννησης του μυοκαρδίου και η τοπική χορήγηση φαρμακευτικών παραγόντων και βιομορίων, ώστε να περιοριστούν οι συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, μελετώνται προς αυτή την κατεύθυνση.**

1.6. ΒΙΟΪΛΙΚΑ

1.6.1. ΟΡΙΣΜΟΣ, ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Ο όρος «βιοϋλικά» αναφέρεται σε υλικά φυσικής ή συνθετικής προέλευσης που έρχονται σε επαφή με ιστό, αίμα ή βιολογικά υγρά και χρησιμοποιούνται σε προσθετικές, διαγνωστικές, θεραπευτικές ή αποθηκευτικές εφαρμογές, χωρίς να επηρεάζουν αρνητικά τον ζωντανό οργανισμό [77]. Απαραίτητη ιδιότητα του βιοϋλικού είναι η βιοσυμβατότητα, δηλαδή η ικανότητα να προκαλεί την κατάλληλη απόκριση με το περιβάλλον του ξενιστή σε μια συγκεκριμένη εφαρμογή. (*D. Williams, 1987*)

Το βιοϋλικό απαιτείται να έχει κάποια γενικά χαρακτηριστικά [77]:

- ✓ Να είναι βιοσυμβατό
- ✓ Να είναι βιοαποδομήσιμο
- ✓ Να μην είναι θρομβογενές
- ✓ Να είναι αποστειρωμένο
- ✓ Να είναι αδρανές, ή να επιδρά ανάλογα με τις απαιτήσεις τις εφαρμογής του
- ✓ Να είναι επεξεργάσιμο
- ✓ Να είναι χημικά και μηχανικά σταθερό
- ✓ Να μην προκαλεί ογκογένεση ή τερατογένεση
- ✓ Να έχει το κατάλληλο σχήμα και μέγεθος για την εφαρμογή που προορίζεται

Οι εφαρμογές των βιοϋλικών στην ιατρική κλινική πράξη είναι πολυάριθμες και αφορούν όλο το φάσμα των ιατρικών ειδικοτήτων (π.χ. προσθετική ισχίου, φακοί επαφής, οδοντικά εμφυτεύματα, προσθετικές βαλβίδες στην καρδιά κλπ). Τα τελευταία χρόνια, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στη χρήση των βιοϋλικών για ένα καινοτόμο επιστημονικό πεδίο, αυτό της μηχανικής των ιστών.

Η μηχανική των ιστών είναι ένα καινοτόμο επιστημονικό πεδίο που στοχεύει στην κατασκευή βιολογικών υποκατάστατων, που προσομοιάζουν ιστούς και όργανα του ανθρωπίνου σώματος, αποσκοπώντας στην αντικατάσταση παθολογικών ιστών [78].

Οι πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται είναι ζωντανά κύτταρα, βιοϋλικά, που χρησιμεύουν ως πλαίσιο στήριξης των κυττάρων (βιολογικό ικρίωμα), καθώς και ποικίλα βιολογικά μόρια (π.χ. πεπτίδια, φαρμακευτικές ουσίες). Η σύνθεση των ιστών γίνεται *in vitro*, με τελικό στόχο τη μεταμόσχευση *in vivo*. Ο όρος αναγεννητική ιατρική είναι ένας άλλος όρος, για την περιγραφή αυτού του επιστημονικού πεδίου έρευνας, αν και ο όρος αυτός θεωρείται ότι υπονοεί τη χρήση αποκλειστικά και μόνο βλαστικών κυττάρων, ως κυτταρική πηγή.

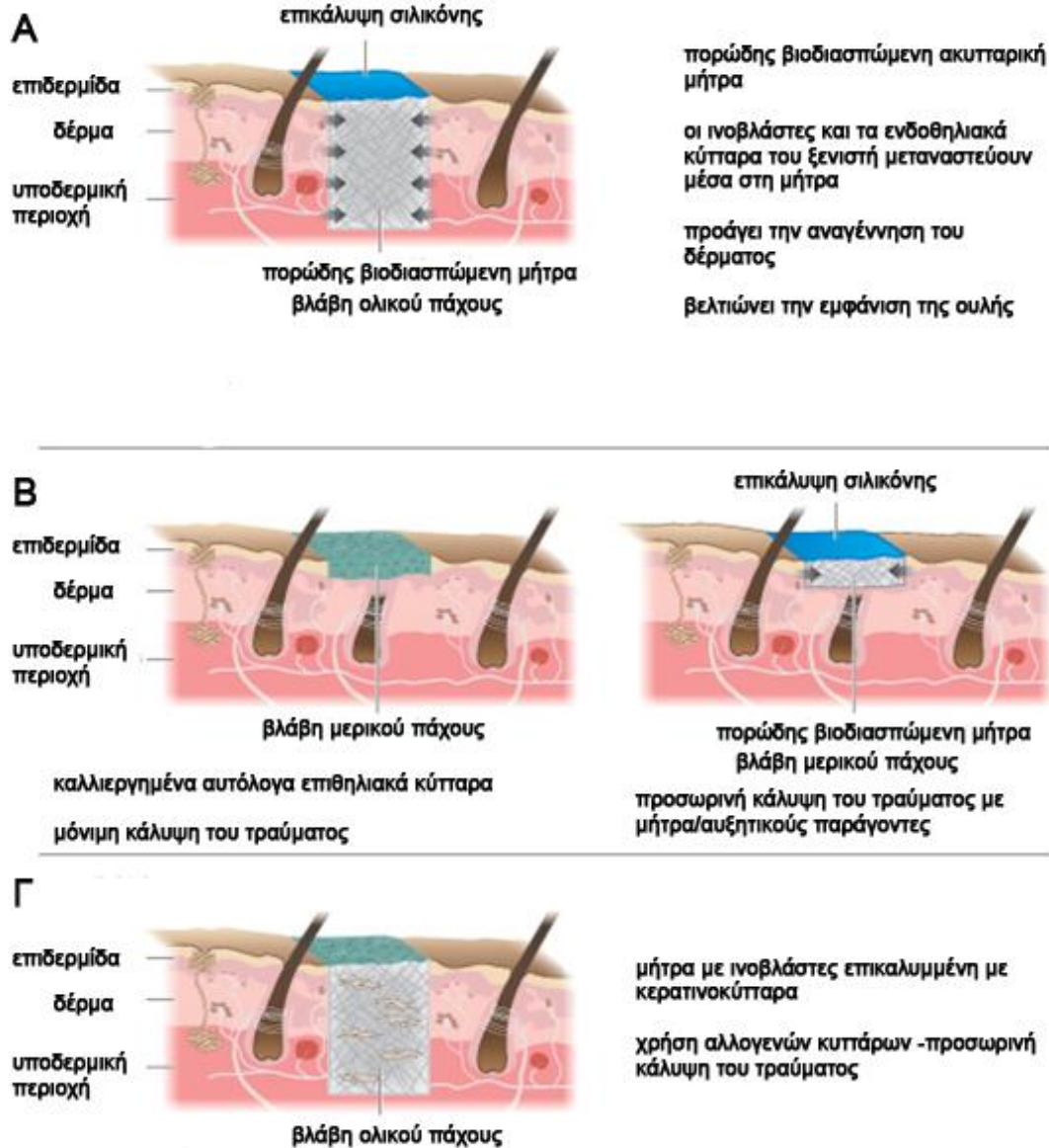
Οι πρώτες ερευνητικές προσπάθειες πραγματοποιήθηκαν τη δεκαετία του 1980 από τον Langer και έπειτα τον Vacanti, που ήταν ο δημιουργός του γνωστού “Vacanti mouse” (Εικόνα 10) [79]. Τα πρώτα πεδία έρευνας αφορούσαν την κατασκευή δέρματος και χόνδρου και στη συνέχεια εξελίχθηκαν σε θεραπεία αποκατάστασης τραυματισμένων ιστών (π.χ. έγκαυμα, ουλές). Ο συνδυασμός κυττάρων και εξωκυττάριας ουσίας ήταν σχετικά απλό να εφαρμοστεί στο δέρμα και τον χόνδρο, αφού αυτοί οι ιστοί δεν απαιτούν εκτεταμένη αγγείωση [78]. Στην Εικόνα 11 φαίνονται συνοπτικά οι σύγχρονες εφαρμογές της μηχανικής των ιστών στην αποκατάσταση της βλάβης του δέρματος.



Εικόνα 10.

Το δημοφιλές “Vacanti mouse”, που παρουσιάζει ένα ανθρώπινο αντί κατασκευασμένο στη ράχη ενός μύος εργαστηρίου. (από την ιστοσελίδα: https://en.wikipedia.org/wiki/Vacanti_mouse)

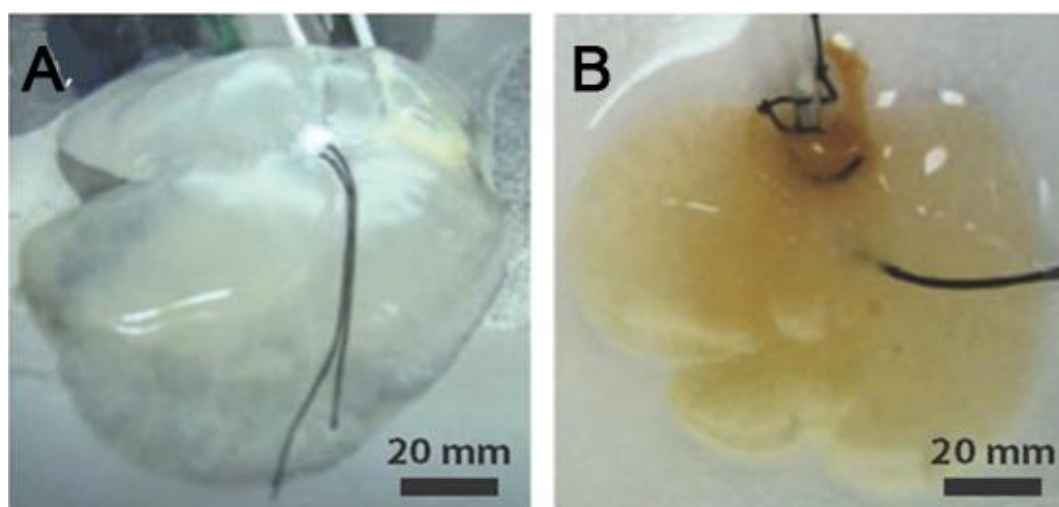
Το 2006 οι *Atala* και *συν.* ανακοίνωσαν επιτυχή μεταμόσχευση ουροδόχου κύστεως κατασκευασμένης *in vitro* σε ασθενή που, μετά από 7 χρόνια παρακολούθησης, παρουσίαζε σταθερή κλινική βελτίωση [80]. Μετά από αυτές τις ελπιδοφόρες εφαρμογές, οι ερευνητικές κατευθύνσεις επεκτάθηκαν προς την προσπάθεια κατασκευής πιο πολύπλοκων ιστών και οργάνων, όπως το ήπαρ (Εικόνα 12), τα οστά, ο νεφρός, και η καρδιά ([78],[79]).



Εικόνα 11. Σύγχρονες εφαρμογές της μηχανικής των ιστών στη αποκατάσταση της βλάβης του δέρματος. Α) τοποθέτηση βιοδιασπώμενης μήτρας στη βλάβη ώστε να προαχθεί η αναγέννηση του χορίου του δέρματος μέσω της διαφοροποίησης των κυττάρων του ξενιστή. Β) αναγέννηση των κερατινοκυττάρων, τοποθετώντας στην εξωτερική επιφάνεια της βλάβης καλλιεργημένα αυτόλογα κερατινοκύτταρα ή ένα προσωρινό περίβλημα, το οποίο περιέχει εξωκυττάρια μήτρα και αυξητικούς παράγοντες, που διεγείρουν τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων. Γ) χρήση καλλιεργημένων αλλογενών κυττάρων για τη δημιουργία χορίου και επιδερμίδας. (Από την παραπομπή [78])

Τα βιοϋλικά, πολύ πρόσφατα, βρήκαν ακόμη μία εφαρμογή στην ιατρική πράξη: χρησιμεύουν ως 'οχήματα' για τη μεταφορά φαρμακευτικών ουσιών, πρωτεϊνών και άλλων μακρομορίων. Σκοπός είναι να επιτευχθεί η ελεγχόμενη, σταδιακή και συνεχής χορήγηση της εκάστοτε ουσίας σε ένα όργανο-στόχο, ώστε να αποφευχθούν οι συστηματικές παρενέργειες, με το μεγαλύτερο δυνατό όφελος. Εμπνευστής αυτής της ιδέας ήταν ο *Langer*, που ήταν και ο πρώτος που κατάφερε να σχεδιάσει ένα σύστημα ελεγχόμενης αποδέσμευσης φαρμάκου, στην προσπάθειά του να απομονώσει έναν αντιαγγειογενετικό παράγοντα για τη θεραπεία του καρκίνου [81].

Σήμερα, υπάρχουν στην κλινική πράξη παραδείγματα φαρμακευτικών ουσιών, που χορηγούνται στοχευμένα και ελεγχόμενα μέσω ενός τέτοιου συστήματος μεταφοράς. Τέτοια παραδείγματα είναι το Zoladex, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη και τα εμφυτεύματα καρμουστίνης για τη θεραπεία του γλοιοβλαστώματος ([82],[81]). (Εικόνα 13)



Εικόνα 12. (αριστερά) Ακυτταρικό ηπατικό παρέγχυμα (ολόκληρο όργανο). (δεξιά) Το ίδιο παρέγχυμα μετά από εμφύτευση περίπου 50×10^6 ηπατοκυττάρων. (Από την παραπομπή [78])



Εικόνα 13. Παραδείγματα φαρμακευτικών ουσιών που χορηγούνται με σύστημα ελεγχόμενης χορήγησης. (αριστερά) Εμφυτεύματα καρμουστίνης που τοποθετούνται στον εγκέφαλο στην κοιλότητα που υπήρχε ο όγκος. (Από την ιστοσελίδα <http://gliadel.com/hcp/implantation-guidelines.php>). (δεξιά) Ενέσιμο εμφύτευμα παρατεταμένης δράσης, που περιέχει LHRH αγωνιστή, για τη θεραπεία του ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του προστάτη κ του καρκίνου του μαστού. (<https://ikrispharmanetwork.com/buy-zoladex-goserelin-acetate.html>)

1.6.2. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΩΝ ΙΣΤΩΝ ΣΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ

Οι ερευνητικές προσπάθειες περιορισμού της μετεμφραγματικής αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας έχουν επεκταθεί στον τομέα της μηχανικής των ιστών. Η κυτταρική θεραπεία έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών, ως εναλλακτική θεραπευτική μέθοδος, αφού φαίνεται να βελτιώνει την αναδιαμόρφωση και να περιορίζει την απώλεια των μυοκαρδιακών κυττάρων, πιθανώς λόγω της παρακρινικής της δράσης [83]. Τα βιοϋλικά και η μηχανική των ιστών δρούν συμπληρωματικά στην κυτταρική θεραπεία, ως συνδυαστικές μέθοδοι για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, προσφέροντας το κατάλληλο περιβάλλον στα κύτταρα προς εμφύτευση.

Η δημιουργία ενός ικρίωματος, με ή χωρίς την πρόσδεση αυξητικών παραγόντων, που θα προσομοιάζει στην εξωκυττάρια μήτρα του μυοκαρδιακού ιστού προσφέρει τη μηχανική στήριξη στα κύτταρα προς μεταμόσχευση αλλά και ένα γόνιμο έδαφος για την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό τους. Το ικρίωμα μπορεί είτε να αντικαταστήσει ένα μέρος του ιστού που έχει καταστραφεί είτε να λειτουργήσει υποστηρικτικά στο πάσχον μυοκάρδιο (Εικόνα 14).

Το ιδανικό ικρίωμα, που θα υποκαταστήσει προσωρινά την εξωκυττάρια θεμέλιο ουσία, θα πρέπει 1) να είναι βιοδιασπώμενο 2) να μην προκαλεί ανοσολογική αντίδραση όταν

εμφυτεύεται στο μυοκάρδιο του ξενιστή και 3) να μπορεί να υποστηρίξει τις ηλεκτροφυσιολογικές και μηχανικές ιδιότητες της καρδιάς [84].

Σε πειραματικές μελέτες, για τη δημιουργία του ικριώματος, έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο βιολογικά υλικά, όπως το κολλαγόνο, το υαλουρονικό οξύ, το αλγινικό, το ινώδες και η χιτοζάνη, όσο και συνθετικά, όπως η πολύ-αιθυλενο-γλυκόλη και η πολυ-ισοπροπυλ-ακρυλαμίδη ([85], [84], [86]). Τα βιολογικά ικριώματα που χρησιμοποιούνται μπορεί να είναι στερεά ή σε μορφή υδροπηκτώματος.

αντικατάσταση ιστού



υποστήριξη ιστού



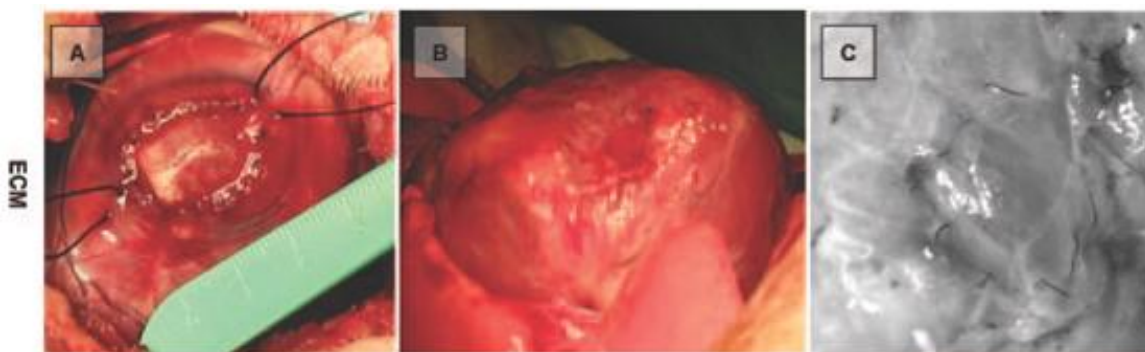
Εικόνα 14. Οι πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές της ιστοτεχνολογίας του μυοκαρδίου. (αριστερά) Αντικατάσταση και επανόρθωση μέρους του κατεστραμμένου ιστού. (δεξιά) Υποστήριξη πάσχοντος μυοκαρδίου (π.χ. διατακτική μυοκαρδιοπάθεια) (Από την παραπομπή [84])

Η χρήση ακυτταρικών ικριωμάτων είναι μια εναλλακτική θεραπευτική μέθοδος για τη μυοκαρδιακή βλάβη, που προτιμούν πολλοί ερευνητές. Έχει το πλεονέκτημα ότι πιθανώς είναι καλύτερα ανεκτό από τον οργανισμό σε σύγκριση με την κυτταρική θεραπεία, καθώς η τελευταία προκαλεί μεγαλύτερη ανοσολογική αντίδραση. Επίσης τα ακυτταρικά ικριώματα διατηρούν τη στηρικτική τους ικανότητα και την υψηλή βιοσυμβατότητα [84], δημιουργούν γόνιμο έδαφος για την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των μυοκαρδιοκυττάρων, περιορίζουν την επέκταση του εμφράγματος και απελευθερώνουν θεραπευτικές ουσίες [87].

Οι *Kochurura PV* και συν. εφάρμοσαν εξωκυττάρια μήτρα ουροδόχου κύστεως (Urinary bladder matrix, UBM) σε πειραματικό πρότυπο κυνός με βλάβη της δεξιάς κοιλίας

(Εικόνα 15). Τα συμπεράσματα αυτής της πειραματικής μελέτης ήταν ότι βελτιώνεται η τοπική συστολική και διαστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας και ότι αυξάνεται ο αριθμός των μυοκαρδιοκυττάρων στην περιοχή της ουλής μετά από 8 εβδομάδες. Πιθανώς, η βελτίωση τοπικά της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας σχετίζεται με την αύξηση των μυοκαρδιοκυττάρων [88].

Οι *Seif-Naraghi SB και συν.* δημιούργησαν ένα ενέσιμο βιοϋλικό, σε μορφή υδροπηκτώματος, που παράχθηκε από ακυτταρική μήτρα κοιλιακού μυοκαρδίου χοίρου. Το βιοϋλικό αυτό εμφυτεύθηκε σε χοίρους, 2 εβδομάδες μετά την επαγωγή εμφράγματος του μυοκαρδίου. Τα αποτελέσματα του ελέγχου, που έγινε 3 μήνες μετά το έμφραγμα, έδειξαν ότι: η ομάδα στην οποία είχε εμφυτευθεί το ακυτταρικό βιοϋλικό είχε αυξημένο κλάσμα εξώθησης, μειωμένο τελοδιαστολικό και τελοσυστολικό όγκο (Πίνακας 4), βελτιωμένη κινητικότητα του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, μείωση της έκτασης του εμφράγματος και λιγότερη ίνωση στην εμφραγματική περιοχή. Συμπερασματικά, φάνηκε ότι η ακυτταρική μήτρα βελτιώνει την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας μετεμφραγματικά και τη συσταλτικότητά της [89]. Ακολούθησαν κι άλλες πειραματικές έρευνες που επιβεβαιώνουν την ευνοϊκή δράση των ακυτταρικών βιοϋλικών στο κλάσμα εξώθησης και τις αιμοδυναμικές παραμέτρους της αριστερής κοιλίας [90].



Εικόνα 15. Εξωκυττάρια μήτρα ουροδόχου κύστεως (*Urinary bladder matrix, UBM*) στο μυοκάρδιο. *a)* Κατά την εμφύτευση, *b)* 8 εβδομάδες μετά την εμφύτευση, *c)* εικόνα υψηλής ανάλυσης 8 εβδομάδες μετά την εμφύτευση της UBM.

(Από την παραπομπή [88] κατόπιν αδείας)

| Echo measurement | Control | | | Myocardial Matrix | | |
|------------------|------------|---------------|----------------|-------------------|---------------|----------------|
| | Pre-MI | Pre-injection | Pre-euthanasia | Pre-MI | Pre-injection | Pre-euthanasia |
| EF (%) | 68.5 ± 6.4 | 50.3 ± 4.8 | 43.3 ± 7.6 † | 79.3 ± 4.2 | 53.5 ± 8.7 | 73.7 ± 5.3* |
| ESV (mL) | 8.4 ± 3.1 | 21 ± 5.4 | 31.9 ± 5.0 † | 4.3 ± 0.7 | 10.9 ± 1.0 | 8.1 ± 1.6* |
| EDV (mL) | 25.2 ± 6.0 | 42.9 ± 9.9 | 55.8 ± 2.8 ‡ | 22.2 ± 2.9 | 27.8 ± 5.2 | 33.5 ± 6.2** |

Πίνακας 4. Υπερηχογραφικά δεδομένα των χοίρων με έμφραγμα του μυοκαρδίου έναντι αυτών που έλαβαν θεραπεία με ακυτταρικό βιοϋλικό. Οι μετρήσεις έγιναν πριν την επαγωγή του εμφράγματος, 2 εβδομάδες μετά το έμφραγμα αλλά πριν την εμφύτευση του υλικού και 3 μήνες μετά την εμφύτευση. Τα δεδομένα είναι means±SEM

* $p < 0.01$

** $p < 0.05$ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου πριν την ευθανασία

† $p < 0.01$

‡ $p < 0.05$ σε σύγκριση με τη μέτρηση πριν το έμφραγμα

(Από την παραπομπή [89] κατόπιν αδείας).

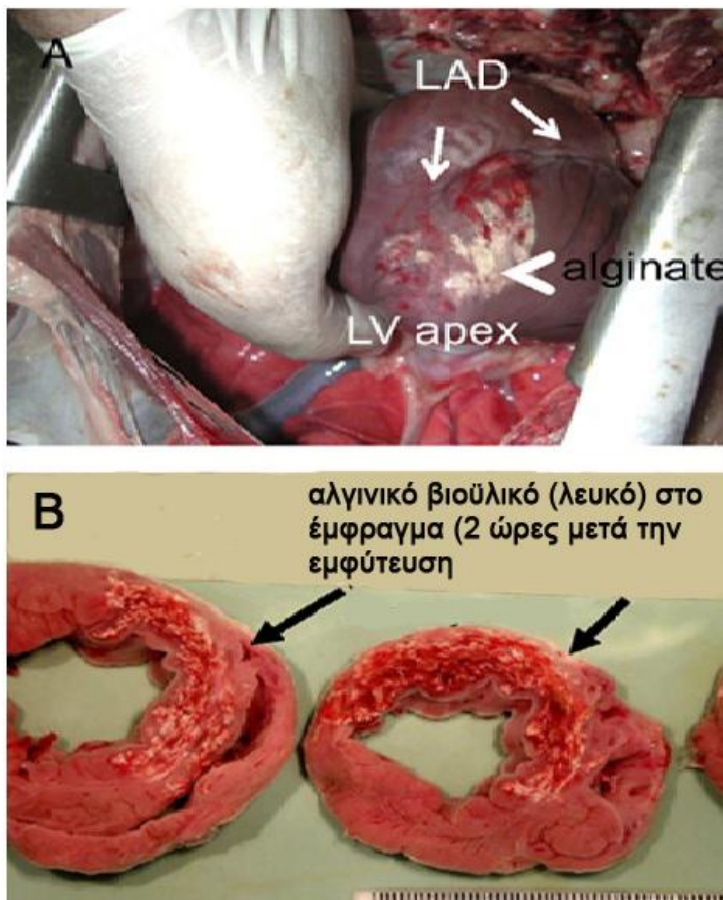
Τα ικρίωματα σε μορφή υδροπηκτώματος, που μπορούν να χορηγηθούν με ενδομυοκαρδιακή ένεση, όπως το αλγινικό, έχουν το πλεονέκτημα ότι σε πιθανή μελλοντική κλινική τους εφαρμογή μπορούν να χορηγηθούν με ελάχιστα επεμβατική διαδικασία, αντί της χειρουργικής εμφύτευσης. Οι ελάχιστα επεμβατικές διαδικασίες, όπως η διακαθετηριακή τοποθέτηση, έχουν λιγότερες παρενέργειες και ελάχιστο κίνδυνο για τον ασθενή. Το αλγινικό υδροπήκτωμα, χωρίς την προσθήκη κυττάρων είναι ένα τέτοιο παράδειγμα ικρίωματος.

1.6.2.1. ΤΟ ΑΛΓΙΝΙΚΟ ΥΔΡΟΠΗΚΤΩΜΑ

Το αλγινικό είναι ένας πολυσακχαρίτης προερχόμενος από το κυτταρικό τοίχωμα των καφέ άλγεων. Αυτό το υλικό ζελατινοποιείται εύκολα με την ύπαρξη Ca^{++} ή άλλων δισθενών κατιόντων. Σε μία πειραματική μελέτη των Landa N. και συν. το αλγινικό υδροπήκτωμα, χορηγούμενο με ενδομυοκαρδιακή ένεση σε πρόσφατο (7 ημερών) ή παλαιό (60 ημερών) έμφραγμα του μυοκαρδίου, φάνηκε ότι αυξάνει το πάχος εμφραγματικής περιοχής, μειώνει τη διάταση της αριστερής κοιλίας και βελτιώνει η συστολική και διαστολική λειτουργία [91]. Το 2009 οι Leor J και συν. εμφύτευσαν αλγινικό υδροπήκτωμα στο μυοκάρδιο χοίρων μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου (Εικόνα 18), με ενδοστεφανιαία έγχυση. Τρεις ημέρες μετά την πρόκληση του

εμφράγματος έγινε η έγχυση του αλγινικού υδροπηκτώματος, κατά την οποία δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ούτε κοιλιακές αρρυθμίες. Επίσης, τα επίπεδα της τροπονίνης-I 12, 24 και 72 ώρες μετά ήταν φυσιολογικά. Ο έλεγχος που έγινε 60 ημέρες μετά έδειξε ότι το αλγινικό περιόρισε τη διάταση της αριστερής κοιλίας και βελτίωσε τη διαστολική λειτουργία της [2].

Συμπερασματικά, από τις παραπάνω πειραματικές μελέτες φαίνεται ότι το αλγινικό υδροπήκτωμα μειώνει την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και βελτιώνει τη συστολική και διαστολική λειτουργία της. Το αλγινικό υδροπήκτωμα, εκτός της αυτοτελούς ευεργετικής του δράσης, προσφέρει επίσης το κατάλληλο υπόστρωμα για την ενσωμάτωση σε αυτό καρδιακών ή βλαστικών κυττάρων [92] αλλά και μακρομορίων όπως αυξητικών παραγόντων ([82],[85]), οι οποίοι προσφέρουν επιπλέον όφελος μέσω της αγγειογένεσης.



Εικόνα 16.

Μακροσκοπική όψη της καρδιάς με έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά την εμφύτευση του αλγινικού υδροπηκτώματος.

A) δύο ώρες μετά την εμφύτευση το αλγινικό εντοπίζεται (βέλος alginate)

B) τομές της καρδιάς όπου φαίνεται το αιμορραγικό έμφρακτο και η εναπόθεση του αλγινικού (βέλη)

LAD=πρόσθιος κατιών κλάδος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας

LV=αριστερή κοιλία

(Από την παραπομπή [2] κατόπιν αδείας)

1.6.3. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΪΛΙΚΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ

Η εφαρμογή της μηχανικής των ιστών στο μυοκάρδιο είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία για την ισχαιμική καρδιακή νόσο και τις συνέπειές της. Ενώ, όμως, έχουν γίνει σημαντικά ερευνητικά βήματα για τη μελέτη της θεραπείας αυτής στην βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, οι μελέτες για την επίδρασή της στην αρρυθμιογένεση και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο είναι λιγοστές.

Η πρόκληση κοιλιακών αρρυθμιών ως αποτέλεσμα της θεραπείας είναι ένας πιθανός κίνδυνος από την εφαρμογή της μηχανικής των ιστών στο μυοκάρδιο. Η παρεμβολή ενός βιολογικού ή συνθετικού μοσχεύματος στο μυοκάρδιο είναι πιθανόν να επηρεάσει τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου [87]. Συγκεκριμένα, είναι πιθανό να επηρεαστεί η αγωγή του ηλεκτρικού ερεθίσματος στο κοιλιακό μυοκάρδιο, με αποτέλεσμα τη δημιουργία υποστρώματος για αρρυθμιογένεση.

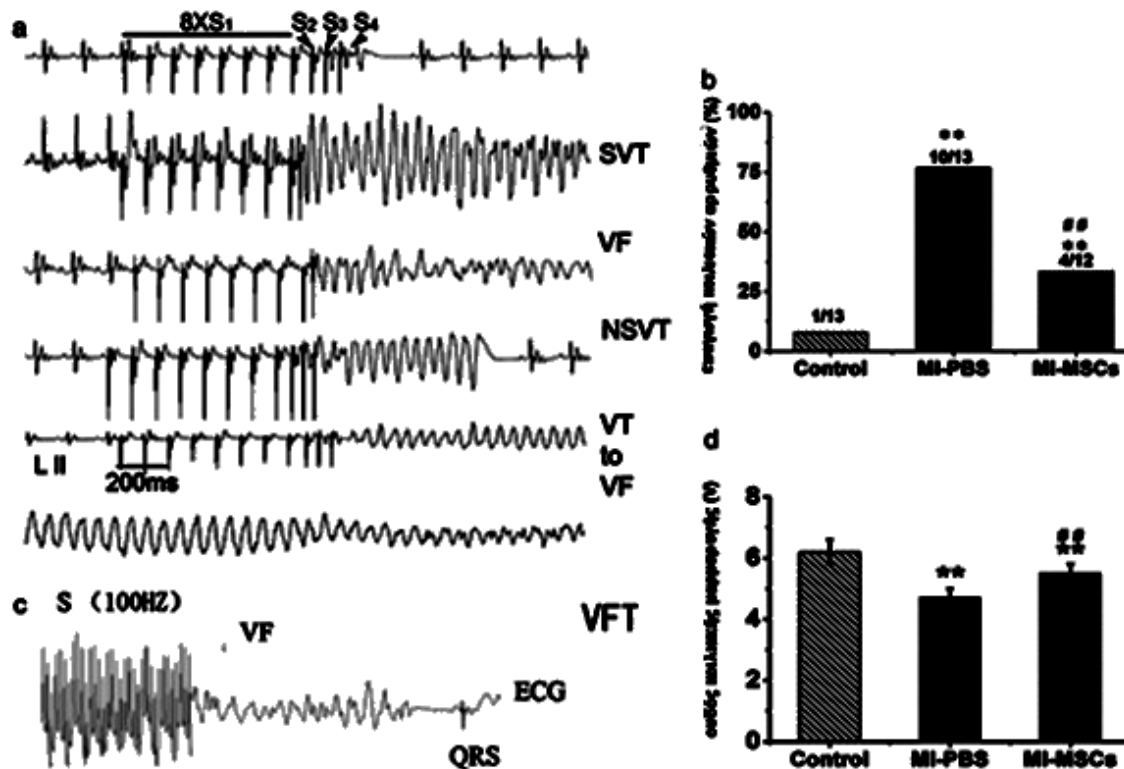
Το προηγούμενο διάστημα, τα ελπιδοφόρα μηνύματα των πειραματικών μελετών για τη θεραπευτική δράση της μυοκαρδιοπλαστικής και της κυτταρικής θεραπείας στην καρδιακή ανεπάρκεια ώθησαν τους ερευνητές στην προσπάθεια για κλινική εφαρμογή σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Έτσι λοιπόν, έγινε μεταμόσχευση μυοβλαστών σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και φάνηκε ότι παρά τη βελτίωση των δεικτών της καρδιακής ανεπάρκειας, ο κίνδυνος για τη γένεση κοιλιακών αρρυθμιών δε βελτιώθηκε και πιθανώς να αυξάνεται [93]. Επειδή στην παραπάνω κλινική μελέτη δεν υπήρχε σύγκριση με ομάδα ελέγχου, δεν διευκρινίστηκε αν τα επεισόδια κοιλιακών αρρυθμιών σχετίζονταν με τη θεραπεία ή ήταν αποτέλεσμα του ήδη υπάρχοντος παθολογικού υποστρώματος. Τα ευρήματα δύο προγενέστερων κλινικών μελετών, όπου έγινε μεταμόσχευση μυοβλαστών σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφωνούσαν με τα παραπάνω συμπεράσματα ([94],[95]). Μετά τις παραπάνω κλινικές μελέτες, η έρευνα στο πειραματικό στάδιο εντάθηκε, λαμβάνοντας υπ' όψη ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους.

Οι *Leor J και συν.* στην πειραματική μελέτη που έκαναν το 2009, εμφύτευσαν αλγινικό υδροπήκτωμα στο μυοκάρδιο χοίρων μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου. Στην μελέτη αυτή, οι ερευνητές δεν παρατήρησαν αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, όπως κολποκοιλιακό αποκλεισμό, ισχαιμικές αλλοιώσεις ή αρρυθμίες, κατά τη διάρκεια και για μικρό χρονικό διάστημα μετά την εμφύτευση [2]. Παρομοίως, οι *Seif-Naraghi SB και συν.* το 2013, στην πειραματική μελέτη τους σε χοίρους, όπου εμφύτευσαν ακυτταρικό βιοϋλικό σε εμφραγματικό μυοκάρδιο δεν παρατήρησαν καμία αλλοίωση στο ρυθμό ή την κυματομορφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης. Όμως, τα δεδομένα από την μακροχρόνια ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή έδειξαν επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας σε 3 από τους χοίρους που εμφυτεύθηκε το βιοϋλικό [89].

Οι *Wang D και συν.* [96] πραγματοποίησαν το 2010 μια πειραματική μελέτη σε επίμυες, αποσκοπώντας αποκλειστικά στην μελέτη της επίδρασης της θεραπείας μεταμόσχευσης μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου. Οι υπό μελέτη ομάδες ήταν 1) ομάδα εικονικής επέμβασης 2) ομάδα με έμφραγμα και θεραπεία με φυσιολογικό ορό και 3) ομάδα με έμφραγμα και κυτταρική θεραπεία. Στη μελέτη τους αυτή οι συγγραφείς συνέκριναν τη διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας, την επαγωγή κοιλιακής ταχυκαρδίας με προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση και τον ουδό επαγωγής της κοιλιακής ταχυκαρδίας, δύο εβδομάδες μετά το έμφραγμα. Τα συμπεράσματα ήταν τα εξής:

- [1] Η κυτταρική θεραπεία μείωσε την επαγωγή κοιλιακών αρρυθμιών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (Γράφημα 4).
- [2] Ο ουδός επαγωγής της κοιλιακής μαρμαρυγής μειώθηκε μετά το έμφραγμα, αλλά αποκαταστάθηκε στα φυσιολογικά επίπεδα στην ομάδα με την κυτταρική θεραπεία.
- [3] Η διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στην μη εμφραγματική περιοχή αυξήθηκε στην ομάδα με το έμφραγμα και δεν αποκαταστάθηκε στην ομάδα με την κυτταρική θεραπεία. Αντίθετα, στην ισχαιμική περιοχή, η διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας μειώθηκε ενώ αποκαταστάθηκε στην ομάδα με την κυτταρική θεραπεία.

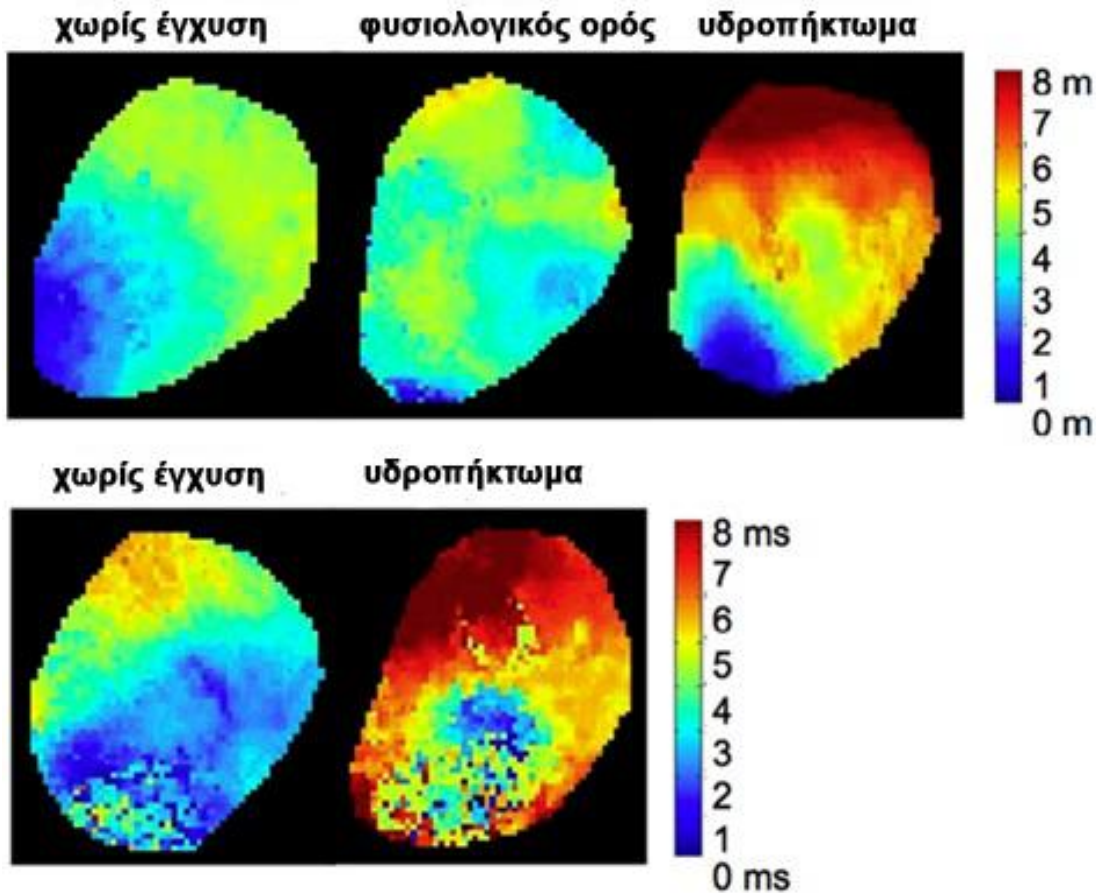
Συμπερασματικά, η θεραπεία με μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα βελτίωσε το υπόστρωμα για την αρρυθμογένεση, πιθανώς μειώνοντας την ίνωση και αυξάνοντας την έκφραση της κοννεξίνης 43 [96].



Γράφημα 4. a) Παραδείγματα φυσιολογικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος, εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, κοιλιακής μαρμαρυγής, μη-εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας που εκφυλίζεται σε μαρμαρυγή, b) ποσοστό επαγόμενων κοιλιακών αρρυθμιών, c) παράδειγμα επαγόμενης κοιλιακής μαρμαρυγής, d) ουδός επαγωγής κοιλιακής μαρμαρυγής $**p < 0,01$ Vs control $##p, 0,01$ Vs MI-MSCs (Από την παραπομπή [96] κατόπιν αδείας)

Το 2015, οι Suarez και συν. ήταν οι πρώτοι που μελέτησαν την επίδραση ενός βιοϋλικού, σε μορφή υδροπηκτώματος, στη διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας και στη διασπορά της επαναπόλωσης. Το βιοϋλικό εμφυτεύθηκε σε μυοκάρδιο υγιών επίμυων, καθώς και σε επίμυες με έμφραγματικό μυοκάρδιο. Όταν μελετήθηκαν οι επίμυες που έλαβαν θεραπεία με το βιοϋλικό, ανεξαρτήτως του βαθμού εξάπλωσής του, φάνηκε μειωμένη ταχύτητα αγωγής, όταν χορηγήθηκε τόσο στο υγιές όσο και στο εμφραγματικό μυοκάρδιο (Εικόνα 19), μέσω μείωσης της πυκνότητας των χασματικών συνάψεων. Ένα άλλο σημαντικό συμπέρασμα ήταν ότι όταν το βιοϋλικό εξαπλώθηκε ομοιόμορφα και εκτενώς στο μυοκάρδιο (Εικόνα 20),

τότε υπήρχε μικρή διασπορά στην επαναπόλωση, ενώ όταν δεν εξαπλώθηκε επαρκώς, παρατηρήθηκε μεγάλη διασπορά στην επαναπόλωση και μείωση της ταχύτητας αγωγής [97]. Επομένως, οι ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου επηρεάστηκαν μόνο όταν το βιοϋλικό δεν ήταν ομοιόμορφα και εκτενώς κατανεμημένο στο μυοκάρδιο.

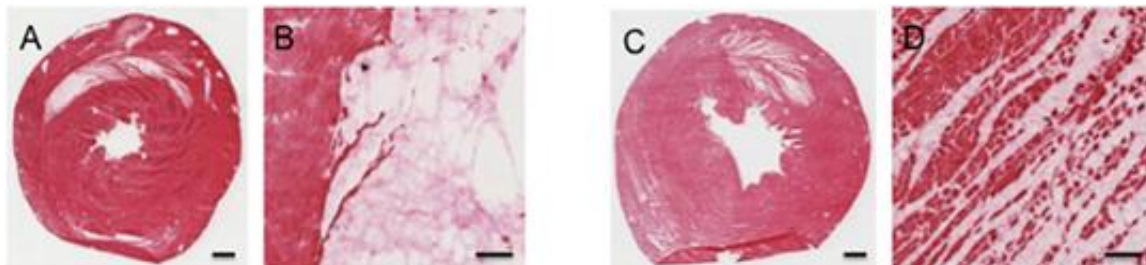


Εικόνα 17. Χρόνος ενεργοποίησης στην αριστερή κοιλία. (επάνω) Υγιές μυοκάρδιο. Ο χρόνος ενεργοποίησης είναι αυξημένος στη βάση της καρδιάς, στην ομάδα που έγινε εμφύτευση του υδροπηκτώματος. Αυτό υποδεικνύει μικρότερη ταχύτητα αγωγής σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες. (κάτω) Εμφραγματικό μυοκάρδιο. Στην ομάδα που έγινε εμφύτευση του υδροπηκτώματος παρατηρήθηκε αυξημένος χρόνος ενεργοποίησης, άρα και μειωμένη ταχύτητα αγωγής.

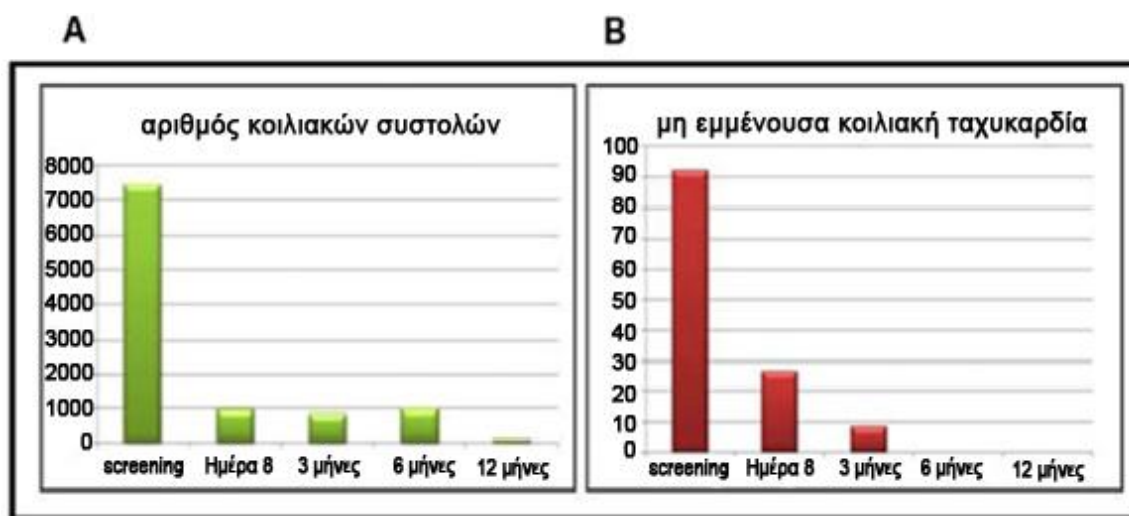
(Από την παραπομπή [97] κατόπιν αδείας)

Την ίδια περίοδο που δημοσιεύτηκε η παραπάνω μελέτη, οι *Lee RJ* και συν. δημοσίευσαν την πρώτη κλινική μελέτη [98], που αφορούσε την ασφάλεια της εμφύτευσης ενός αλγινικού υδροπηκτώματος, του Algisyl-LVR, ως θεραπεία για τη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την εμφύτευση του υδροπηκτώματος, δεν παρατηρήθηκε κανένα επεισόδιο εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας. Τα επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, αν και

την ημέρα του χειρουργείου και της εμφύτευσης ήταν αρκετά, μειώθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, όπως φάνηκε κατά την 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή την 8η ημέρα, τον 3ο, τον 6ο και τον 12ο μήνα (Γράφημα 5).



Εικόνα 18. Η κατανομή του υδροπηκτώματος στο μυοκάρδιο. (A και B) Μακροσκοπική και μικροσκοπική όψη, αντίστοιχα, τομών της καρδιάς με το βιοϋλικό (λευκή ζώνη) να κατανέμεται ανομοιόμορφα. (C και D) Μακροσκοπική και μικροσκοπική όψη, αντίστοιχα, τομών της καρδιάς με το βιοϋλικό (λευκή ζώνη) να κατανέμεται ομοιόμορφα και εκτενώς.
(Από την παραπομπή [97] κατόπιν αδείας)



Γράφημα 5. Αποτελέσματα από τον πομπό τηλεμετρίας (Holter). Α) ο συνολικός αριθμός των κοιλιακών συστολών. Β) Ο αριθμός των επεισοδίων μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας.
(Από την παραπομπή [98] κατόπιν αδείας)

Είναι εμφανές πως η ασφάλεια της χρήσης των βιοϋλικών στο μυοκάρδιο, ως προς το ενδεχόμενο δημιουργίας θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών, είναι αμφιλεγόμενη. Το ενδεχόμενο όφελός τους στην δομική αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου (και ως εκ τούτου και στην ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση), πιθανώς να αντισταθμίζεται με ενδεχόμενη προαρρυθμική δράση. Οι πειραματικές μελέτες που αφορούν στην

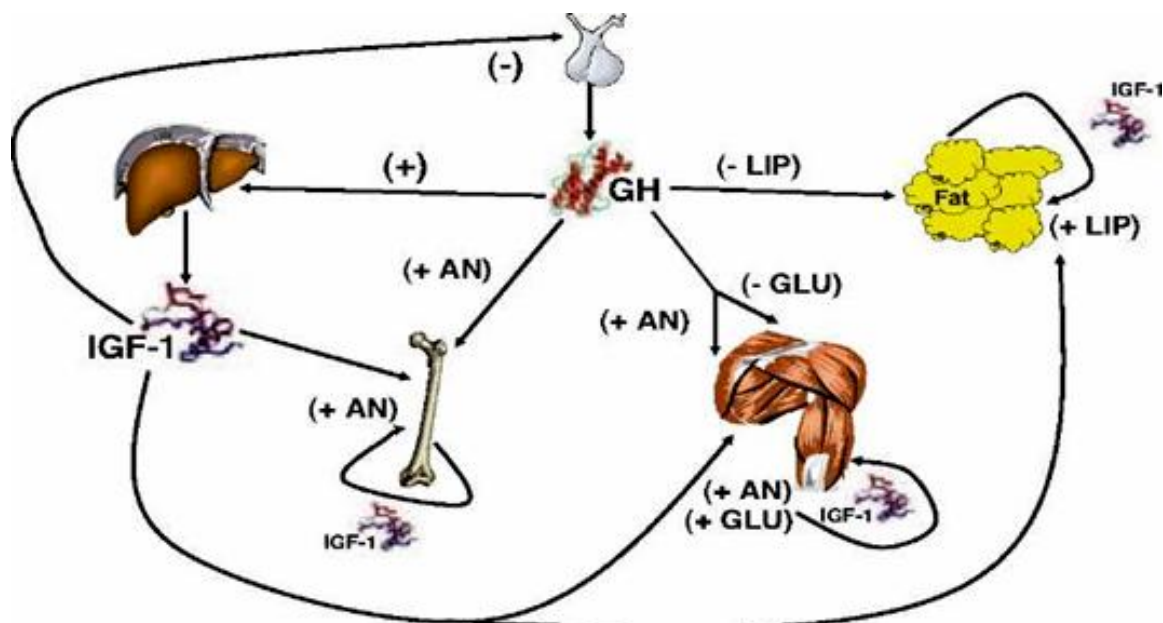
επίδραση των εμφυτευμένων στο μυοκάρδιο βιοϋλικών στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της καρδιάς είναι ελλιπείς, παρά την κεφαλαιώδη σημασία των σχετικών πληροφοριών πριν την κλινική εφαρμογή των βιοϋλικών. Κατά συνέπεια, η ανάγκη για μελέτη της επίδρασης των βιοϋλικών στην αρρυθμιογένεση σε ζωικά πρότυπα καθίσταται επιτακτική, και τα αποτελέσματα της αναμένεται να καθορίσουν την μετέπειτα πορεία των κλινικών μελετών.

1.7. ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ

1.7.1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ

Η αυξητική ορμόνη (growth hormone, GH, γνωστή και ως σωματοτροπίνη) είναι μια πεπτιδική ορμόνη που εκκρίνεται από τα σωματοτρόπα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης [99]. Η έκκρισή της διεγείρεται από την εκλυτική ορμόνη της αυξητικής ορμόνης (GHRH), που παράγεται στον υποθάλαμο, και από τη γηρελίνη, που παράγεται από τα οξυντικά κύτταρα, τα οποία βρίσκονται στο θόλο του στομάχου. Αντίθετα, αναστολή της έκκρισης της GH προκαλεί η σωματοστατίνη, που εκκρίνεται από τον υποθάλαμο [100]. Κύρια δράση της GH είναι η πρωτεϊνική σύνθεση και η αύξηση των ιστών [101]. Οι δράσεις της GH στη ρύθμιση της σωματικής ανάπτυξης μπορεί να είναι άμεση, μέσω της σύνδεσής της με έναν διαμεμβρανικό υποδοχέα (growth hormone receptor, GHR) [102], ο οποίος ανευρίσκεται στα περισσότερα κύτταρα του οργανισμού, ή έμμεση, μέσω της διέγερσης της έκκρισης του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) από το ήπαρ ή μέσω της τοπικής παραγωγής IGF-1 στους διάφορους ιστούς [103]. Η GH και ο IGF-1 έχουν αυξητική και μιτογόνο δράση στα κύτταρα και τους ιστούς (εικόνα 21). Χαρακτηριστικότερα παραδείγματα είναι η αύξηση των οστών και των συνδέσμων [104], ο πολλαπλασιασμός και η υπερτροφία των χονδροκυττάρων [105], η επίδραση της GH σε ανθρώπινα T-λεμφοκύτταρα [106] και στα κύτταρα του διάμεσου χιτώνα των αρτηριών [107]. Η επίδραση της GH και του IGF-1 επεκτείνεται και σε άλλους ιστούς, όπως το ήπαρ, οι μύες, οι νεφροί, ο λιπώδης ιστός, ο σπλήνας, οι ινοβλάστες του δέρματος και η καρδιά [108].

Η αναβολική δράση της GH έχει ως αποτέλεσμα την προαγωγή της πρωτεϊνικής σύνθεσης, αλλά, ταυτόχρονα, η GH ευνοεί τη λιπόλυση και τη γλυκονεογένεση και, μέσω του IGF-1, αποτρέπει την πρόσληψη της γλυκόζης.



Εικόνα 19. Οι δράσεις της GH και του IGF-1 στην ανάπτυξη και το μεταβολισμό του ανθρώπινου οργανισμού. (+): Διεγερτική δράση, (-): Ανασταλτική δράση, (AN): αναβολική δράση, (GLU): χρήση γλυκόζης, (LIP): λιπογένεση. (Από την παραπομπή [108]. Κατόπιν αδείας.)

1.7.2. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ένα από τα πολλά όργανα που διαθέτουν υποδοχείς της αυξητικής ορμόνης (GHR) είναι και η καρδιά. Το μυοκάρδιο, όχι μόνο εκφράζει υποδοχείς για τη GH και τον IGF-1, αλλά μπορεί και να παράγει τοπικά IGF-1 [109]. Τα τελευταία χρόνια, πολυάριθμες μελέτες σε ασθενείς με υπερέκκριση GH (μεγαλακρία), καθώς και σε ασθενείς με ανεπάρκεια GH, προβάλλουν το ρόλο της GH στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Συγκεκριμένα, τόσο η υπερέκκριση όσο και η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης έχουν συσχετισθεί με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα ([110],[111]).

Μεγαλακρία

Η πρώτη παρατήρηση σε ασθενείς με μεγαλακρία έγινε το 1895 από τον *Huchard*, ο οποίος περιέγραψε στη *Journal de Practiciens* 3 αυτοψίες ασθενών και συσχέτισε την καρδιακή δυσλειτουργία με τη μεγαλακρία [112]. Το επιστημονικό ενδιαφέρον για την καρδιαγγειακή συν-νοσηρότητα στους ασθενείς με μεγαλακρία εντάθηκε τις επόμενες

δεκαετίες, με αποκορύφωμα τα τελευταία 30 έτη, οπότε και άρχισε να αναδεικνύεται ο ρόλος της GH σε αυτή.

Σύμφωνα με πειραματικές μελέτες, φαίνεται ότι η υπερέκκριση GH προκαλεί υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων [113] και τροποποίηση του μεταβολισμού τους [114]. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς με μεγαλακρία αναπτύσσουν συγκεντρική αμφικοιλιακή υπερτροφία και διαστολική δυσλειτουργία (αποκαλούμενη και 'μυοκαρδιοπάθεια της μεγαλακρίας'), η οποία συνήθως συνοδεύεται με αυξημένη καρδιακή συχνότητα και αυξημένο κλάσμα εξώθησης ([115],[116]). Όμως, σε μακροχρόνια παρακολούθηση, ένα ποσοστό αυτών των ασθενών καταλήγει σε καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία μπορεί να αναστραφεί εν μέρει, αν λάβουν θεραπεία (είτε με σωματοστατίνη είτε χειρουργικά) καταστολής του άξονα GH/IGF-1 [117]. Η επίδραση της υπερέκκρισης GH στην υπερτροφία και στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας επιβεβαιώνεται και από κλινικές μελέτες σε αθλητές που έκαναν χρήση GH για την βελτίωση των αθλητικών τους επιδόσεων [118].

Εκτός από τη μυοκαρδιοπάθεια, σε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με υπερέκκριση GH, συνυπάρχουν και άλλα μεταβολικά και καρδιαγγειακά νοσήματα [119], όπως:

- Η υπέρταση (περίπου το 1/3 των ασθενών)
- Η αντίσταση στην ινσουλίνη
- Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων
- Δομικές ανωμαλίες της μιτροειδούς και αορτικής βαλβίδας
- Κοιλιακές αρρυθμίες (περίπου 40% των ασθενών) [110]

Ανεπάρκεια GH

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με υποϋποφυσισμό δείχνουν ότι, εκτός από την υπερέκκριση, αρνητική επίδραση στην καρδιαγγειακή λειτουργία έχει και η ανεπάρκεια της GH [120]. Η ανεπάρκεια της GH επιδρά άμεσα στο μυοκάρδιο, μειώνοντας το πάχος του, με συνέπεια τη μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας [121] και έμμεσα, αυξάνοντας τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Η GH δρα στο ενδοθήλιο των αγγείων, με αποτέλεσμα οι ασθενείς με υποϋποφυσισμό να εμφανίζουν σε μεγάλο ποσοστό αθηρωμάτωση [122]. Επίσης, η αναστολή της λιπόλυσης, που

διεγείρεται με τη GH, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ολικής χοληστερόλης, της LDL, και της λιπώδους μάζας του σώματος [119]. Οι παραπάνω διαταραχές συνθέτουν ένα προφίλ ασθενών με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ισχαιμικής καρδιακής νόσου. Η θεραπεία υποκατάστασης με GH, χορηγούμενη σε ασθενείς με ανεπάρκεια GH, βελτιώνει τις παραμέτρους της καρδιακής λειτουργίας, καθώς και τους παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση ([123], [124]).

Οι *Maison P* και *Chanson P* [123], το 2003, σε μία αναδρομική μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία υποκατάστασης με GH ή εικονικό φάρμακο έδειξαν ότι, η θεραπεία με GH συσχετίζεται:

- [1] με σημαντική αύξηση του πάχους του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος
- [2] με αύξηση της τελοδιαστολικής διαμέτρου της αριστερής κοιλίας
- [3] με αύξηση του όγκου παλμού
- [4] με τάση για αυξημένη κλασματική βράχυνση

Μεταγενέστερη κλινική μελέτη των *Cenci MC* και *συν.* επιβεβαιώνει τα παραπάνω ευρήματα και επιπλέον υποστηρίζει ότι, η θεραπεία υποκατάστασης με GH βελτιώνει την ανοχή στην κόπωση και αυξάνει τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου [125].

Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς για την αύξηση του πάχους του μυοκαρδίου θεωρείται η διαμεσολάβηση του IGF-1, που προκαλεί υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων [113]. Τον ρόλο του IGF-1 στη βελτίωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας αναδεικνύουν, επίσης, οι *Cittadini* και *συν.* σε *in vivo* και *in vitro* μελέτες. Οι ερευνητές αυτοί ανακοίνωσαν ότι ο IGF-1 και όχι η απευθείας δράση της GH αυξάνει την συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, ευαισθητοποιώντας τα μυοϊνίδια του μυοκαρδίου στα ιόντα ασβεστίου [126]. Σε αντίθεση με τις παραπάνω μελέτες, τα ευρήματα άλλων κλινικών μελετών για την ευνοϊκή δράση της GH είναι αμφιλεγόμενα, αφού δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στο πάχος του μυοκαρδίου ([127], [128]), στο κλάσμα εξώθησης ή στον όγκο παλμού μετά τη θεραπεία υποκατάστασης με GH σε ασθενείς με υποϋποφυσισμό [127].

1.7.3. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΟ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Όλες οι κλινικές μελέτες σε ασθενείς με υπερέκκριση ή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, ανέδειξαν τη σημασία της αυξητικής ορμόνης στις μεταβολικές και δομικές αλλαγές του μυοκαρδίου και πυροδότησαν ένα νέο κύκλο μελετών, που είχε ως ερευνητικό αντικείμενο την πιθανή θεραπευτική δράση της GH στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Η ευνοϊκή δράση της GH στην καρδιακή ανεπάρκεια μελετήθηκε και επιβεβαιώθηκε τόσο σε πειραματικό, όσο και σε κλινικό επίπεδο ([129], [130], [131],[132]). Το 1996, σε κλινική μελέτη των *Fazio και συν.*, όπου χορηγήθηκε GH σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οφειλόμενη σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, φάνηκε ότι στο άμεσο χρονικό διάστημα μετά τη χορήγηση της GH, οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση της ανοχής στην κόπωση, αυξημένο πάχος του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας με μειωμένη τελοσυστολική και τελοδιαστολική διάμετρο. Επίσης, σημειώθηκαν βελτιωμένο κλάσμα εξώθησης και λοιποί δείκτες συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. (Πίνακας 5). Εν τούτοις, η ευνοϊκή δράση της GH μειώθηκε κατά το επόμενο χρονικό διάστημα της παρακολούθησης, και συγκεκριμένα 3 μήνες μετά τη χορήγηση της [129]. Ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα των *Genth-Zotz S και συν.*, οι οποίοι μελέτησαν την επίδραση της GH στη δομή και τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, οφειλόμενης σε παλαιό έμφραγμα του μυοκαρδίου [130].

Η ενεργοποίηση του άξονα GH/IGF-1 προκαλεί **φυσιολογική υπερτροφία** της αριστερής κοιλίας, δηλαδή **αύξηση της μάζας του μυοκαρδίου, με ανάλογη αγγειογένεση, χωρίς την υπέρμετρη αύξηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας**. Ο IGF-1 προκαλεί υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων και διεγείρει τη μεταγραφή των γονιδίων της τροπονίνης I, της α-ακτίνης και της ελαφριάς αλυσσού-2 της μυοσίνης ([113],[109]). Τα ευρήματα αυτά αντιδιαστέλλονται με την παθολογική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας που παρατηρείται στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

| Variable | At Base Line | Immediately after therapy | P Value | 3 Months after therapy | P Value |
|---|--------------|---------------------------|---------|------------------------|---------|
| Cardiac size and shape | | | | | |
| Left ventricular end-diastolic dimension (mm) | 65 ±1 | 61 ±1 | <0.001 | 63 ±1 | 0.05 |
| Left ventricular end-systolic dimension (mm) | 52 ±1 | 46 ±1 | <0.001 | 49 ± 1 | 0.004 |
| Posterior wall thickness (mm) | 10.0±0.6 | 12.9 ±0.8 | <0.001 | 11.4±0.8 | 0.02 |
| Relative wall thickness | 0.31 ±0.01 | 0.41 ±0.02 | <0.001 | 0.35±0.01 | 0.006 |
| Left ventricular mass (g) | 275 ±11 | 326±12 | 0.007 | 304±12 | 0.03 |
| Systolic function | | | | | |
| Ejection fraction (%) | 34±1.5 | 47 ± 1.9 | <0.001 | 40±2.4 | 0.02 |
| Shortening velocity (circ/sec) ^f | 0.68±0.03 | 0.90±0.06 | <0.001 | 0.79±0.06 | 0.002 |
| Mean aortic acceleration (m/sec ²) | 7.8±0.6 | 10.9 ± 1 | 0.009 | 8.2±0.6 | NS |
| End-systolic wall stress (dyn/cm ²) | 144± 11 | 85 ±8 | <0.001 | 107±10 | <0.001 |
| Diastolic function | | | | | |
| Isovolumic relaxation time (msec) | 121 ±9 | 99 ±5 | 0.02 | 113±6 | NS |
| Ratio of early to late filling velocity | 1.17 ±0.25 | 1.27±0.21 | NS | 1.07±0.14 | NS |

*Plus-minus values are means ±SE. P values are for comparisons with base-line values. NS denotes P>0.05.
^f Circ/sec denotes circumferences per second.

Πίνακας 5. Doppler Υπερηχογράφημα. Δεδομένα πριν, αμέσως μετά και 3 μήνες μετά τη θεραπεία με αυξητική ορμόνη.
 (Από την παραπομπή [129] κατόπιν αδείας. Copyright Massachusetts Medical Society)

Σύμφωνα με τους Castagnino HE και συν. η ευεργετική δράση της GH στο μυοκάρδιο οφείλεται στην προστασία του δικτύου κολλαγόνου των μυοκαρδιακών κυττάρων [133]. Η GH προκαλεί επίσης αλλαγές στην έκφραση γονιδίων που επηρεάζουν τις γέφυρες ακτίνης και μυοσίνης, χωρίς να μεταβάλλονται οι ανάγκες σε τριφωσφορική αδενοσίνη. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει την θετική επίδραση της GH στην συσταλτικότητα του μυοκαρδίου [130], ενώ ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι ότι ο IGF-1 ευαισθητοποιεί τα μυοϊνίδια στο ασβέστιο [126].

Ο άξονας GH/IGF-1 επηρεάζει τον τόνο των αγγείων και η διέγερσή του μειώνει τις περιφερικές αντιστάσεις, πιθανώς λόγω αυξημένης παραγωγής μονοξειδίου το αζώτου, με αποτέλεσμα τη μείωση του μεταφορτίου [109]. Το αυξημένο μεταφορτίο αποτελεί έναν από τους παράγοντες επιδείνωσης της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Επομένως, με τη μείωση του μεταφορτίου, η GH περιορίζει μερικώς την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας.

Σύμφωνα με μελέτες που έχουν γίνει σε εμφραγματικό μυοκάρδιο επίμυων, η θεραπεία με GH, χορηγούμενη κατά την πρώιμη φάση του εμφράγματος, μείωσε το μέγεθος του εμφράγματος ([132], [134], [135]). Σε αντίθεση, όμως, με αυτά τα δεδομένα, άλλοι ερευνητές δεν παρατήρησαν διαφορά στο μέγεθος του εμφράγματος ([136], [137]).

In vitro και *in vivo* πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν τον κυτταροπροστατευτικό ρόλο της αυξητικής ορμόνης στα μυοκαρδιακά κύτταρα ([138], [139]). Η δράση αυτή οφείλεται, σύμφωνα με τους *Bruehl A και συν.*, στη διέγερση της διαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού των μυοκαρδιακών κυττάρων [139], ενώ, σύμφωνα με τους *Chen DB και συν.*, οφείλεται στην αντι-αποπτωτική δράση του IGF-1 [138]. Ένας ακόμη πιθανός μηχανισμός, που υποστηρίζεται από πειραματικά δεδομένα, είναι η αύξηση της αγγειογένεσης και κατ' επέκταση της αιμάτωσης στην ισχαιμική περιοχή ([138], [132], [85]).

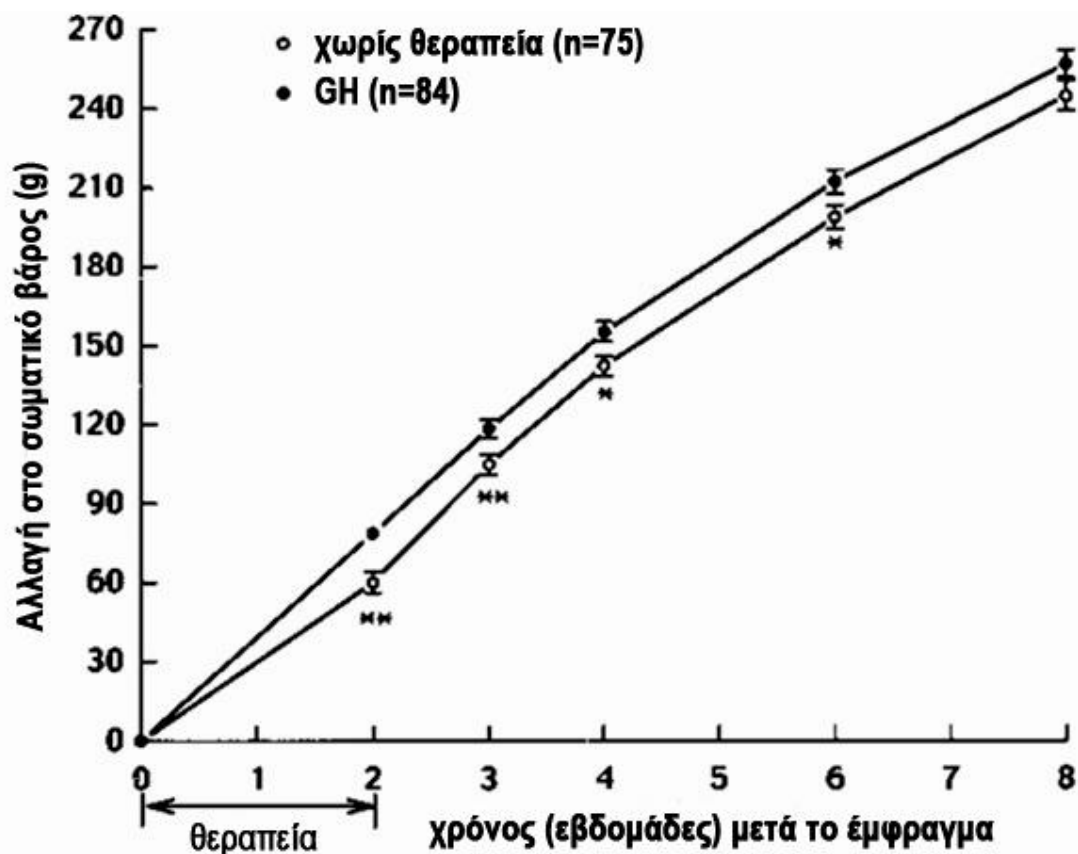
Η GH, λοιπόν, φαίνεται ότι περιορίζει την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας μετεμφραγματικά:

- [1] προάγοντας τη φυσιολογική υπερτροφία
- [2] μειώνοντας το μεταφόρτιο
- [3] δρώντας κυτταροπροστατευτικά

με αποτέλεσμα την αναστολή της εξέλιξης της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας. Γι' αυτό το λόγο, η GH θεωρείται μια πιθανή μελλοντική θεραπεία για την ισχαιμική καρδιοπάθεια.

Η συστηματική χορήγηση της GH, παρόλα αυτά, έχει σημαντικές παρενέργειες, όπως είναι η αύξηση του σωματικού βάρους ([134], [139]) και η αυξημένη πιθανότητα καρκινογένεσης [140], οι οποίες αποτελούν τροχοπέδη στην εφαρμογή της ως θεραπευτικό μέσο για την καρδιακή ανεπάρκεια (Γράφημα 6).

Ένα επιπλέον σημαντικό εμπόδιο στην εφαρμογή της αυξητικής ορμόνης ως θεραπευτικό μέσο στην καρδιακή ανεπάρκεια, είναι ο εξαιρετικά **μικρός αριθμός πειραματικών δεδομένων, που αφορούν στην επίδρασή της στη μετεμφραγματική αρρυθμιογένεση.**



Γράφημα 6. Η αλλαγή στο σωματικό βάρος των επίμυων που έλαβαν θεραπεία με GH συγκριτικά με την ομάδα που δεν έλαβε. Οι αριθμοί στις παρενθέσεις είναι το σύνολο των επίμυων για κάθε ομάδα. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. (Από την παραπομπή [134] κατόπιν αδείας.)

Για την αποφυγή των συστηματικών παρενεργειών της GH, εξετάστηκαν πειραματικά πρωτόκολλα, στα οποία έγινε τοπική χορήγηση της GH, είτε απευθείας με ενδομυοκαρδιακή ένεση [135] είτε μέσω ενός βιολογικού ικρίωματος που εμφυτεύθηκε στο μυοκάρδιο [85]. Οι Vilaeti AD, και συν. συνέκριναν σε πειραματική μελέτη τη δομή του μυοκαρδίου και την απόδοση της αριστερής κοιλίας σε επίμυες με έμφραγμα του μυοκαρδίου μεταξύ της ομάδας ελέγχου και αυτών που έλαβαν θεραπεία με GH. Η GH αποδεσμευόταν σταδιακά στο μυοκάρδιο από βιολογικό ικρίωμα με βάση το αλγινικό υδροπλήκτωμα. Η μελέτη έδειξε ότι η ομάδα που έλαβε θεραπεία με GH, προσδεμένη σε αλγινικό υδροπλήκτωμα, είχε αυξημένο κλάσμα εξώθησης, αυξημένο πάχος μυοκαρδίου και βελτιωμένο δείκτη σφαιρικότητας της αριστερής κοιλίας. Τα ευνοϊκά αυτά αποτελέσματα συνδυάστηκαν με απουσία αυξημένου σωματικού βάρους, εύρημα που υποδηλώνει απουσία συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

1.7.4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΗ ΜΕΤΕΜΦΡΑΓΜΑΤΙΚΗ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ

Όπως αναλύθηκε πιο πάνω, προηγούμενες μελέτες κατέδειξαν την ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας με GH στην καρδιακή λειτουργία και στην αρχιτεκτονική της αριστερής κοιλίας σε πειραματικά πρότυπα εμφράγματος του μυοκαρδίου και χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Ο ευνοϊκός ρόλος της GH επιβεβαιώθηκε και σε ασθενείς με μετεμφραγματική καρδιακή ανεπάρκεια. Αντίθετα, υπάρχουν πολύ λίγα πειραματικά δεδομένα για την επίδραση της αυξητικής ορμόνης στην κοιλιακή αρρυθμιογένεση, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Από κλινικές μελέτες που έγιναν σε ασθενείς με μεγαλακρία, φάνηκε ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν περισσότερα επεισόδια κοιλιακών αρρυθμιών, τα οποία σχετιζόνταν με την αυξημένη μυοκαρδιακή μάζα της αριστερής κοιλίας [141]. Επιπλέον παρατηρήθηκαν παθολογικά ευρήματα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, που πιθανώς να συσχετίζονται με κοιλιακή ταχυκαρδία και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ([142], [110]).

Το 2007 οι *Elaïopoulos DA και συν.* μελέτησαν την επίδραση της GH στην αρρυθμιογένεση σε πειραματικό πρότυπο επίμυος μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή έγινε κατά την οξεία φάση του εμφράγματος (από τη στιγμή της απολίνωσης της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας μέχρι και 24 ώρες μετά). Μετά τη σύγκριση της ομάδας ελέγχου (πρόκληση εμφράγματος χωρίς θεραπεία) και της ομάδας που έλαβε θεραπεία με GH υπήρξαν τα εξής συμπεράσματα:

Στην ομάδα που έλαβε GH,

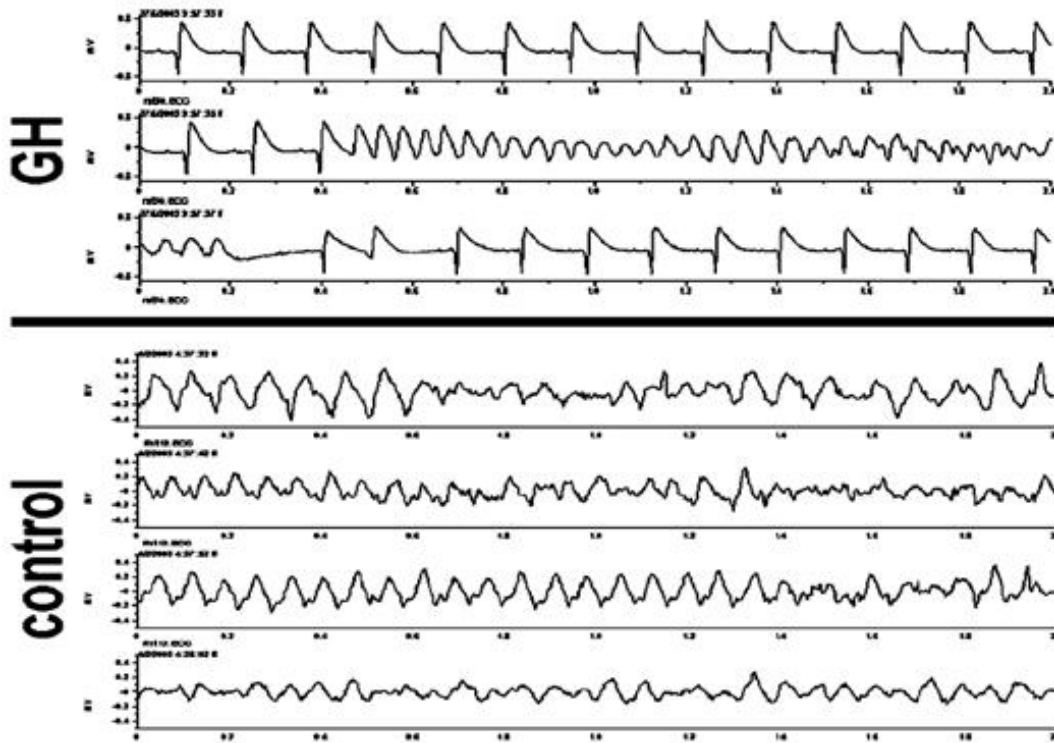
- [1] η θνητότητα λόγω αρρυθμιών ήταν μικρότερη
- [2] η συνολική διάρκεια των επεισοδίων κοιλιακής ταχυκαρδίας/μαρμαρυγής ήταν σημαντικά μειωμένη (Γράφημα 7)
- [3] η διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στο 90% της επαναπόλωσης ήταν μειωμένη και προσέγγιζε τις φυσιολογικές τιμές, 24 ώρες μετά τη χορήγηση της θεραπείας. [143]

Την ίδια χρονική περίοδο οι *Ramunddal T και συν.* δημοσίευσαν μια πειραματική μελέτη [144], στην οποία συνέκριναν το ποσοστό των κοιλιακών αρρυθμιών που επάχθηκαν με προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση, μεταξύ 3 ομάδων:

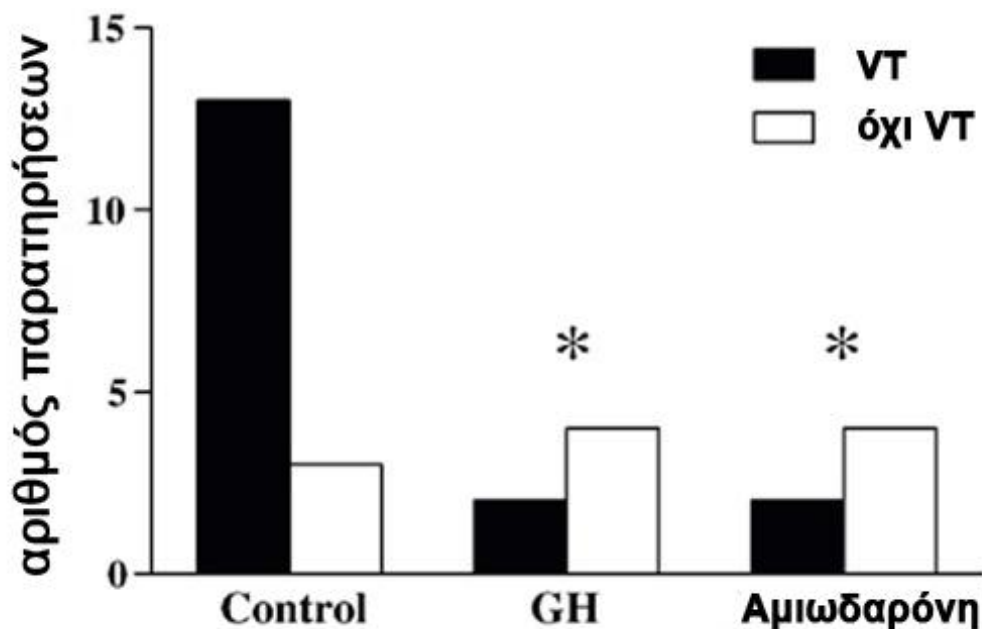
- επίμυες που έλαβαν θεραπεία με αυξητική ορμόνη
- επίμυες που έλαβαν θεραπεία με αμιωδαρόνη
- επίμυες που έλαβαν εικονικό φάρμακο

Στους επίμυες όλων των ομάδων προκλήθηκε έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της προγραμματισμένης ηλεκτρικής διέγερσης, η ομάδα που έλαβε GH είχε ίδιο ποσοστό επαγόμενων κοιλιακών αρρυθμιών με την ομάδα που έλαβε αμιωδαρόνη (33%), το οποίο ήταν σημαντικά μικρότερο από το ποσοστό κοιλιακών αρρυθμιών της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο (81%) (Γράφημα 8).

Η γηρελίνη είναι ένα πεπτίδιο που διεγείρει την απελευθέρωση της GH και η δράση της, πιθανώς, να οφείλεται μερικώς στη δράση της GH. Σε συμφωνία με τις παραπάνω μελέτες, πειραματική έρευνα των *Mao Y και συν.* έδειξε ότι η γηρελίνη μειώνει τα επεισόδια κοιλιακών αρρυθμιών κατά την οξεία φάση της μετεμφραγματικής αρρυθμογένεσης, έως και 30 λεπτά μετά την πρόκληση εμφράγματος. Η ίδια μελέτη συμπέρανε ότι η μείωση της αρρυθμογένεσης στην οξεία φάση οφείλεται, πιθανότατα, στην καταστολή του συμπαθητικού και την διέγερση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος [145]. Αντίστοιχα ήταν και τα αποτελέσματα της πειραματικής μελέτης των *Yuan MJ και συν.*, όπου φάνηκε ότι η γηρελίνη μειώνει την κοιλιακή αρρυθμογένεση στη χρόνια φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου (ο έλεγχος έγινε 28 ημέρες μετά το έμφραγμα). Ως πιθανότερος μηχανισμός θεωρήθηκε η διέγερση της έκφρασης της κοννεξίνης Cx43, της βασικότερης πρωτεΐνης των χασματικών συνάψεων [146]. Ένας ακόμη πιθανός μηχανισμός είναι η εξάλειψη της παθολογικής νευρολογικής αναδιαμόρφωσης στο ισχαιμικό μυοκάρδιο [147].



Γράφημα 7. Παράδειγμα κοιλιακής ταχυκαρδίας, που εκφυλίζεται σε μαρμαρυγή σε έναν επίμυ της ομάδας ελέγχου (κάτω εικόνα) και ένα επεισόδιο κοιλιακής μαρμαρυγής σύντομης διάρκειας σε επίμυ που έλαβε αυξητική ορμόνη (πάνω εικόνα). (Από την παραπομπή [143])



Γράφημα 8. Η θεραπεία με αυξητική ορμόνη μείωσε τα επεισόδια κοιλιακών αρρυθμιών σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (control). * $p < 0,05$ Vs control (Από την παραπομπή [144] κατόπιν αδείας.)

Συμπερασματικά, από τις λίγες πειραματικές μελέτες που έχουν γίνει, φαίνεται η αυξητική ορμόνη να καταστέλλει την αρρυθμογένεση στην οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου ([143], [144]. Αντίθετα, **για την χρόνια φάση του εμφράγματος δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση της GH στην αρρυθμογένεση**, παρά μόνον για την γηρελίνη [146]. Μπορεί να υποθεθεί ότι η ευνοϊκή δράση της GH εμφανίζεται μετά από πρώιμη έναρξη της χορήγησής της μετά το έμφραγμα ([143], [145],[148]).

Ως πιθανότεροι μηχανισμοί θεωρούνται:

- η καταστολή της δράσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε κεντρικό επίπεδο ([145], [135]), αλλά και τοπικά στο μυοκάρδιο ([145],[147])
- η επίδραση στην έκφραση της κοννεξίνης 43, με αποτέλεσμα την βελτίωση της ηλεκτροφυσιολογικής αναδιαμόρφωσης [146]
- η κυτταροπροστατευτική δράση ([138],[139]), που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ισχαιμικής και εμφραγματικής ζώνης ([134],[135])
- αν και λιγότερο πιθανή, δεν μπορεί να αποκλειστεί η άμεση αντιαρρυθμική δράση της GH, μέσω της επίδρασης της στους διαύλους Ca^{++} [149], στο ιοντικό ρεύμα K^+ [150], στη διέγερση της αντλίας Na^+ / K^+ , όπως έχει περιγραφεί στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων [151].
- Τέλος, άλλος ένας πιθανός μηχανισμός θα μπορούσε να είναι η μείωση των αρρυθμιών που επάγονται λόγω των υποδοχέων τάσης, ως συνέπεια της ελαττωμένης τοιχωματικής τάσης στο κοιλιακό μυοκάρδιο ([129], [130],[134]).

Εξαιτίας των λιγοστών πειραματικών δεδομένων για τη δράση της GH στην αρρυθμογένεση αλλά και των ασαφών και αλληλοσυνδεόμενων αιτιολογικών παραγόντων που συμβάλλουν στη δράση αυτή, είναι απαραίτητη η διενέργεια περισσότερων μελετών, ώστε να αποδειχθεί ο ευεργετικός της ρόλος.

1.7.4.1. Η ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΟ ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η αυξημένη δράση του συμπαθητικού συστήματος μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει ενοχοποιηθεί τόσο για την πρόκληση κοιλιακών αρρυθμιών, όσο και για την δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η αλληλεπίδραση της αυξητικής ορμόνης με το αυτόνομο νευρικό σύστημα και η επίδραση της στην αρρυθμογένεση είναι περίπλοκη και δεν έχει κατανοηθεί επαρκώς. Επιπλέον, πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα περιέχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Κατά συνέπεια, η αναζήτηση και η διευκρίνιση των κυτταρικών μηχανισμών με τους οποίους η GH επηρεάζει την συμπαθητική διέγερση στο μυοκάρδιο χρήζει περαιτέρω ερευνητικής προσπάθειας.

Η επίδραση της GH στο αυτόνομο νευρικό σύστημα καταδεικνύεται από κλινικές μελέτες που αναφέρονται σε ασθενείς με ανεπάρκεια GH. Σε αυτές τις μελέτες φάνηκε ότι, οι ασθενείς αυτοί έχουν μειωμένο τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με αντίστοιχη αύξηση του τόνου του παρασυμπαθητικού, σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό [152]. Η ισορροπία μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος αποκαθίσταται με τη θεραπεία υποκατάστασης με GH [153]. Αντίθετα, οι *Bohlooly-Y M και συν.*, σε πειραματική έρευνα με γενετικά τροποποιημένους μύες που υπερεκφράζουν την GH, έδειξαν ότι η υπερέκφραση της GH μειώνει την καρδιακή συχνότητα και την περιεκτικότητα νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης στο μυοκάρδιο. Υποστήριξαν, λοιπόν, την άποψη ότι η GH δρα ως κεντρικός αναστολέας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [154].

Οι μελέτες που εξέτασαν την αλληλεπίδραση της GH και του αυτόνομου νευρικού συστήματος συνεχίστηκαν και σε πειραματικά πρότυπα εμφράγματος του μυοκαρδίου και χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Οι *Omerovic E και συν.* ερεύνησαν την επίδραση της πρώιμης θεραπείας με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη GH στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, σε επίμυες με έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το συμπέρασμα της έρευνας ήταν ότι, η GH προκαλεί μείωση των επιπέδων νοραδρεναλίνης τόσο στο πλάσμα όσο και στο μυοκάρδιο κατά τη χρόνια φάση (3 εβδομάδες μετά το έμφραγμα) [155]. Οι *Hatzistergos KE και συν.* έδειξαν ότι, η πρώιμη χορήγηση GH προκαλεί μείωση της

συγκέντρωσης της αδρεναλίνης, αλλά όχι της νοραδρεναλίνης, στο πλάσμα, κατά την οξεία φάση του εμφράγματος [135].

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι, η γηρελίνη αποτρέπει την αύξηση του συμπαθητικού τόνου μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια φάση [148]. Επιπλέον, η γηρελίνη διεγείρει τη δράση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος [145], διατηρώντας έτσι την ισορροπία του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Στο κοιλιακό μυοκάρδιο, η γηρελίνη αποτρέπει τη νευρική αναδιαμόρφωση, που συνίσταται σε αυξημένη πυκνότητα και ετερογένεια στη διασπορά των συμπαθητικών νευρικών απολήξεων, που παρατηρείται μετά το έμφραγμα. Με αυτό τον τρόπο, η γηρελίνη μπορεί να αμβλύνει τις επιδράσεις της συμπαθητικής διέγερσης [147].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΣΤΟΧΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου και οι συνέπειές του αποτελούν έναν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας στη σύγχρονη κοινωνία. Παρά τις σύγχρονες θεραπείες διάσωσης του ισχαιμικού μυοκαρδιακού ιστού, ο αριθμός των ασθενών με μετεμφραγματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και αιφνίδιο θάνατο λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής παραμένει υψηλός. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με GH μπορεί να αμβλύνει την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, αλλά η επίδρασή της στην αρρυθμιογένεση δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς.

Ο κύριος σκοπός του ερευνητικού πρωτοκόλλου ήταν να μελετηθεί η επίδραση της σταδιακής και ελεγχόμενης αποδέσμευσης της αυξητικής ορμόνης από ένα αλγινικό ικρίωμα στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της καρδιάς και στην κοιλιακή αρρυθμιογένεση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η μελέτη διεξήχθη πειραματικά στο in vivo ζωϊκό πρότυπο του επίμυος.

Δευτερεύων στόχος αποτέλεσε η διερεύνηση της ασφαλούς χρήσης του αλγινικού υδροπηκτώματος, ως προς τον κίνδυνο πρόκλησης αρρυθμιών. Τα σχετικά συμπεράσματα είναι σημαντικά προς την κατεύθυνση της χρήσης του βιοϋλικού αυτού ως μέσο για τη μεταφορά φαρμακευτικών ουσιών, όπως επίσης και ως ικρίωμα στο εμφραγματικό μυοκάρδιο.

Στην διατριβή αξιολογήθηκε μία πειραματική θεραπευτική παρέμβαση αναδόμησης του μυοκαρδίου ως προς την αρρυθμιογένεση. Εκτιμάται ότι τα αποτελέσματα των πειραματικών μελετών της διατριβής πιθανόν να προάγουν την έρευνα στον τομέα της αντιμετώπισης των μετεμφραγματικών κοιλιακών αρρυθμιών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ

Σε προηγούμενες πειραματικές μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί ποικίλα ζωικά πρότυπα, κατάλληλα για τη μελέτη της καρδιακής ανεπάρκειας και της αρρυθμογένεσης, όπως μύες, επίμυες, κόνικλοι, χοίροι, πρόβατα και πρωτεύοντα θηλαστικά [156]. Συχνά, επιλέγεται ένα μικρό ζωικό πρότυπο κατά τα πρώτα στάδια της έρευνας, ακολουθούμενο από επανάληψη της πειραματικής διαδικασίας σε μεγαλύτερα ζωικά πρότυπα.

Στα πειράματα της παρούσας διατριβής χρησιμοποιήθηκαν φυσιολογικοί αρσενικοί επίμυες, ένα από τα μικρότερα ζωικά πρότυπα, λόγω της καταλληλότητας τους ως πειραματικό πρότυπο καρδιακής ανεπάρκειας επαγόμενης από το έμφραγμα του μυοκαρδίου [157]. Συγκεκριμένα, οι επίμυες εμφανίζουν αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας μετά από απόφραξη της αριστερής στεφανιαίας, με πολλά κοινά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά με αυτά που παρατηρούνται στον άνθρωπο. Επίσης, οι επίμυες εμφανίζουν κοιλιακή αρρυθμογένεση τόσο κατά την φάση της οξείας ισχαιμίας, όσο και κατά τη χρόνια φάση του εμφράγματος, ευρήματα που προσομοιάζουν με αυτά στον άνθρωπο. Οι αρσενικοί επίμυες επιλέχθηκαν έναντι των θηλυκών, με σκοπό να αποφευχθούν φυλοσύνδετες διαφορές τόσο στην επιβίωση μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου, όσο και στην ανταπόκριση στην χορήγηση αυξητικών παραγόντων, ενδεχομένως λόγω των διαφορών στην πυκνότητα των υποδοχέων GH [155].

Δευτερεύοντες λόγοι επιλογής του συγκεκριμένου πειραματικού ζωικού προτύπου απετέλεσαν η δυνατότητα προμήθειας και συντήρησης σε χαμηλό κόστος, καθώς και η ύπαρξη του απαραίτητου εξοπλισμού για τη διεκπεραίωση των απαραίτητων πειραματικών μεθόδων.

Για να δημιουργηθεί το κατάλληλο πρότυπο αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, προκλήθηκε έμφραγμα του μυοκαρδίου με απολίπωση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας σε όλες τις ομάδες πειραματοζώων, εκτός από την ομάδα εικονικής επέμβασης.

3.2. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

Ο ερευνητικός σχεδιασμός περιελάμβανε δύο στάδια:

I. Πρώτο στάδιο, κατά το οποίο έγινε έλεγχος της αρρυθμιογένεσης κατά την οξεία φάση (πρώτο 24ωρο)

Στο στάδιο αυτό τα πειραματόζωα χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες :

- A.** Ομάδα ελέγχου, στην οποία χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός
- B.** Ομάδα πειραματοζώων, στην οποία εμφυτεύθηκε το βιολογικό ικρίωμα ΧΩΡΙΣ αυξητική ορμόνη
- C.** Ομάδα πειραματοζώων, στην οποία εμφυτεύθηκε το βιολογικό ικρίωμα ΜΕ αυξητική ορμόνη

Για το έλεγχο των αρρυθμιών στην οξεία φάση έγινε εμφύτευση στην περιτοναϊκή κοιλότητα πομπού τηλεμετρίας για τη συνεχή καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος για 24 ώρες.

Με την συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή, εκτιμήθηκαν τα επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής κατά το διάστημα αυτό. Επίσης, ελέγχθηκε η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και η θνητότητα κατά το χρονικό αυτό διάστημα.

Μετά τη διενέργεια του ελέγχου, γινόταν ευθανασία των πειραματοζώων, ακολουθούμενη από μέτρηση της εμφραγματικής περιοχής.

II. Δεύτερο στάδιο, κατά το οποίο έγινε έλεγχος της αρρυθμιογένεσης κατά τη χρόνια φάση, η οποία ορίστηκε 15 ημέρες μετά την πρόκληση του εμφράγματος

Στο δεύτερο στάδιο τα πειραματόζωα χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες :

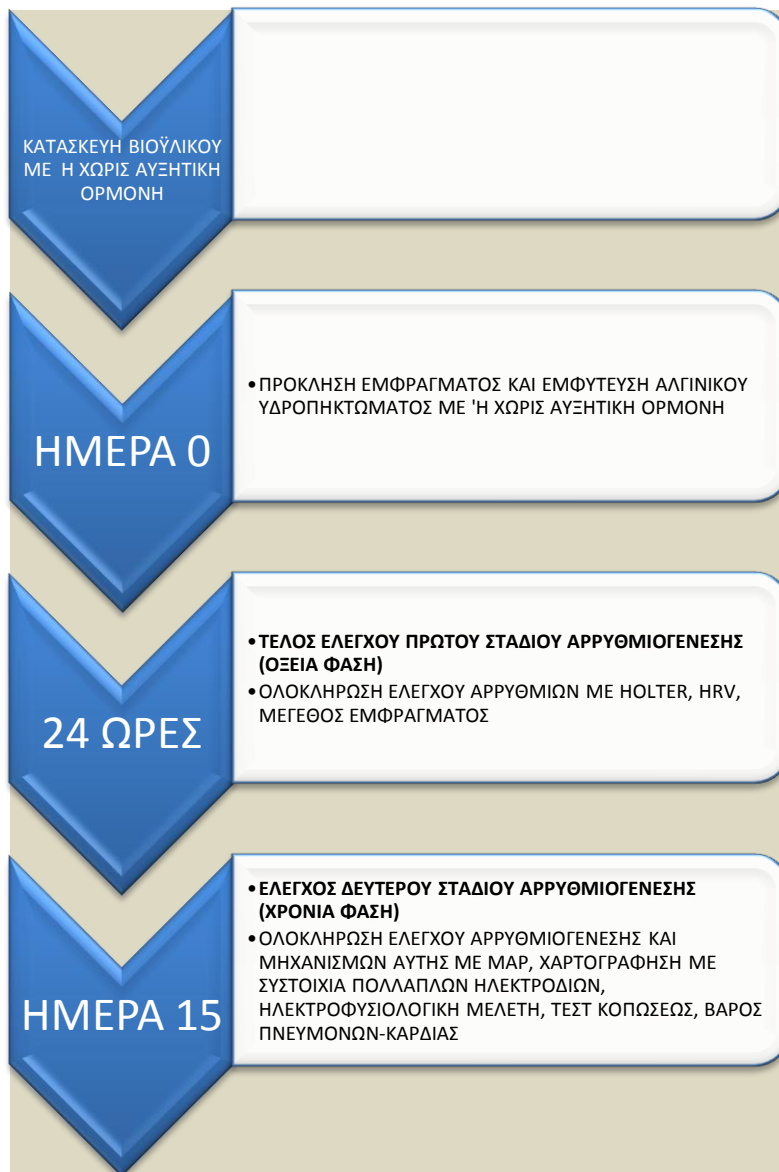
- A.** Ομάδα ελέγχου, στην οποία προκλήθηκε έμφραγμα και χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός
- B.** Ομάδα πειραματοζώων, στην οποία προκλήθηκε έμφραγμα και εμφυτεύθηκε το βιολογικό ικρίωμα ΧΩΡΙΣ αυξητική ορμόνη
- C.** Ομάδα πειραματοζώων, στην οποία προκλήθηκε έμφραγμα και εμφυτεύθηκε το βιολογικό ικρίωμα ΜΕ αυξητική ορμόνη
- D.** Ομάδα εικονικής επέμβασης, στην οποία έγινε θωρακοτομή ΧΩΡΙΣ να προκληθεί έμφραγμα και δεν χορηγήθηκε κανενός είδους θεραπεία

Για τη μελέτη των αρρυθμιών και του μηχανισμού αρρυθμιογένεσης στη χρόνια φάση (πειραματικό πρότυπο μετεμφραγματικής αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας) την 15η μετεμφραγματική ημέρα τα πειραματόζωα υπεβλήθησαν σε:

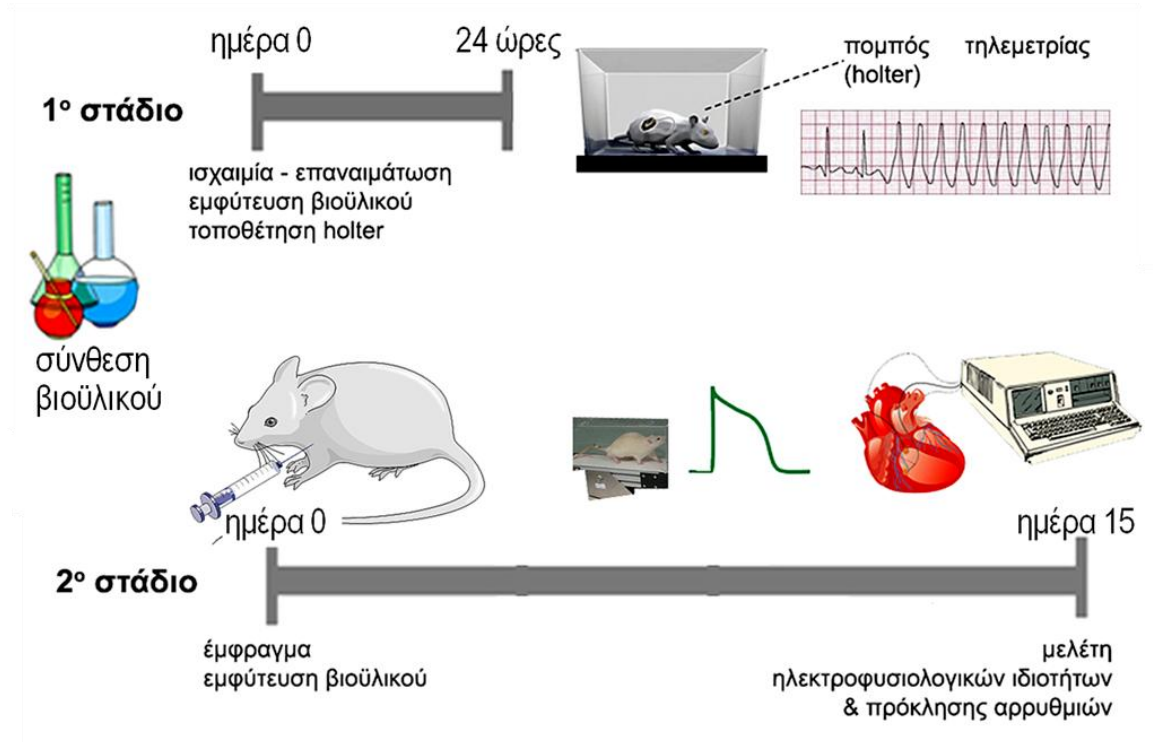
- 1) δοκιμασία κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα
- 2) ηλεκτροφυσιολογική μελέτη με προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση
- 3) καταγραφή του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας (MAP)
- 4) ταυτόχρονη καταγραφή των ηλεκτρογραμμάτων σε 32 σημεία του κοιλιακού μυοκαρδίου, με τη χρήση συστοιχίας πολλαπλών ηλεκτροδίων.

Μετά τη διενέργεια των παραπάνω ελέγχων γινόταν ευθανασία στα πειραματόζωα.

Στην Εικόνα 20 φαίνεται το διάγραμμα ροής με τα βήματα του πρωτοκόλλου. Στην Εικόνα 21 δίνεται σχηματική αναπαράσταση της οξείας και της χρόνιας φάσης.



Εικόνα 20. Στο διπλανό διάγραμμα ροής φαίνεται συνοπτικά η πορεία του πρωτοκόλλου. Έχουν επισημανθεί τα χρονικά ορόσημα όπου έγινε ο έλεγχος της αρρυθμιογένεσης.



Εικόνα 21. Σχηματική παράσταση των βημάτων του πρωτοκόλλου, με έμφαση στον διαχωρισμό της οξείας (1^ο στάδιο) και της χρόνιας (2^ο στάδιο) φάσης.

3.3. ΥΛΙΚΟ

Η πειραματική μελέτη έγινε σε αρσενικούς φυσιολογικούς επίμυες τύπου Wistar, ηλικίας 18 - 20 εβδομάδων και βάρους 280 - 400gr.

ΠΡΩΤΟ ΣΤΑΔΙΟ

Χρησιμοποιήθηκαν συνολικά **36 επίμυες** και χωρίστηκαν σε **3 ομάδες** ανάλογα με τη θεραπεία που έλαβαν:

- 1. ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ** η οποία έλαβε ως θεραπεία φυσιολογικό ορό που εγχύετο ενδομυοκάρδιακά γύρω από την ισχαιμική περιοχή (στο εξής αναφερόμενη ως control). **Περιλαμβάνονται 12 πειραματόζωα.**
- 2. ΟΜΑΔΑ** που έλαβε ως θεραπεία ΑΛΓΙΝΙΚΟ ΟΞΥ σε μορφή υδροπηκτώματος, το οποίο εγχύετο ενδομυοκάρδιακά γύρω από την ισχαιμική περιοχή (στο εξής αναφερόμενη ως gel). **Περιλαμβάνονται 12 πειραματόζωα.**
- 3. ΟΜΑΔΑ** που έλαβε ως θεραπεία ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ ΠΡΟΣΔΕΜΕΝΗ ΣΕ ΑΛΓΙΝΙΚΟ ΟΞΥ σε μορφή υδροπηκτώματος, το οποίο εγχύετο ενδομυοκάρδιακά γύρω από την ισχαιμική περιοχή (στο εξής αναφερόμενη ως gel + GH). **Περιλαμβάνονται 12 πειραματόζωα.**

Τα πειραματόζωα που απεβίωσαν διεγχειρητικά εξαιρέθηκαν από περαιτέρω ανάλυση.

ΔΕΥΤΕΡΟ ΣΤΑΔΙΟ

Χρησιμοποιήθηκαν συνολικά **24 επίμυες** και χωρίστηκαν σε **4 ομάδες**, ανάλογα με τη θεραπεία που έλαβαν:

- 1. ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ**, η οποία έλαβε φυσιολογικό ορό, που εγχύετο ενδομυοκάρδιακά γύρω από την ισχαιμική περιοχή (στο εξής αναφερόμενη ως control). **Περιλαμβάνονται 6 πειραματόζωα.**
- 2. ΟΜΑΔΑ**, που έλαβε ως θεραπεία ΑΛΓΙΝΙΚΟ ΥΔΡΟΠΗΚΤΩΜΑ, το οποίο εγχύετο ενδομυοκάρδιακά γύρω από την ισχαιμική περιοχή (στο εξής αναφερόμενη ως gel). **Περιλαμβάνονται 6 πειραματόζωα.**

3. ΟΜΑΔΑ, που έλαβε ως θεραπεία ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ ΠΡΟΣΔΕΜΕΝΗ ΣΕ ΑΛΓΙΝΙΚΟ ΥΔΡΟΠΗΚΤΩΜΑ, το οποίο εγχύετο ενδομυοκάρδιακά γύρω από την ισχαιμική περιοχή (στο εξής αναφερόμενη ως gel+GH). **Περιλαμβάνονται 6 πειραματόζωα .**
4. ΟΜΑΔΑ εικονικής επέμβασης, όπου έγινε θωρακοτομή, χωρίς να προκληθεί έμφραγμα και χωρίς να χορηγηθεί θεραπεία (στο εξής αναφερόμενη ως sham). **Περιλαμβάνονται 6 πειραματόζωα.**

Όσα πειραματόζωα απεβίωσαν από την 1η μέχρι και την 14η ημέρα εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Τα πειραματόζωα έλαβαν την κατάλληλη φροντίδα σύμφωνα με την ευρωπαϊκή νομοθεσία (*European Union directive for the protection of animals used for scientific purposes 609/1986, as revised in 2010/63/EU*). Φιλοξενούνταν σε κλωβούς από plexiglas (2 πειραματόζωα/κλωβό), υπό κατάλληλες συνθήκες εργαστηρίου, δηλαδή θερμοκρασίας (20°C-22 °C), υγρασίας (60%-70%), κύκλος φωτός/σκότους (12h:12h) και είχαν ελεύθερη πρόσβαση σε νερό και τροφή. Για τη διεξαγωγή των πειραμάτων ελήφθη άδεια από τις αρμόδιες αρχές.

3.4. ΜΕΘΟΔΟΣ

3.4.1. ΠΡΩΤΟ ΣΤΑΔΙΟ

3.4.1.1. ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΙΚΡΙΩΜΑΤΟΣ

Η κατασκευή του βιολογικού ικρίωματος έγινε με την πολύτιμη συμβολή του κ. Συμεών Αγαθόπουλου, αναπληρωτή καθηγητή του τμήματος Μηχανικών Επιστήμης Υλικών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, και τα μέλη της ερευνητικής του ομάδας, την κ. Ελεονώρα Μπάρκα και την κ. Μαρία Ρουμπή. Χρησιμοποιήσαμε έναν φυσικό πολυσακχαρίτη, το αλγινικό οξύ, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως (ενότητα 1.6.2.1). Το αλγινικό οξύ αναπτύσσει αυθόρμητα χηλικές ενώσεις με δισθενή κατιόντα, όπως το Ca^{++} , με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός τριδιάστατου δικτύου υδροπηκτώματος. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτή η ένωση μπορεί να γίνει *in situ*, μετά την εμφύτευση στο μυοκάρδιο, όπου αναπτύσσει ενώσεις με τα ιόντα Ca^{++} που ευρίσκονται στον εξωκυττάριο χώρο.

Το ικρίωμα κατασκευάστηκε με τη μέθοδο διάλυσης/διάχυσης και οι τελικές συγκεντρώσεις ήταν: αλγινικό οξύ 1 wt%, 8 mM GDL, και 1,3 mM $CaCl_2$. Το υδροπήκτωμα παρασκευάστηκε με διάλυση άλατος αλγινικού νατρίου (Pronova, Oslo, Norway) σε φυσιολογικό ορό, χρησιμοποιώντας μαγνητική ανάδευση. Στη συνέχεια, ένα δεύτερο διάλυμα παρασκευάστηκε διαλύοντας D-(+)- Gluconic acid δ-lactone (G4750-SIGMA, Sigma Aldrich) και αφυδατωμένο $CaCl_2$ σε φυσιολογικό ορό (Fluka Analytical, Sigma Aldrich), το οποίο προστέθηκε στάγδην (200μl) στο πρώτο διάλυμα υπό συνεχή ανάδευση. Σε αυτό το υδροπήκτωμα στην περίπτωση της ομάδας πειραματοζώων gel+GH ενσωματώθηκε και το μόριο της αυξητικής ορμόνης. Η αυξητική ορμόνη που χρησιμοποιήθηκε ήταν η Somatotropine (Sigma Aldrich, S8648), η οποία, αφού διαλύθηκε σε φυσιολογικό ορό, προστέθηκε στάγδην στο διάλυμα αλγινικού νατρίου υπό συνεχή μαγνητική ανάδευση για 30 λεπτά. Το τελικό υδροπήκτωμα αποκτήθηκε μετά και την προσθήκη του D-(+)- gluconic acid δ-

lactone/CaCl₂. Το τελικό υδροπήκτωμα περιείχε 5μg GH για κάθε 0.2 ml υδροπηκτώματος. Το συγκεκριμένο υλικό χαρακτηρίζεται από χαμηλό ιξώδες πριν την εμφύτευση στο μυοκάρδιο, λόγω της χαμηλής ποσότητας CaCl₂. Μετά την έγχυση στο μυοκάρδιο, το βιοϋλικό μετατρέπεται άμεσα σε υψηλής πυκνότητας, λόγω των δεσμών που αναπτύσσει με τα ιόντα Ca⁺⁺ που βρίσκονται στον εξωκυττάριο χώρο.

3.4.1.2. ΕΠΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Η επαγωγή της αναισθησίας έγινε με την τοποθέτηση του επίμυος σε ειδικό κλωβό (model 7900/10, Ugo Basile, Varese, Italy) στον οποίο γινόταν εισροή μίγματος 5% σεβοφλουρανίου (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) και οξυγόνου περιεκτικότητας 21% με ροή 2%. Στη συνέχεια διενεργείτο διασωλήνωση με φλεβοκαθετήρα 14G, με τη βοήθεια λαρυγγοσκοπίου. Η επιβεβαίωση επιτυχούς διασωλήνωσης γινόταν κλινικά, με επισκόπηση του θώρακα, όπου παρατηρείτο ομότιμη έκπτυξη των ημιθωρακίων.

Ακολουθούσε μηχανικός αερισμός του πειραματοζώου με τη χρήση ειδικού αναπνευστήρα για τρωκτικά (model 7025, Ugo Basile, Comerio, VA, Italy) με ρυθμό 85 αναπνοές/λεπτό. Η διατήρηση της αναισθησίας γινόταν με μίγμα 2% σεβοφλουρανίου και οξυγόνου 21% με ροή 2%.

3.4.1.3. ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ-ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ

Σε όλα τα πειράματα, εφαρμόζετο αντισηψία με ιωδιούχο ποβιδόνη, μετά την αφαίρεση του τριχώματος από την πρόσθια επιφάνεια του θώρακα. Με το πειραματόζωο σε ύπτια θέση, διενεργείτο πλάγια θωρακοτομή. Ακολούθως, διαχωρίζονταν τα μυϊκά στρώματα του αριστερού πρόσθιου θωρακικού τοιχώματος και συγκρατούνταν με δύο ράμματα 2-0 εκατέρωθεν της τομής, ώστε να υπάρχει ελεύθερο πεδίο για τη διάνοιξη του 5ου μεσοπλεύριου διαστήματος. Ακολουθούσε η διάνοιξη στο 5ο μεσοπλεύριο διάστημα, αρχικά με ήπιο διαχωρισμό των μεσοπλεύριων μυών και έπειτα με την τοποθέτηση θωρακοδιαστολέα, ώστε να είναι ορατή η καρδιά για

περαιτέρω χειρισμούς. Στη συνέχεια, αφού γινόταν τομή στο περικάρδιο, η καρδιά αποκαλυπτόταν με μία ήπια πίεση κάτω από την ξιφοειδή απόφυση, ώστε να τοποθετηθεί ένα ράμμα 6-0 στην κορυφή της. Κατόπιν, με ήπια έλξη της καρδιάς από το ράμμα κορυφής, γινόταν απολίνωση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας 4mm από την έκφυσή της, με τη χρήση ράμματος από μετάξι διαμέτρου 4-0. Το ράμμα διέτρεχε μεταξύ του κώνου της πνευμονικής αρτηρίας και του αριστερού ωτίου [85]. Επειδή ο επίμυς διαθέτει πολύ μικρές και μη ορατές (ακόμη και με τη χρήση μεγεθυντικού φακού) στεφανιαίες αρτηρίες, είναι απαραίτητη η χρήση των οδηγών αυτών σημείων. Το ράμμα συγκρατούνταν με μια παγίδα, η περισφιγξη της οποίας προκαλούσε ισχαιμία του μυοκαρδίου, όπως φαίνεται στην Εικόνα 23. Η ισχαιμία διαπιστώνετο από την ανάσπαση του διαστήματος ST σε τουλάχιστον 2 απαγωγές, σε ηλεκτροκαρδιογράφημα 6 απαγωγών (QRS-Card digital PC-ECG, Pulse Biomedical Inc., PBI, Norristown PA, USA), το οποίο κατεγράφετο καθ' όλη τη διεγχειρητική περίοδο (εικόνα 24).

Μετά από 30 λεπτά ισχαιμίας, η επαναιμάτωση επιτυγχάνετο απελευθερώνοντας την παγίδα. Η αναζωογόνηση σε περίπτωση κοιλιακής μαρμαρυγής ήταν επιτρεπτή κατά τη διάρκεια του πειράματος και γινόταν με επικαρδιακή απινίδωση με συνεχές ρεύμα από συστοιχία 9V, ακολουθούμενη από θωρακικές συμπίεσεις για 1 λεπτό. Η προσπάθεια εγκαταλείπονταν μετά την τρίτη απινίδωση. Μετά το πέρας των χειρουργικών χειρισμών και την εκκίνηση της μακροχρόνιας καταγραφής, δεν ήταν επιτρεπτή η αναζωογόνηση.



Εικόνα 22. Ηλεκτροκαρδιογράφημα κατά την πρόκληση εμφράγματος. Είναι εμφανής η ανάσπαση του διαστήματος ST στις απαγωγές I και II.



Εικόνα 23. Το ράμμα μεταξύ του αριστερού ωτίου και του πνευμονικού κώνου συγκρατούνταν με μια παγίδα, η περίσφιγξη της οποίας προκάλούσε ισχαιμία του μυοκαρδίου.

3.4.1.4. ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΙΚΡΙΩΜΑΤΟΣ

Μετά από 10 λεπτά επαναιμάτωσης, η καρδιά αποκαλύπτετο με ήπια έλξη του ράμματος 6-0, που είχε τοποθετηθεί στην κορυφή της. Συνολικά 0.2 ml βιοϋλικού με αλγινικό (ΜΕ ή ΧΩΡΙΣ αυξητική ορμόνη) χορηγείτο με 6 ενδομυοκαρδιακές ενέσεις. Συγκεκριμένα, χορηγείτο στο προσθιοπλάγιο τοίχωμα, που περιελάμβανε την περισφαιμική περιοχή (εικόνα 25). Η ομάδα ελέγχου ελάμβανε ίση ποσότητα φυσιολογικού ορού. Ακολούθως, η καρδιά επαναφέρετο στο θώρακα και αφαιρείτο το ράμμα κορυφής. Γινόταν συρραφή των πλευρών και των θωρακικών μυών και, ακολούθως του δέρματος. Τέλος, γινόταν εκκένωση του πνευμοθώρακα και αποκατάσταση του όγκου των πνευμόνων.

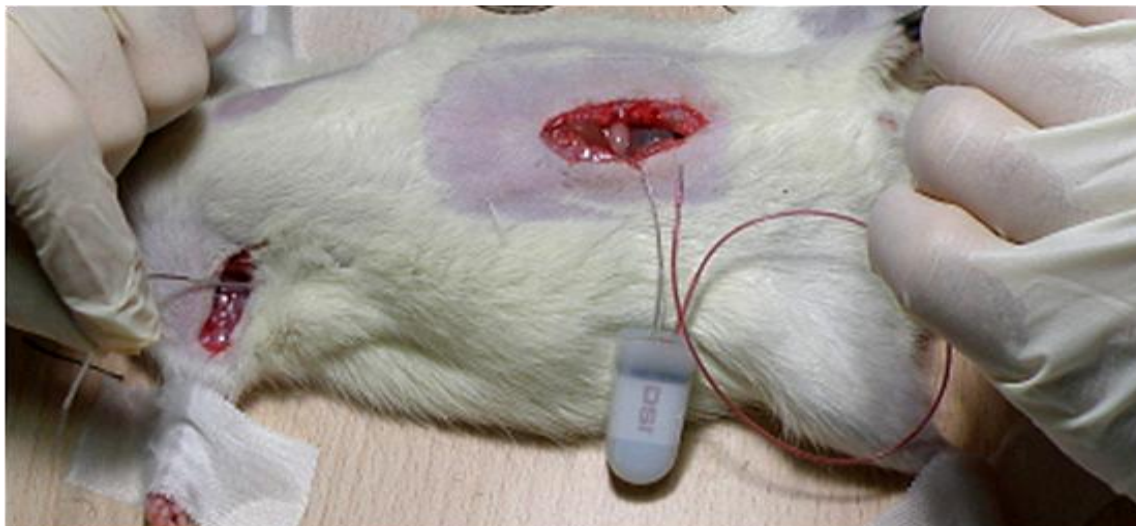


Εικόνα 24. Εμφύτευση αλγινικού υδροπηκτώματος με ενδομυοκαρδιακές εγχύσεις στο προσθιοπλάγιο τόιχωμα της αριστερής κοιλίας.

3.4.1.5. ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΠΟΜΠΟΥ ΤΗΛΕΜΕΤΡΙΑΣ

Η συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή επιτυγχάνεται με τη χρήση μικρών πομπών τηλεμετρίας (TCA-F40, Data Sciences International, DSI, Transoma Medical, Arden Hills, MN, USA). Η εμφύτευση των μικρο-πομπων επιτρέπει τη συνεχή ασύρματη καταγραφή και ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση σε πειραματόζωα, χωρίς την επίδραση αναισθησίας.

Ο μικρο-πομπός τηλεμετρίας είναι βάρους 7gr και όγκου 3 cm³, και διαθέτει 2 ανοξείδωτα στρώματα, τα οποία καλύπτονται από σιλικόνη καθ' όλο το μήκος τους. Ο πομπός είναι συνδεδεμένος με δύο ηλεκτρόδια. Ο πομπός αυτός εμφυτεύεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα, μετά από μέση τομή στην κοιλιακή χώρα, και τα ηλεκτρόδια οδηγούνται υποδορίως και σταθεροποιούνται με ράμμα 6-0 στο δεξί άνω άκρο (κάτω από τη δεξιά κλείδα) το αρνητικό και στο αριστερό κάτω άκρο το θετικό (εικόνα 26). Ακολούθως, γινόταν σύγκλειση της τομής, αποσωλήνωση του ζώου και τοποθέτησή του σε κλωβό πάνω στην ειδική πλάκα-δέκτη (RCA-1020, DSI), ώστε να γίνει η συνεχής ηλεκτρικαρδιογραφική καταγραφή. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα κατεγράφεται και αναπαράγεται σε πραγματικό χρόνο με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού (Dataquest Acquisition & Analysis System A.R.T. 2.2, DSI) και αποθηκεύονται για περαιτέρω ανάλυση.



Εικόνα 25. Εμφύτευση πομπού τηλεμετρίας στην περιτοναϊκή κοιλότητα του επίμυου.

3.4.1.6. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ

Η ανάλυση έγινε κατά τυφλό τρόπο, χωρίς επίγνωση της θεραπείας που χορηγήθηκε σε κάθε πειραματόζωο. Ανιχνεύτηκαν τα επεισόδια μονόμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας, πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής. Η διάρκεια του κάθε επεισοδίου υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την κλίμακα χρόνου παρεχόμενη από το λογισμικό του ειδικού προγράμματος. Επειδή ο διαχωρισμός κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής είναι συχνά πολύ δύσκολος στους επίμυες, υπολογίστηκαν αθροιστικά ως κοιλιακές ταχυαρρυθμίες (και αναφέρονται ως VT/VF). Ο αριθμός και η διάρκεια των επεισοδίων VT/VF καταγράφηκαν ανά ώρα μετά την επαναιμάτωση και εκφράστηκαν ως μέση τιμή συνολικά για το χρόνο που επιβίωσε το κάθε πειραματόζωο. Υπολογίστηκε, επίσης, η μέση διάρκεια ανά επεισόδιο VT/VF για κάθε επίμυ.

3.4.1.7. ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Ο χρόνος επιβίωσης προσδιορίστηκε με ακρίβεια από την 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή. Ανάλογα με την ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα υπήρξε ο διαχωρισμός σε ταχυαρρυθμικό θάνατο (κοιλιακή ασυστολία ως επακόλουθο

εμμένουσας κοιλιακής μαρμαρυγής) και σε βραδυαρρυθμικό θάνατο (φλεβοκομβική ταχυκαρδία, που μεταπίπτει αιφνίδια σε φλεβοκομβική βραδυκαρδία, πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό και ασυστολία).

3.4.1.8. ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Καρδιακή συχνότητα

Η καρδιακή συχνότητα (heart rate: HR) υπολογίστηκε από τη μέση τιμή όλων των συνεχόμενων διαστημάτων RR, αφού αποκλείστηκαν οι κοιλιακές εκπολώσεις που δεν προέρχονταν από φλεβοκομβικό ερέθισμα, από τον τύπο $HR = 60000/RR$.

Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας

Ο όρος *μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας* αναφέρεται στη χρονική διακύμανση της περιόδου μεταξύ δύο διαδοχικών εκπολώσεων. Προσδιορίζεται από τα διαστήματα RR στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και περιγράφει τις μεταβολές τους. Η ακολουθία των διαστημάτων RR χαρακτηρίζεται από διακυμάνσεις γύρω από μία μέση τιμή, οι οποίες είναι αποτέλεσμα της διαρκούς ρύθμισης της εκπόλωσης του φλεβοκόμβου από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Επομένως, η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας αποτελεί έναν χρήσιμο δείκτη για τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ

Οι μέθοδοι ανάλυσης της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: (α) τη γραμμική ανάλυση, στην οποία περιλαμβάνονται η ανάλυση στο πεδίο του χρόνου και στο πεδίο των συχνοτήτων και (β) τη μη-γραμμική δυναμική ανάλυση.

ΓΡΑΜΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η γραμμική ανάλυση συνίσταται στη στατιστική ανάλυση ενός σήματος και μπορεί να γίνει με παραμέτρους στο πεδίο του χρόνου και με παραμέτρους στο πεδίο των συχνοτήτων.

Πεδίο του χρόνου

Στο πεδίο του χρόνου, οι δείκτες της ανάλυσης που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι η τυπική απόκλιση όλων των RR χρονικών διαστημάτων (SDNN) και η τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ διαδοχικών RR χρονικών διαστημάτων (RMSSD).

Πεδίο των συχνοτήτων

Η ανάλυση στο πεδίο των συχνοτήτων συνίσταται από το φάσμα ισχύος της RR χρονοσειράς [158]. Οι δείκτες που χρησιμοποιούνται συνήθως για την ανάλυση στο πεδίο των συχνοτήτων είναι οι εξής [159]:

- η ολική ισχύς των RR διαστημάτων, που αντικατοπτρίζει τη συνολική ρύθμιση της καρδιακής συχνότητας από το αυτόνομο νευρικό σύστημα
- η ζώνη υψηλής συχνότητας (HF), που επηρεάζεται από την αναπνευστική λειτουργία, για την οποία μεσολαβεί το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα
- η ζώνη χαμηλής συχνότητας (LF), που οφείλεται στην δράση των τασεοϋποδοχέων και επηρεάζεται κυρίως από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα
- ο λόγος LF προς HF, που είναι ένας δείκτης της ισορροπίας του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος. Υψηλές τιμές αυτού του λόγου υποδεικνύουν επικράτηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [160].

ΜΗ ΓΡΑΜΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η μη-γραμμική ανάλυση επιτελείται συχνά συμπληρωματικά με τη γραμμική ανάλυση. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διατριβή είναι ο σχεδιασμός των γραφημάτων Poincarè. Το γράφημα Poincarè είναι ένα διάγραμμα στο οποίο κάθε διάστημα RR μίας καταγραφής αναπαρίσταται γραφικά σε συνάρτηση με το

προηγούμενο διάστημα RR, για ένα προκαθορισμένο χρονικό διάστημα. Κάθε δεδομένο στη γραφική παράσταση αποτελεί ένα ζεύγος διαδοχικών RR διαστημάτων, όπου ο άξονας x εκφράζει το κάθε RR διάστημα ενώ ο άξονας y το αμέσως προηγούμενο RR διάστημα. Η γραφική παράσταση αποτελεί, ουσιαστικά, ένα διάγραμμα διασποράς των δεδομένων γύρω από την μέση γραμμή.

Το διάγραμμα Poincarè παρέχει οπτική (με την μορφολογία γραφήματος) καθώς και ποσοτική ανάλυση των RR διαστημάτων και μπορεί να αποκαλύψει μεταβολές, που δεν είναι εύκολα ανιχνεύσιμες με τη γραμμική ανάλυση. Η βραχυπρόθεσμη μεταβολή των RR διαστημάτων είναι περισσότερο πιθανό να σχετίζεται με τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού ΝΣ και η παθολογική διασπορά στα διαγράμματα Poincarè συσχετίζεται με την εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας [161].

Χρησιμοποιήσαμε δείκτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, οι οποίοι υπολογίστηκαν με βάση τη συνολική διάρκεια καταγραφής. Πιο συγκεκριμένα :

- 1) στη γραμμική ανάλυση, εστίασαμε στην ανάλυση στο πεδίο των συχνοτήτων, όπου αναφέρουμε το **λόγο της ζώνης χαμηλής συχνότητας (LF, 0,195-0,605 Hz) προς τη ζώνη υψηλής συχνότητας (HF, 0,605-2.5 Hz)**, που αποτελεί δείκτη λειτουργίας του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος και της ισορροπίας αυτών
- 2) στη μη-γραμμική δυναμική ανάλυση, σχεδιάστηκαν διαγράμματα Poincarè. Η διασπορά του διαγράμματος, που αντικατοπτρίζει τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, υπολογίστηκε με την τυπική απόκλιση (**S.D.1**) των αποστάσεων από τη γραμμή που ορίστηκε ως $y=x$.

Για την ανάλυση της ΜΚΣ χρησιμοποιήσαμε το λογισμικό Kubios HRV-software (version 2.1, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Department of Applied Physics, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland).

3.4.1.9. ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΤΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ

Η ισχαιμική και η εμφραγματική ζώνη υπολογίστηκαν στο τέλος της 24ωρης παρακολούθησης με τον εξής τρόπο:

Γινόταν ευθανασία των πειραματοζώων με ενδοκαρδιακή ένεση χλωριούχου καλίου, έτσι ώστε όλες οι καρδιές να ευρίσκονται σε διαστολική φάση. Ακολούθως, η καρδιά διαχωρίζετο και τοποθετείτο σε μια συσκευή έγχυσης, συγκρατούμενη από την αορτή με ένα ράμμα 4-0. Στη συνέχεια, γινόταν περίσφιξη του ράμματος στο σημείο που είχε γίνει η απολίνωση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και γινόταν έγχυση στην αορτή ενός διαλύματος, αποτελούμενου από φθορίζοντα μικροσφαιρίδια (Duke Scientific Corp., Palo Alto, CA, USA), διαλυμένα σε φυσιολογικό ορό, για διάρκεια 5 λεπτών. Στη συνέχεια τοποθετούντο σε καταψύκτη (-20°C) για 24 ώρες και έπειτα τεμαχίζοντο σε τομές των 2mm. Έπειτα, εμποτίζοντο με διάλυμα 1% triphenyltetrazolium chloride, με διαλύτη αποτελούμενο από ισοτονικό ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικού οξέος, στους 37°C, με pH 7,4 για 20 λεπτά. Τέλος, οι τομές εμποτίζοντο για άλλες 24 ώρες σε διάλυμα φορμαλδεΐδης 10%.

Η ισχαιμική περιοχή, η εμφραγματική περιοχή (εικόνα 27) και το υγιές μυοκάρδιο ανιχνεύοντο κάτω από υπεριώδες φως ($\lambda=366\text{nm}$) και σχηματίζονταν σε οξικό χαρτί. Στη συνέχεια, σαρώνοντο με scanner υψηλής ανάλυσης (Scanjet 4570c/5500c, Hewlett-Packard, Palo Alto, CA, USA) και οι μετρήσεις γίνονταν με τη χρήση του λογισμικού προγράμματος Image Tool (University of Texas, USA). Στις μετρήσεις, ο όγκος υπολογίζετο πολλαπλασιάζοντας την κάθε περιοχή με το πάχος της κάθε τομής και, τέλος, υπολογίζετο το εκατοστιαίο ποσοστό της ισχαιμικής και της εμφραγματικής περιοχής. Η εμφραγματική περιοχή εκφράστηκε, τελικά, ως ο λόγος της νεκρωθείσας προς την ισχαιμική περιοχή.



Εικόνα 26. Τομές του κοιλιακού μυοκαρδίου. Στην παραπάνω εικόνα διακρίνεται εμφανώς η εμφραγματική περιοχή (ωχρή ζώνη). Η ισχαιμική περιοχή, αντίθετα, δεν είναι εμφανής παρά μόνο με τη χρήση φθορίζουσας λάμπας.

3.4.1.10. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Η μειωμένη κινητικότητα του πειραματοζώου αποτελεί ένα δείκτη καρδιακής ανεπάρκειας. Με τη χρήση του λογισμικού προγράμματος ανάλυσης (A.R.T.2.2., Dataquest, Data Sciences International, Transoma Medical, Arden Hills, MN, USA) εκτιμήθηκε η αυθόρμητη κίνηση των επιμύων. Συγκεκριμένα, καταγράφηκε ο αριθμός μετακινήσεων του πειραματοζώου, μέσω της μεταβολής ισχύος του σήματος του τηλεπομπού.

3.4.1.11. IN VITRO ΑΠΟΔΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΑΛΓΙΝΙΚΟΥ ΥΔΡΟΠΗΚΤΩΜΑΤΟΣ

Η in vitro βιοαποικοδόμηση προσδιορίστηκε σε 5ml αλγινικού υδροπηκτώματος, το οποίο τοποθετήθηκε στον πυθμένα ενός δοχείου. Στην συνέχεια, προστέθηκαν 4 ml αποσταγμένου νερού πάνω από το υδροπήκτωμα και το δοχείο επώαστηκε στους 37°C. Κατόπιν, 4 ml του υπερκείμενου υγρού συλλέχθηκαν ως δείγμα στις χρονικές στιγμές: 1 ώρα, 3 ώρες, 6 ώρες, 12 ώρες και 24 ώρες και ακολούθως μία φορά την ημέρα για

συνολικά 8 ημέρες. Έπειτα, κατεγράφη η ένταση της απορρόφησης με φωτόμετρο υπεριώδους ακτινοβολίας (UV-Vis mini 1240, Spectrophotometer, Shimadzu, Kyoto, Japan), και σημειώθηκαν οι ζώνες απορρόφησης μεταξύ 240nm και 300nm, χαρακτηριστικές για τα συστατικά του αλγινικού υδροπηκτώματος [162]. Η πρωτεϊνική συγκέντρωση υπολογίστηκε από τις μέγιστες τιμές απορρόφησης με τη χρήση της πρότυπης καμπύλης.

3.4.1.12. ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΡΥΘΜΟ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ

Η απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης από το αλγινικό υδροπήκτωμα υπολογίστηκε με φασματομετρία φθορισμού (RF-5301 PC, Spectrophotometer, Shimadzu), η οποία επιτρέπει ακριβείς μετρήσεις σε νανοκλίμακα. Αυτή η δοκιμασία βασίζεται στην εύρεση ειδικών εσωτερικών φθοριζόντων ανιχνευτών, αποτελούμενων από υπολείμματα τυροσίνης και τρυπτοφάνης, που προσδένονται στη GH, βασιζόμενοι στην ευαισθησία τους στο ηλεκτρονικό περιβάλλον. Καταγράφηκαν φάσματα στα κύματα εκπομπής των 329 nm και στα κύματα διέγερσης των 280 nm, με τη χρήση πρότυπης καμπύλης. Η καμπύλη προσδιορίστηκε σε αποσταγμένο νερό και διαλύματα GH, σε διάφορες συγκεντρώσεις. Τα δείγματα αλγινικού υδροπηκτώματος, με ή χωρίς GH ελέγχθηκαν στη 1 ώρα, 3 ώρες, 6 ώρες, 12 ώρες και 24 ώρες μετά και ακολούθως μία φορά την ημέρα για 4 ημέρες.

Οι μετρήσεις για το ρυθμό βιοαποικοδόμησης του βιολογικού ικριώματος και απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης in vitro έγιναν με την πολύτιμη συμβολή του κ. Συμεών Αγαθόπουλου, αναπληρωτή καθηγητή του τμήματος Μηχανικών Επιστήμης Υλικών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, και τα μέλη της ερευνητικής του ομάδας, την κ. Ελεονώρα Μπάρκα και την κ. Μαρία Ρουμπή.

3.4.1.13. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλες οι τιμές αναφέρονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση. Σχεδιάστηκαν καμπύλες επιβίωσης των πειραματόζων κατά Kaplan-Meier και η ετερογένεια εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία χ^2 , ακολουθούμενη από τη δοκιμασία Wilcoxon κατά Peto & Peto για τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων.

Η σύγκριση των διαφορών μεταξύ των ομάδων σε συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή έγινε με τη δοκιμασία ανάλυσης μεταβλητότητας, ακολουθούμενη από την post-hoc δοκιμασία πολλαπλών σταδίων κατά Duncan. Οι μεταβολές των συνεχών μεταβλητών κατά τη διάρκεια του χρόνου εκτιμήθηκαν με την ανάλυση μεταβλητότητας για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Ο αριθμός των επεισοδίων κοιλιακών ταχυαρρυθμιών και η διάρκειά τους παρουσίασαν εξαιρετικά ασύμμετρη κατανομή. Παρ' όλα αυτά, η λογαριθμική μετατροπή τους με τη μέθοδο Box-Cox επέτρεψε τη χρήση παραμετρικών δοκιμασιών. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 0.05.

3.4.2. ΔΕΥΤΕΡΟ ΣΤΑΔΙΟ

3.4.2.1. ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΙΚΡΙΩΜΑΤΟΣ

Η κατασκευή του βιολογικού ικρίωματος έγινε με την πολύτιμη συμβολή του κ. Συμεών Αγαθόπουλου, αναπληρωτή καθηγητή του τμήματος Μηχανικών Επιστήμης Υλικών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, και τα μέλη της ερευνητικής του ομάδας, την κ. Ελεονώρα Μπάρκα και την κ. Μαρία Ρουμπή.

Το ικρίωμα αποτέλεσε ένα μίγμα αλγινικού οξέος χαμηλού μοριακού βάρους και υψηλού μοριακού βάρους. Για την παρασκευή του αλγινικού οξέος υψηλού μοριακού βάρους, χρησιμοποιήθηκε σκόνη άλατος αλγινικού οξέος (alginate sodium salt) με υψηλή περιεκτικότητα σε συμπλέγματα γουλουρονικού οξέος (FMC Biopolymers, Oslo, Norway). Το αλγινικό οξύ χαμηλού μοριακού βάρους αποκτήθηκε με υδρόλυση της αλυσίδας του αλγινικού οξέος υπό όξινες συνθήκες [163]. Τα φάσματα των δειγμάτων

κατεγράφησαν σε Jasco FT-IR φασματοφωτόμετρο, χρησιμοποιώντας πελλέτες KBr. Καταγράφηκαν οι χαρακτηριστικές κορυφές απορρόφησης στα 3458, 2933, 1614, 1321, 1161, 1095, και 1026 cm^{-1} . Το αλγινικό οξύ οξειδώθηκε με υπεριοδικό νάτριο (NaIO_4 , Sigma) σε σκοτεινό δωμάτιο για 19 ώρες. Μετά από πλήρη κάθαρση μέσω διαπίδυσης με απιονισμένο-αποσταγμένο νερό για 3 ημέρες, το στερεό οξειδωμένο προϊόν επαναχαρακτηρίστηκε με FTIR- φασματοσκοπία. Τέλος, η GH (Somatotropin, Sigma Aldrich) συνδέθηκε με ομοιοπολικούς δεσμούς με την αλυσίδα του αλγινικού οξέος, με τη χρήση χημείας καρβοδιιμιδίων, με τη χρήση EDAC (E-1769, Sigma), NHSS (24510, Pierce Co., Dallas, TX, USA) και MES-buffer (M-8250, Sigma) ως αντιδραστηρίων. Προσδέθηκαν 0,044 μmol αυξητικής ορμόνης (GH) για κάθε γραμμάριο αλγινικού οξέος.

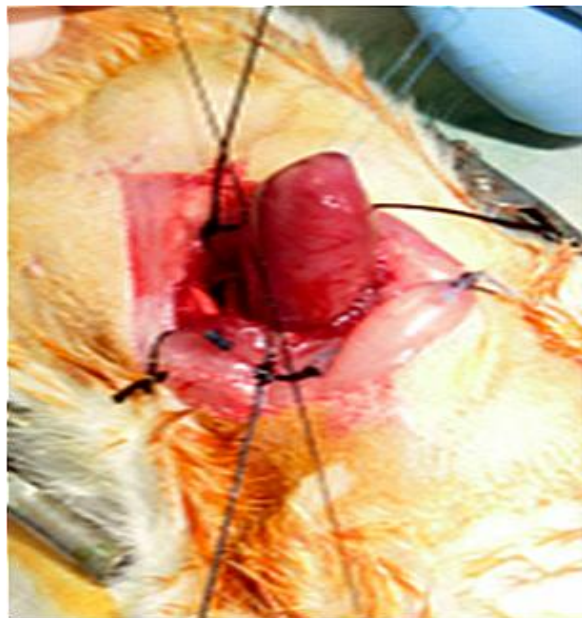
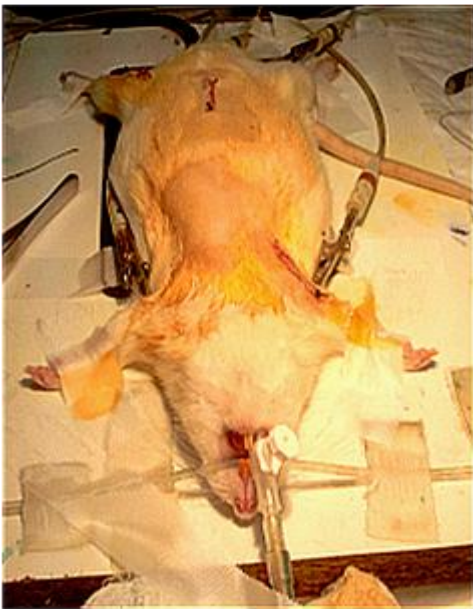
Το τελικό μίγμα διαλύθηκε σε διάλυμα NaCl 155mM και περιεκτικότητας 1.2 wt% με ήπια ανάδευση. Κάθε επίμυς έλαβε 0,2 ml αλγινικού υδροπηκτώματος με 2.5 μg GH. Είναι αξιοσημείωτο ότι μετά τη λυοφιλοποίησή του, προήλθε ένα ικρίωμα υψηλού πορώδους με μέση κατανομή διαμέτρου πόρων 100 μm (mercury porosimetry measurements). Το ιξώδες του παραγόμενου alginate-GH ενέσιμου ικρίωματος πριν την εμφύτευση στο μυοκάρδιο ήταν 0.07 Pa·s στους 37 °C.

Προκαταρκτικά πειράματα έδειξαν ότι το ιξώδες αυξάνεται μετά την εμφύτευση, καθώς το αλγινικό υδροπηκτώμα προσλαμβάνει ιόντα Ca^{++} που υπάρχουν στον εξωκυττάριο χώρο. Πράγματι, θεωρητικοί υπολογισμοί DFT (density functional theory) σε συνδυασμό με πειραματικές μετρήσεις του δυναμικού ιξώδους του αλγινικού ικρίωματος με ποικίλες συγκεντρώσεις Ca^{++} εκτίμησαν την τιμή του μέγιστου δυναμικού ιξώδους μετά τη φάση μετατροπής σε υδροπηκτώμα σε 0.38 ± 0.02 Pa·s.

3.4.2.2. ΕΠΑΓΩΓΗ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Μετά την διασωλήνωση και τον μηχανικό αερισμό των πειραματόζων με τον τρόπο που περιγράφηκε στο πρώτο μέρος, η διατήρηση της αναισθησίας γινόταν με μίγμα οξυγόνου και 2% σεβοφλουρανίου (Εικόνα 28). Μετά από πλάγια θωρακοτομή, γινόταν απολίνωση 4mm από την έκφυση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, με τη χρήση

ράμματος μετάξης 4-0, μεταξύ του κώνου της πνευμονικής αρτηρίας και του αριστερού ωτίου (Εικόνα 29). Η περίσφιγξη του ράμματος προκάλούσε ισχαιμία του μυοκαρδίου, η οποία πιστοποιείτο με ανάσπαση του ST διαστήματος σε τουλάχιστον 2 απαγωγές, σε Ηλεκτροκαρδιογράφημα 6 απαγωγών (QRS-Card digital PC-ECG, Pulse Biomedical Inc., PBI, Norristown PA, USA) που κατεγράφετο διεγχειρητικά. Το ράμμα παρέμεινε περισφιγμένο στην καρδιά και δεν ακολουθούσε επαναιμάτωση. Η αναζωογόνηση σε περίπτωση κοιλιακής μαρμαρυγής ήταν επιτρεπτή κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και γινόταν με επικαρδιακή απινίδωση, όπως περιγράφηκε στο πρώτο μέρος. Η προσπάθεια εγκαταλείπεται μετά το τρίτο ηλεκτρικό ερέθισμα. Μετά το πέρας των χειρουργικών χειρισμών δεν ήταν επιτρεπτή η αναζωογόνηση.



Εικόνα 27. (αριστερά) Διασωληνωμένος και αναισθητοποιημένος επίμυς πριν τη διενέργεια θωρακοτομής.

Εικόνα 28. (δεξιά) Συγκράτηση της καρδιάς με το ράμμα κορυφής και απολίνωση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας.

3.4.2.3. ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΒΙΟΪΛΙΚΟΥ

Είκοσι λεπτά μετά την περίσφιγξη του ράμματος και την επαγωγή της ισχαιμίας, γινόταν η χορήγηση συνολικά 0.2ml βιοϋλικού (με ή χωρίς GH), με τον ίδιο τρόπο που περιγράφηκε στο πρώτο μέρος του ερευνητικού πρωτοκόλλου. Η ομάδα ελέγχου έλαβε ίση ποσότητα φυσιολογικού ορού. Ακολούθως, η καρδιά επαναφέρετο στο θώρακα και

γινόταν συρραφή των πλευρών και των θωρακικών μυών και, τέλος, εξωτερικού δέρματος. Στη συνέχεια, χορηγείτο σε όλα τα πειραματόζωα προφυλακτικά 0,1 ml κεφτριαξόνης υποδορίως και η χορήγηση συνεχιζόταν καθημερινά στην ίδια δοσολογία για τις επόμενες 5 μετεγχειρητικές ημέρες.

3.4.2.4. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΕΩΣ

Για τον έλεγχο ανοχής στην άσκηση, οι επίμυες υποβάλλοντο σε δοκιμασία κοπώσεως σε μηχανικά κυλιόμενο τάπητα. Με αυτή τη δοκιμασία καταγράφετο ο χρόνος και η απόσταση που διήνυσε κάθε πειραματόζωο.

Ο κυλιόμενος τάπητας (LE 8700 Series Treadmill Control Unit) περιβάλλετο από plexiglas, ώστε να είναι αδύνατο να διαφύγει το πειραματόζωο, και στο πίσω μέρος του υπήρχε πλέγμα χορήγησης ρεύματος ρυθμιζόμενης έντασης. Η συσκευή ήταν συνδεδεμένη με ηλεκτρονικό υπολογιστή και με τη βοήθεια λογισμικού προγράμματος γινόταν η καταγραφή της απόστασης, της ταχύτητας, του χρόνου και του αριθμού των ηλεκτρικών εκκενώσεων που δεχόταν ο επίμυς. Κατά την έναρξη της δοκιμασίας, ενεργοποιούνταν το πλέγμα χορήγησης ρεύματος, για να αναγκάζει τον επίμυ να επιστρέφει στον κυλιόμενο τάπητα και να συνεχίζει τη δοκιμασία. Η κλίση του τάπητα ήταν 0° καθ' όλη τη διάρκεια της άσκησης (Εικόνα 30).

Η δοκιμασία ξεκινούσε με ταχύτητα 20cm/sec και αυξανόταν σταδιακά, ώστε η τελική ταχύτητα να κυμαίνεται μεταξύ 30cm/sec και 50cm/sec. Η δοκιμασία διακοπτόταν όταν ο επίμυς, παρά τις επανειλημμένες εκφορτίσεις συνεχούς ρεύματος, δεν επέστρεφε στον κυλιόμενο τάπητα. Αυτό το χρονικό σημείο ορίστηκε ως το όριο εξάντλησης του πειραματόζωου. Ως τελικά σημεία, ελαμβάνοντο η συνολική καταγραφή της μέσης ταχύτητας, του χρόνου (min) και της απόστασης (m) που διένυσε το κάθε πειραματόζωο.



Εικόνα 29. Δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα. Στο πίσω μέρος του τάπητα υπάρχει ηλεκτροφόρο πλέγμα. Η συσκευή συνδέεται με υπολογιστή όπου, με τη βοήθεια λογισμικού προγράμματος αποθηκεύονται τα δεδομένα.

3.4.2.5. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΤΩΝ ΚΟΙΛΙΩΝ

Η προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση των κοιλιών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ηλεκτροδιεγέρτη (Εικόνα 31) και ενός διπολικού ηλεκτροδίου, που ήταν συνδεδεμένο με τη συσκευή και τοποθετούνταν στο επικάρδιο της δεξιάς κοιλίας.



Εικόνα 30. Συσκευή προγραμματισμένης ηλεκτρικής διέγερσης: D330 MULTISTIM (DIGITIMER Research Instruments).

Ο τύπος ηλεκτροδίων που χρησιμοποιήθηκε φέρει στο άκρο του ένα μικροσκοπικό άγκιστρο, ώστε να μπορεί να σταθεροποιηθεί στην επιφάνεια της δεξιάς κοιλίας χωρίς τη χρήση ράμματος, παρέχοντας εξαιρετικό ουδό βηματοδότησης. Το ηλεκτρόδιο αυτό παραχωρήθηκε ευγενώς από τον Καθηγητή Yoram Etzion (Cardiac Arrhythmia Research Laboratory, Department of Physiology and Cell Biology, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel). Καθ'όλη τη διάρκεια της διαδικασίας καταγραφόταν ΗΚΓ 3 απαγωγών (digital PC-ECG, PBI).

Το πρωτόκολλο προγραμματισμένης ηλεκτρικής διέγερσης περιελάμβανε την επαγωγή VT/VF, με τη χορήγηση έως και 3 επιπλέον ερεθισμάτων έπειτα από το βασικό κύκλο των 20 συνεχόμενων ερεθισμάτων, με μήκος κύκλου 100msec. Το επιπλέον ερέθισμα χορηγείτο αρχικά με χρονική καθυστέρηση 100msec μετά το βασικό κύκλο και στη συνέχεια η χρονική καθυστέρηση μειωνόταν προοδευτικά κατά 10msec μέχρι την ανερέθιστη περίοδο.

Ως κοιλιακή ταχυκαρδία (VT) ορίστηκε η καταγραφή περισσότερων των 6 συνεχόμενων έκτακτων κοιλιακών συστολών. Η κοιλιακή ταχυκαρδία θεωρήθηκε ως **εμμένουσα**, αν αποτελείτο από περισσότερα ή ίσα με 15 συνεχόμενα κοιλιακά επάρματα και **μη εμμένουσα**, αν αποτελείτο από λιγότερο από 15 συνεχόμενα κοιλιακά επάρματα [164].

Μετά την συμπλήρωση του πρωτοκόλλου, υπολογίστηκε το συνολικό αρρυθμιολογικό score, σύμφωνα με τον ορισμό των Belichard et al [164] ως ακολούθως:

- 0, όταν δεν επάγεται VT/VF
- 1, μη εμμένουσα VT/VF (6-14 επάρματα) με 3 επιπλέον ερεθίσματα
- 2, εμμένουσα VT/VF (>14 επάρματα) με 3 επιπλέον ερεθίσματα
- 3, μη εμμένουσα VT/VF με 2 επιπλέον ερεθίσματα
- 4, εμμένουσα VT/VF με 2 επιπλέον ερεθίσματα
- 5, μη εμμένουσα VT/VF με 1 επιπλέον ερέθισμα
- 6, εμμένουσα VT/VF με 1 επιπλέον ερέθισμα
- 7, VT/VF κατά τη διάρκεια του βασικού κύκλου των 20 ερεθισμάτων
- 8, θανατηφόρος VT/VF κατά τη διάρκεια του βασικού κύκλου των 20 ερεθισμάτων

Ως καταληκτικό σημείο ορίστηκε η πρόκληση εμμένουσας VT/VF [165].

Στην Εικόνα 31 φαίνεται η λειτουργία του ηλεκτροδιεγέρτη.



Εικόνα 31. Λειτουργία συσκευής προγραμματισμένης ηλεκτρικής διέγερσης. (**TRAIN** = αριθμός παλμών του βασικού κύκλου, π.χ. στο πρωτόκολλό μας 20. **REPETITION TIME** = κάθε πόσα δευτερόλεπτα επαναλαμβάνεται ο βασικός κύκλος ερεθισμάτων, π.χ. κάθε 30 sec. **PULSE: FREQUENCY** = Η συχνότητα των παλμών του βασικού κύκλου ερεθισμάτων (S_1-S_1) π.χ. αν το μήκος κύκλου είναι 100msec, όπως συμβαίνει στο πρωτόκολλό μας, τότε η συχνότητα είναι $1/0,1=10\text{Hz}$. **WIDTH** = Το εύρος παλμού, π.χ. στην περίπτωση μας 1msec. **DELAY**: Αυτή η θύρα αφορά στα επιπλέον ερεθίσματα πέραν του βασικού κύκλου ερεθισμάτων, **COUNT** = Μετά από πόσους κύκλους του βασικού παλμού θέλουμε να χορηγηθεί το επιπλέον ερέθισμα, π.χ. στο πρωτόκολλό μας 20. **DELAY** = Η χρονική καθυστέρηση με την οποία χορηγείται το επιπλέον ερέθισμα, π.χ. 100msec, 90msec κ.ο.κ.)

3.4.2.6. ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗ ΜΕ ΣΥΣΤΟΙΧΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΩΝ

Χρησιμοποιήθηκε μία συστοιχία 32 ηλεκτροδίων, που συλλέχθηκαν από μία εμπορικά διαθέσιμη συστοιχία (FlexMEA72, Multi Channel Systems GmbH, MCS, Reutlingen, Germany). Τα ηλεκτρόδια είναι κατασκευασμένα από κράμα τιτανίου με νιτρικό, ενώ το τελικό τους άκρο (που έρχεται σε επαφή με το επικάρδιο) είναι κατασκευασμένο από χρυσό και τοποθετείται πάνω σε φύλλο πολυϊμιδίου (εικόνα 33), αποδίδοντας αντίσταση της τάξης των 50kΩ. Η διάταξη των ηλεκτροδίων στα πειράματά μας παρείχε μία διαμόρφωση 4x8, με απόσταση μεταξύ των ηλεκτροδίων 1.25x1.50mm. Η συστοιχία συνδεόταν, μέσω ενός μετασχηματιστή (ADPT-FM-72, MCS), με δύο ηλεκτρικά μονωμένους υποδοχείς (SCB-68A, 782536-01, NI). Τα δεδομένα

αναπαράγονταν συνεχώς σε ένα σύστημα απόκτησης δεδομένων (PCI-6289, M-Series-DAQ, NI), μέσω 2 μονωμένων καλωδίων (SHC68-68-EPM, NI). Τα κοιλιακά ηλεκτρογράμματα καταγράφηκαν με σημείο αναφοράς το Wilson's Central Terminal. Επιλέχθηκε η μονοπολική καταγραφή, που επιτρέπει πιο εύκολη αναγνώριση της επαναπόλωσης.

Η συστοιχία πολλαπλών ηλεκτροδίων τοποθετήθηκε στο πρόσθιο τοίχωμα του επικαρδίου της αριστερής κοιλίας. Ως οδηγία σημεία χρησιμοποιήθηκαν το αριστερό ωτίο, ο πνευμονικός κώνος, το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και η κορυφή της καρδιάς [Εικόνα 32]. Παράλληλα, ελαμβάνοντο καταγραφές από τη δεξιά κοιλία, ως σημείο αναφοράς. Η καταγραφή έγινε με συχνότητα δείγματος 5kHz, χρησιμοποιώντας ένα ειδικό λογισμικό πρόγραμμα κατασκευασμένο στη γλώσσα προγραμματισμού LabView. Ο θόρυβος και τα παράσιτα λόγω της κίνησης εξαλείφθηκαν με τη χρήση φίλτρων,

συγκεκριμένα με τη χρήση φίλτρου 50/60Hz band-pass, καθώς και φίλτρων inverse Chebyshev, elliptic και wavelet αντίστοιχα.



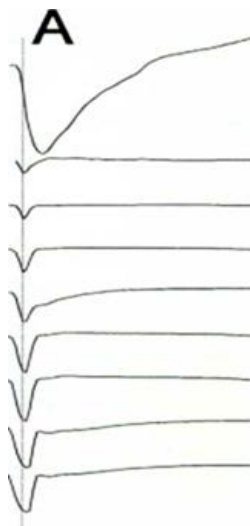
Εικόνα 32. Συστοιχία 32 ηλεκτροδίων τοποθετημένα σε φύλλο πολυϊμιδίου, πάνω στο πρόσθιο τοίχωμα του επικαρδίου της αριστερής κοιλίας.

Οι επιλογές ανάλυσης του λογισμικού παρέχουν τη δυνατότητα για αυτοματοποιημένες μετρήσεις μεταξύ συγκεκριμένων σημείων αναγνώρισης. Για να επιτευχθεί μεγαλύτερη ακρίβεια στις μετρήσεις, οι τιμές σε κάθε κανάλι καταγραφής υπολογίστηκαν ως ο μέσος όρος 10 συνεχόμενων ηλεκτρογραμμάτων, χωρίς να περιλαμβάνονται οι έκτακτες συστολές. Η καρδιακή συχνότητα υπολογίστηκε από τα RR διαστήματα.

Η κοιλιακή αγωγιμότητα εκτιμήθηκε με τον **χρόνο ενδοκοιλιακής αγωγής**, οριζόμενο ως το χρονικό διάστημα μεταξύ της πιο πρώιμης έναρξης του ηλεκτρογράμματος έως της πιο όψιμης.

Η έναρξη του ηλεκτρογράμματος ελήφθη κατά τη μέγιστη αρνητική τιμή της πρώτης παραγώγου του ηλεκτρογράμματος, όπως περιγράφεται στη βιβλιογραφία [1]. (Εικόνα 33).

Το τέλος επαναπόλωσης ορίστηκε κατά τη μέγιστη τιμή της πρώτης παραγώγου του επάρματος T [1].



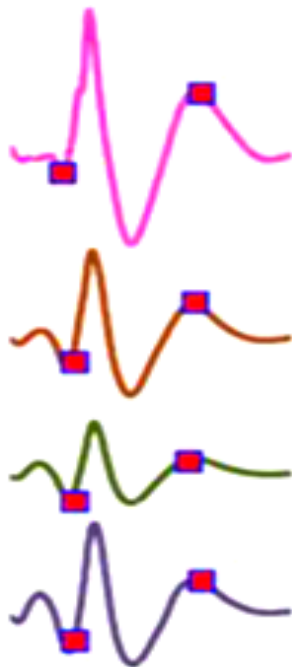
Εικόνα 33. Παράδειγμα μονοπολικού ηλεκτρογράμματος (1η σειρά), της πρώτης παραγώγου του (2η σειρά) και 7 διπολικών ηλεκτρογραμμάτων (3η-9η σειρά). Η κάθετη γραμμή προσδιορίζει το dV/dt_{min} σε κάθε ηλεκτρόγραμμα. (Από την παραπομπή [1] κατόπιν αδείας.)

Το διάστημα εκπόλωσης-επαναπόλωσης (activation-recovery interval, ARI) υπολογίστηκε ως το διάστημα μεταξύ της έναρξης του ηλεκτρογράμματος και το τέλος της επαναπόλωσης [1].

Το διάστημα ARI στα ηλεκτρογράμματα αντιστοιχεί με το διάστημα QT του ηλεκτροκαρδιογραφήματος [Εικόνα 34]. Για να υπολογιστεί η επίδραση της καρδιακής συχνότητας στο ARI, υπολογίστηκε η διορθωμένη τιμή ως εξής:

$$ARIC = ARI / (RR/f)^{1/2}$$

όπου $f=150$ για επίμυες [166].



Εικόνα 34. Παραδείγματα Ηλεκτρογραμμάτων, στα οποία έχουν οριστεί τα οδηγία σημεία για τον υπολογισμό του ARI. Πρώτο σημείο: AT Δεύτερο σημείο: RT Το ARI ορίζεται ως ο χρόνος μεταξύ αυτών των δύο σημείων

Τέλος, για τη διασπορά της επαναπόλωσης υπολογίστηκε ο δείκτης ετερογένειας της επαναπόλωσης (μ), από τον τύπο

$$\mu = (ARI^{95} - ARI^5) / ARI^{50}$$

χρησιμοποιώντας την 95η εκατοστιαία τιμή (ARI_{95}), την 5η εκατοστιαία τιμή (ARI_5) του εύρους αξιοπιστίας και τη διάμεσο τιμή (ARI_{50}) στην κατανομή των διαστημάτων ARI . Η διασπορά της επαναπόλωσης παραστήθηκε γραφικά με την κατασκευή ισόχρονων χαρτών, όπως περιγράφεται στη βιβλιογραφία [167].

3.4.2.7. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΟΦΑΣΙΚΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ

Το μονοφασικό δυναμικό ενέργειας αποτελεί μια εξωκυττάρια καταγραφή που αναπαριστά με μεγάλη αξιοπιστία τη μορφολογία και τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας της κυτταρικής μεμβράνης του μυοκαρδιακού κυττάρου [168]. Στα αρχικά στάδια της εφαρμογής της μεθόδου, η καταγραφή του MAP γινόταν με τη χρήση ενός ηλεκτροδίου διέγερσης, που εμφυτεύετο στο μυοκάρδιο, και ενός ηλεκτροδίου καταγραφής, που τοποθετούνταν στο επικάρδιο. Η τεχνική εξελίχθηκε, με τη χρήση ενός ηλεκτροδίου επαφής (ως ηλεκτρόδιο διέγερσης), το οποίο τοποθετείται ασκώντας ήπια πίεση στην επιφάνεια του κοιλιακού μυοκαρδίου, και ενός ηλεκτροδίου καταγραφής [169].

Στα πειράματα μας χρησιμοποιήσαμε τον καθετήρα-ηλεκτρόδιο MAP model 200, EP Technologies, EPT, Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA, ο οποίος συνδυάζει το ηλεκτρόδιο διέγερσης και το ηλεκτρόδιο καταγραφής σε ένα και μοναδικό καθετήρα.

Η τεχνική του Franz με το ηλεκτρόδιο επαφής βασίζεται στον εξής μηχανισμό: με το ηλεκτρόδιο επαφής να ασκεί πίεση στο μυοκάρδιο, μία ομάδα κυττάρων κάτω από το ηλεκτρόδιο εκπολώνεται στα -20mV και αντίστοιχα μεταβάλλεται και το δυναμικό στο εξωκυττάριο χώρο. Οι δίαυλοι Na^+ απενεργοποιούνται σε αυτό το σημείο. Έτσι το

δυναμικό αυτών των κυττάρων παραμένει συνεχώς σταθερό στα -20mV , ενώ το δυναμικό των παρακείμενων κυττάρων ακολουθεί τη φυσιολογική μεταβολή της εκπόλωσης-επαναπόλωσης. Η διαφορά δυναμικού, που υπάρχει μεταξύ αυτών των 2 σημείων, δημιουργεί ένα τοπικό ρεύμα με κατεύθυνση:

- από τα φυσιολογικά μυοκαρδιακά κύτταρα προς τα μόνιμα εκπολωμένα, όταν τα πρώτα βρίσκονται μετά τη φάση της επαναπόλωσης
- από τα εκπολωμένα προς τα φυσιολογικά κύτταρα, όταν αυτά βρίσκονται στη φάση της εκπόλωσης, όπου το δυναμικό της μεμβράνης τους φτάνει τα $+30\text{mV}$.

Με αυτή τη μέθοδο, η καταγραφή του MAP αντικατοπτρίζει την μεταβολή του δυναμικού στο χρόνο των φυσιολογικών κυττάρων, που περιβάλλουν τα εκπολωμένα (λόγω της πίεσης του ηλεκτροδίου) κύτταρα. Ο συνδυασμός των εκπολωμένων κυττάρων με το σταθερό δυναμικό της μεμβράνης τους και των φυσιολογικών παρακείμενων κυττάρων με το μεταβαλλόμενο δυναμικό ενέργειας συμβάλλουν στη γένεση του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας. [170]

ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΙ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΣΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

Η καταγραφές έγιναν με τη χρήση του καθετήρα MAP, ο οποίος ήταν συνδεδεμένος με έναν προενισχυτή (model 300, EPT). Τα δεδομένα αποθηκεύονταν σε ηλεκτρονικό υπολογιστή, ο οποίος διέθετε μετατροπέα αναλογικού σήματος σε ψηφιακό (BNC-2110, National Instruments, NI, Austin, Texas, USA) και μία κάρτα δεδομένων (DAQ-6023E, NI). Στο σήμα λήψης εφαρμόζονταν ψηφιακά φίλτρα (notch-filter στα 50Hz και wavelet filter) και στη συνέχεια καταγράφονταν και επεξεργάζονταν με ειδικό λογισμικό, σχεδιασμένο στην γλώσσα προγραμματισμού LABVIEW (N.I.).

Με τον ειδικό καθετήρα, εφαρμοζόταν πίεση στο επικάρδιο περιμετρικά της ισχαιμικής περιοχής της αριστερής κοιλίας και σταθεροποιούνταν στο σημείο όπου θα υπήρχε σήμα καλής ποιότητας (Εικόνα 35).

Ως σήμα καλής ποιότητας ορίστηκε αυτό που είχε τα εξής χαρακτηριστικά:

- σταθερή και οριζόντια ισοηλεκτρική γραμμή,
- παρόμοιες κυματομορφές σε διάρκεια και ύψος,

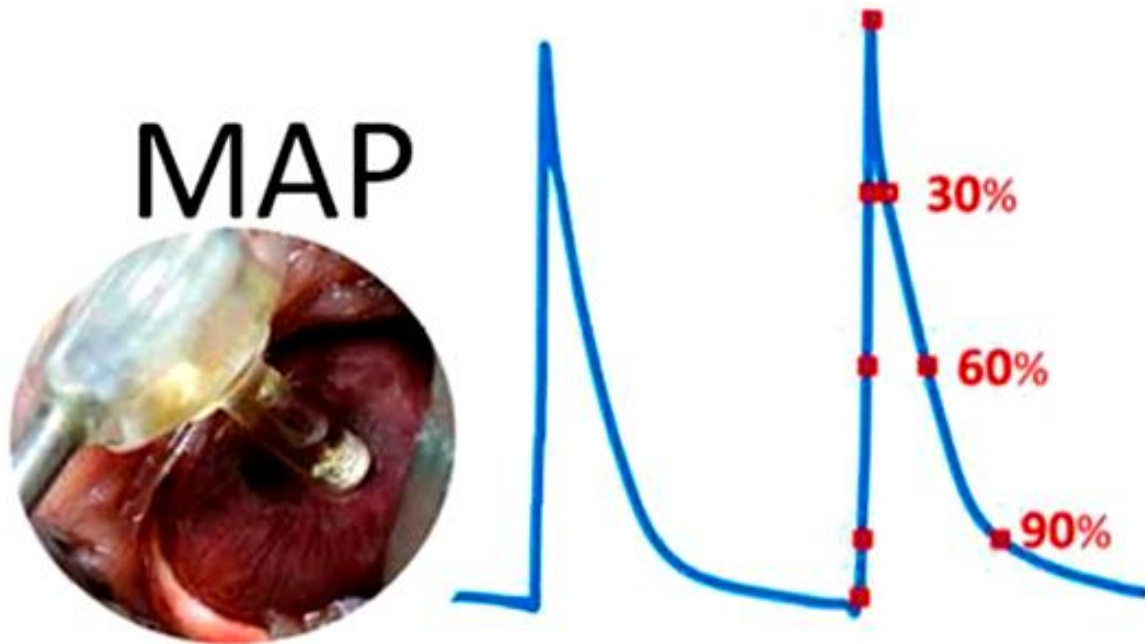
- απότομη και γρήγορη αύξηση του δυναμικού στην εκπόλωση και, τέλος,
- ομαλή φάση επαναπόλωσης.

Επιπρόσθετα, ελήφθησαν καταγραφές από το επικάρδιο του πλάγιου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας, ως σημείο αναφοράς.

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη βοήθεια του ειδικού λογισμικού και περιλαμβάνει:

- τη διάρκεια του δυναμικού στο 90%, 60% και 30% της επαναπόλωσης (APD90, APD60, APD30 αντίστοιχα), καθώς και
- τη μέγιστη τιμή της ανόδου του δυναμικού στη φάση της εκπόλωσης (dV/dt_{max}), που υπολογίστηκε από την πρώτη παράγωγο του δυναμικού στη φάση 0. Η παράμετρος αυτή αντικατοπτρίζει το ποσοστό των ενεργών διαύλων Na^+ στη φάση της εκπόλωσης, που αποτελούν σημαντικό παράγοντα για την ταχύτητα αγωγής.
- Το σχήμα του MAP εκτιμήθηκε με τη διαφορά APD90-APD30. Όσο αυτή η διαφορά αυξάνεται, τόσο το σχήμα του δυναμικού γίνεται πιο τριγωνικό. Ως τριγωνοποίηση ορίζεται ο χρόνος επαναπόλωσης από το APD30 έως το APD90. Η διαφορά αυτή αντικατοπτρίζει τη διάρκεια της επαναπόλωσης στη φάση 3 του δυναμικού ενέργειας

Η πληροφορία για το σχήμα του MAP έχει σημαντική παθοφυσιολογική σημασία, καθώς έχει αποδειχτεί σε προηγούμενες μελέτες ότι η παράταση της διάρκειας στη φάση 3 είναι πιο επικίνδυνη για την εμφάνιση αρρυθμιών, απ' ό,τι η παράταση της διάρκειας κατά τη φάση 2 του δυναμικού ενέργειας, εξαιτίας της συχνότερης εμφάνισης πρώιμων μετεκπολώσεων κατά τη φάση 3 [171].



Εικόνα 35. Ο ειδικός καθετήρας του συστήματος καταγραφής του MAP εφάρμοζε πίεση στο επικάρδιο της ισχαιμικής περιοχής της αριστερής κοιλίας (αριστερή εικόνα) και σταθεροποιείτο στο σημείο που έδινε καλής ποιότητας σήμα. Στην δεξιά εικόνα φαίνεται παράδειγμα μετρήσεων της διάρκειας του MAP στο 30%, 60% και 90% της επαναπόλωσης.

3.4.2.8. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΒΑΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΡΔΙΑΣ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ

Πριν την ευθανασία, οι επίμυες ζυγίζοντο και κατεγράφετο το σωματικό βάρος. Μετά την ευθανασία, αφαιρούντο η καρδιά και οι πνεύμονες και ζυγίζοντο ξεχωριστά και κατεγράφετο το βάρος τους. Οι τιμές διορθώνονταν ως προς το σωματικό βάρος. Το βάρος της καρδιάς και των πνευμόνων αποτελεί δείκτη καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς σε αυτήν παρατηρείται πνευμονική συμφόρηση και διάταση της καρδιάς.

3.4.2.9. ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΑΠΟ ΑΛΓΙΝΙΚΟ ΥΔΡΟΠΗΚΤΩΜΑ

Η φαρμακοκινητική και ο τρόπος απελευθέρωσης των πρωτεϊνών από το αλγινικό ικρίωμα καθορίστηκε πειραματικά με τη βοήθεια της αλβουμίνης βοείου ορού (BSA, bovine serum albumin, Sigma, 05470), η οποία εμφανίζει παρόμοια φαρμακοκινητική in vitro.

Η BSA έχει ισχυρή απορρόφηση στα 595nm, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο προσδιορισμού πρωτεΐνης Bradford [172]. Πιο συγκεκριμένα, η BSA συνδέθηκε με μοιοπολικό δεσμό στην αλυσίδα του αλγινικού, με τη χρήση της χημείας του καρβοδιϊμιδίου, με τον ίδιο τρόπο που συνδέθηκε η GH [172]. Το προϊόν αλγινικού-BSA δημιουργούσε χηλική ένωση με ιόντα Ca^{++} , τα οποία υπήρχαν σε διάλυμα $CaCl_2$, με αποτέλεσμα το σχηματισμό υδροπηκτώματος. Το παραγόμενο υδροπήκτωμα τοποθετήθηκε στον πυθμένα ενός δοχείου, και, ακολουθως, ένα στρώμα φυσιολογικού ορού τοποθετήθηκε, με προσοχή, πάνω από το υδροπήκτωμα. Το δοχείο επωάστηκε στους 37°C. Συλλέχθηκαν 0.8 ml του υπερκείμενου υγρού ως δείγμα σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές, μετά από ανάμιξη με 0.2 ml του αντιδραστηρίου Bradford (Coomassie Brilliant Blue G-250, Sigma), και κατεγράφετο η ένταση της απορρόφησης με φωτόμετρο (UV-Vis mini 1240, Spectrophotometer, Shimadzu, Kyoto, Japan), στα 595 nm. Η συγκέντρωση της BSA υπολογίζετο με τη βοήθεια της πρότυπης καμπύλης. Σε ένα παρόμοιο πείραμα, προσδιορίστηκε η απώλεια της μάζας του αλγινικού υδροπηκτώματος κατά το χρόνο εμπότισης.

3.4.2.10. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι τιμές εκφράζονται ως ο μέσος όρος±τυπική (σταθερή) απόκλιση. Η σύγκριση μεταξύ δύο ποιοτικών μεταβλητών έγινε με τη δοκιμασία δύο κατευθύνσεων κατά Fischer. Η συσχέτιση μεταξύ δύο συνεχών μεταβλητών εκφράστηκε με τον υπολογισμό του δείκτη συσχέτισης κατά Pearson. Οι διαφορές των συνεχών μεταβλητών μεταξύ τριών ή περισσότερων ομάδων έγινε με την ανάλυση μεταβλητότητας, ακολουθούμενη από post-hoc ανάλυση με τη δοκιμασία πολλαπλών σταδίων κατά Duncan, για τη σύγκριση μεταξύ δύο ομάδων. Το όριο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 0.05.

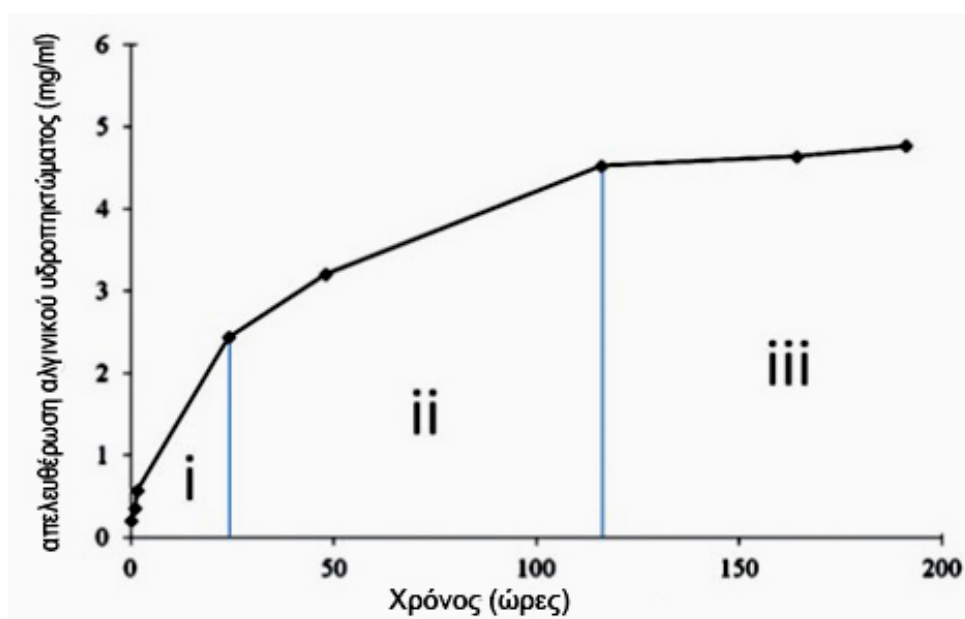
3.5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΡΩΤΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ

Η πειραματική μελέτη αυτού του σταδίου εκπονήθηκε σε συνολικά 36 αρσενικούς επίμυες, στους οποίους προκλήθηκε ισχαιμία-επαναιμάτωση του μυοκαρδίου.

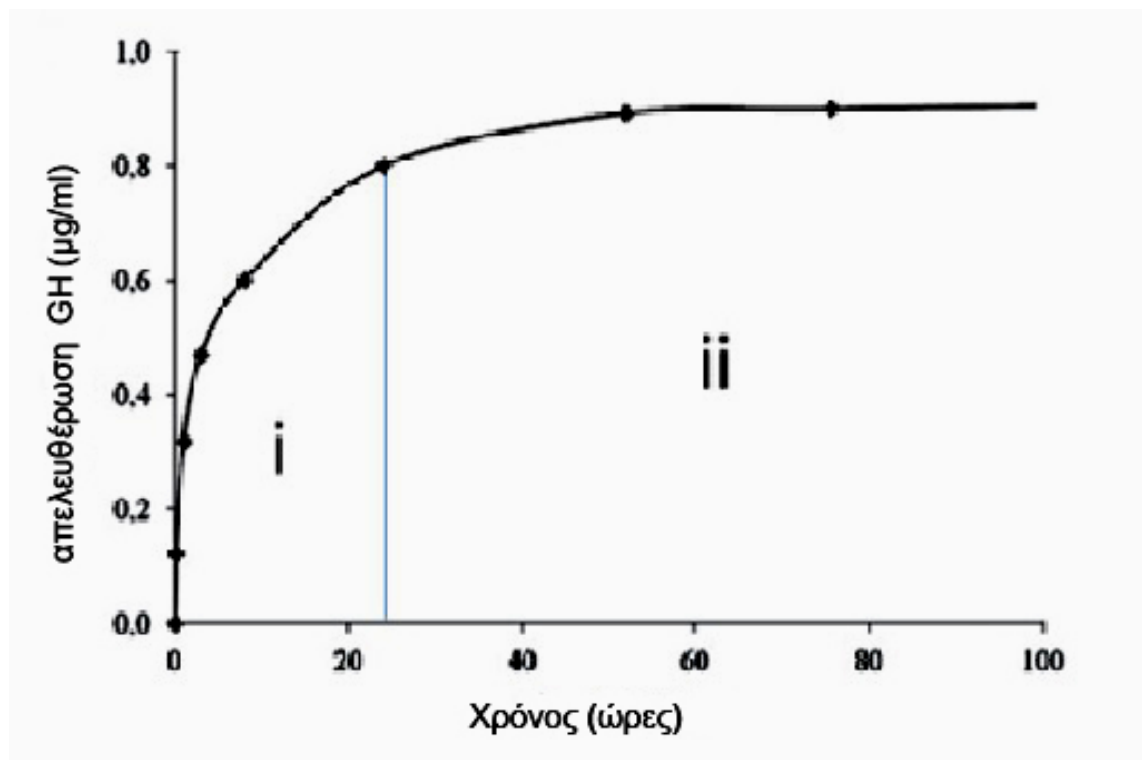
3.5.1. IN VITRO ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΑΛΓΙΝΙΚΟΥ ΥΔΡΟΠΗΚΤΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ

Η καμπύλη βιοαποικοδόμησης του αλγινικού υδροπηκτώματος παρουσίασε μία απότομη άνοδο στην αρχική φάση, με το περίπου 50% της μέγιστης συγκέντρωσης να παρατηρείται στις 24 ώρες. Ακολούθησε ένας ομαλός ρυθμός βιοαποικοδόμησης για 4 ημέρες, και τελικά μία οριζόντια καμπύλη για τις επόμενες 3 ημέρες. Στην καμπύλη παρατηρείται σχεδόν πλήρης βιοαποικοδόμηση σε 8 ημέρες. (Γράφημα 9)

Όπως φαίνεται στην καμπύλη απελευθέρωσης της GH (Γράφημα 10), περίπου το 70% της αυξητικής ορμόνης απελευθερώθηκε το πρώτο 24ωρο. Μετά το χρονικό αυτό σημείο, η απελευθέρωση παρουσίασε οριζόντια καμπύλη και ολοκληρώθηκε στις 3 ημέρες.



Γράφημα 9. Καμπύλη βιοαποικοδόμησης αλγινικού υδροπηκτώματος *in vitro*. Όπως φαίνεται, αρχικά, παρουσίασε απότομη άνοδο (i), ακολούθησε επιπέδωση της καμπύλης για 4 ημέρες (ii) και τελικά υπήρξε οριζόντια καμπύλη για 3 ημέρες (iii).



Γράφημα 10. Καμπύλη απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης (GH) από το αλγινικό υδροπήκτωμα. Το μεγαλύτερο μέρος της GH απελευθερώθηκε το πρώτο 24ωρο (i) και έπειτα ακολούθησε οριζόντια καμπύλη για 3 ημέρες (ii).

3.5.2. ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

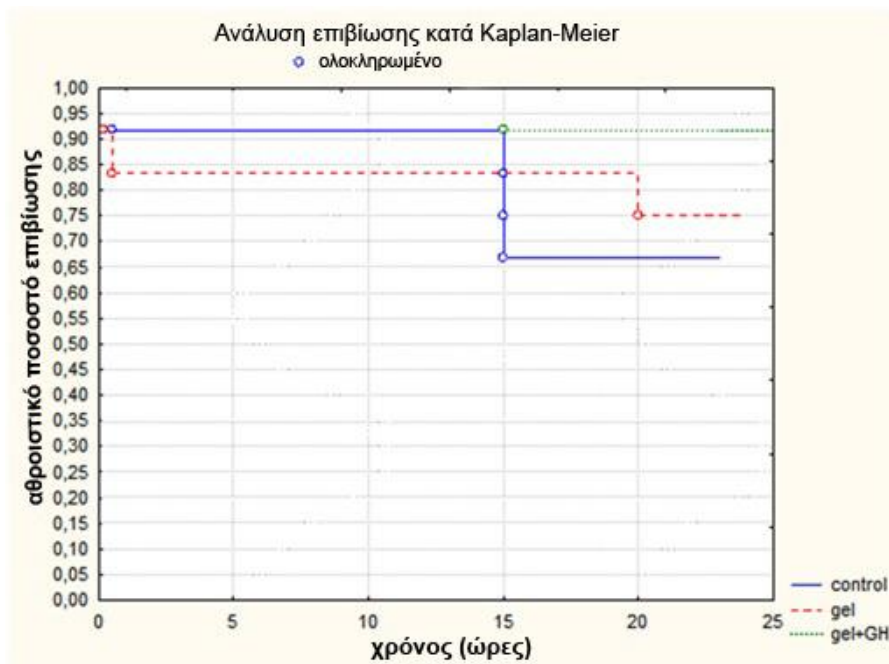
Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων ως προς την επιβίωση ($\chi^2=2.2$, $p=0,32$). Οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier φαίνονται στο Γράφημα 11.

Η ταχυαρρυθμική θνητότητα, όπως παρουσιάζεται στο Γράφημα 12, αντιπροσώπευε το 50% (2/4) στην ομάδα control, το 66% (2/3) στην ομάδα gel και το 0% (0/1) στην ομάδα gel+GH, χωρίς αυτές οι διαφορές να φτάνουν σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο, όπως φαίνεται στον Πίνακα 6.

ΠΟΣΟΣΤΟ ΤΑΧΥΑΡΡΥΘΜΙΚΗΣ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ

| | control | gel | gel+GH |
|------------------|---------|-------|--------|
| ΠΟΣΟΣΤΟ % | 50 | 66 | 0 |
| control | | p=1 | p=1 |
| gel | p=1 | | p=0,4 |
| gel+GH | p=1 | p=0,4 | |

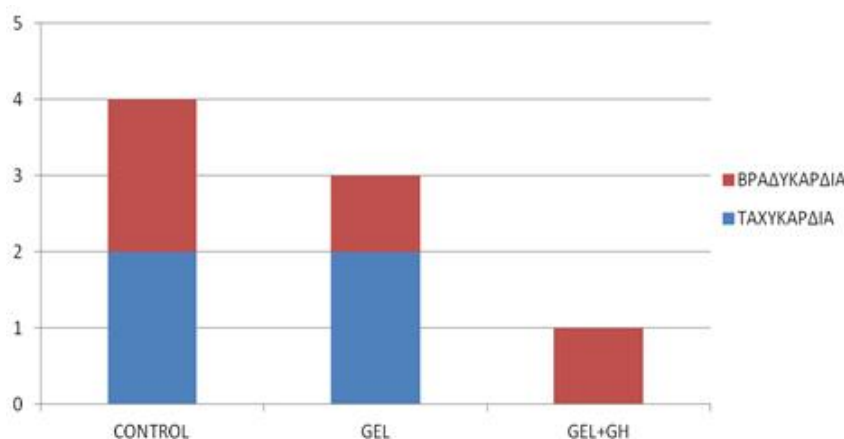
Πίνακας 6. Στον πίνακα καταγράφεται το ποσοστό της ταχυαρρυθμικής θνητότητας για κάθε ομάδα και οι p-value από τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων.



Γράφημα 11. Ανάλυση επιβίωσης.

ο : επίμυες που απεβίωσαν

Από την ομάδα control απεβίωσαν 4 επίμυες, από την ομάδα gel 3 επίμυες και από την ομάδα gel+GH ένας επίμυς.



Γράφημα 12.

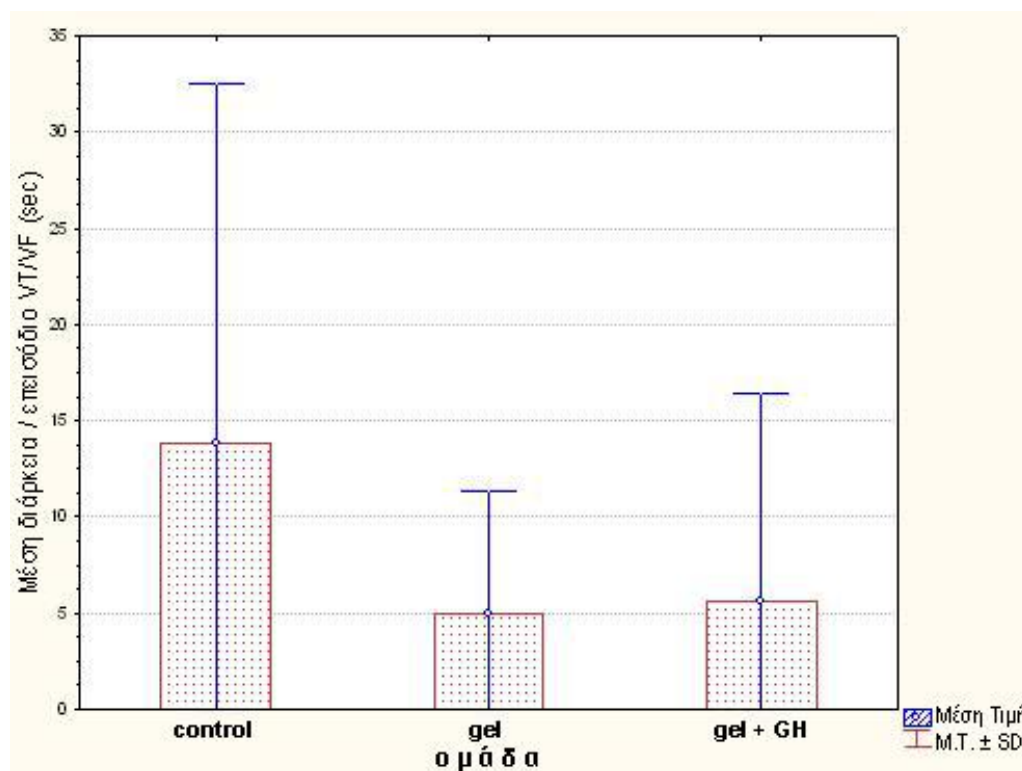
Η θνητότητα σε απόλυτο αριθμό επίμυων : οφειλόμενη σε ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία και η συνολική. Σύγκριση 3 ομάδων. Η διαφορά μεταξύ τους ήταν μη σημαντική.

3.5.3. ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΟΙΛΙΑΚΩΝ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ (VT/VF)

Η μέση διάρκεια του κάθε επεισοδίου VT/VF δεν είχε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων, όπως φαίνεται στον Πίνακα 7 και στο Γράφημα 13.

Επίσης, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ της ομάδας control και της ομάδας gel στον αριθμό ($p=0,48$) και τη συνολική διάρκεια των επεισοδίων VT/VF ($p=0,44$).

Αντιθέτως, υπήρξε μείωση ($p=0,001$) στον αριθμό των επεισοδίων VT/VF στην ομάδα gel+GH συγκριτικά με την ομάδα control, με αποτέλεσμα τη μείωση ($p=0,002$) και στη συνολική διάρκεια VT/VF (Γράφημα 14 ΚΑΙ 15). Στο Γράφημα 16 φαίνονται παραδείγματα μονόμορφης και πολύμορφης VT. Στον Πίνακα 8 και στον Πίνακα 9 καταγράφονται, για κάθε ομάδα, η μέση τιμή του αριθμού των επεισοδίων και της συνολικής διάρκειας VT/VF, αντίστοιχα, και οι τιμές του p από τη σύγκριση των τριών ομάδων.

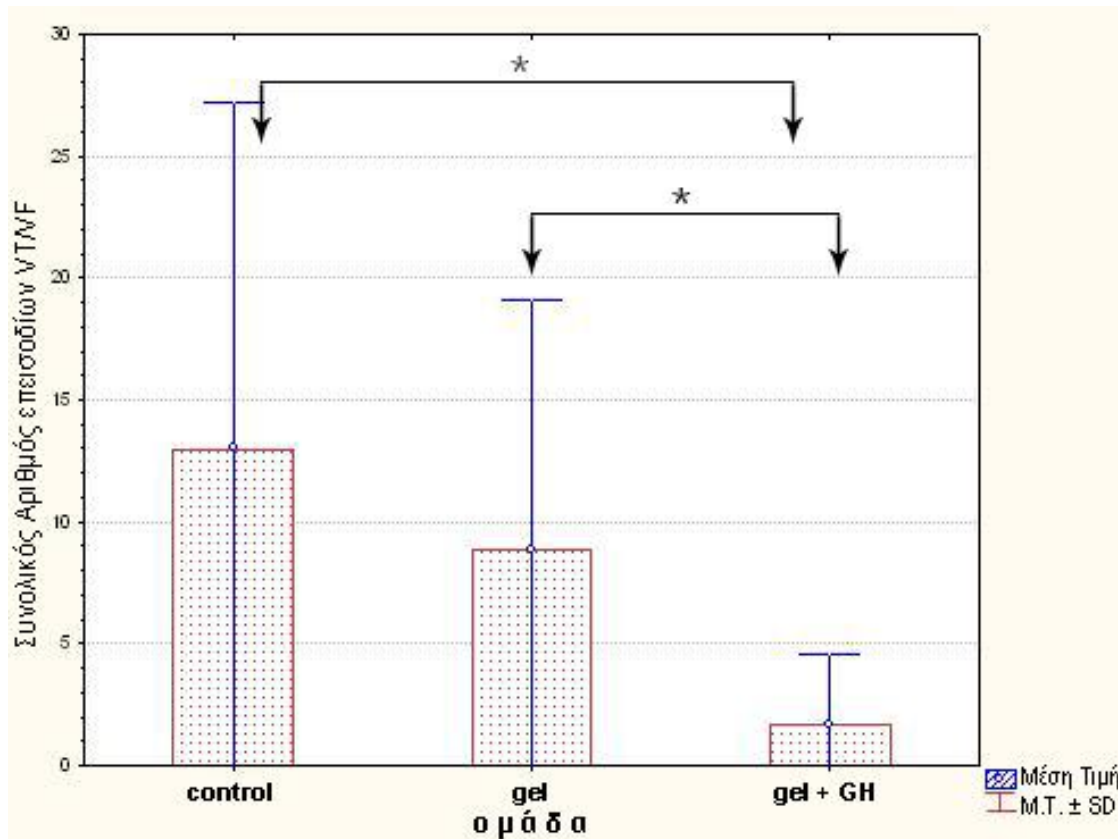


Γράφημα 13. Η μέση διάρκεια ανά επεισόδιο VT/VF ανάμεσα στις 3 ομάδες δεν παρουσίασε διαφορά.

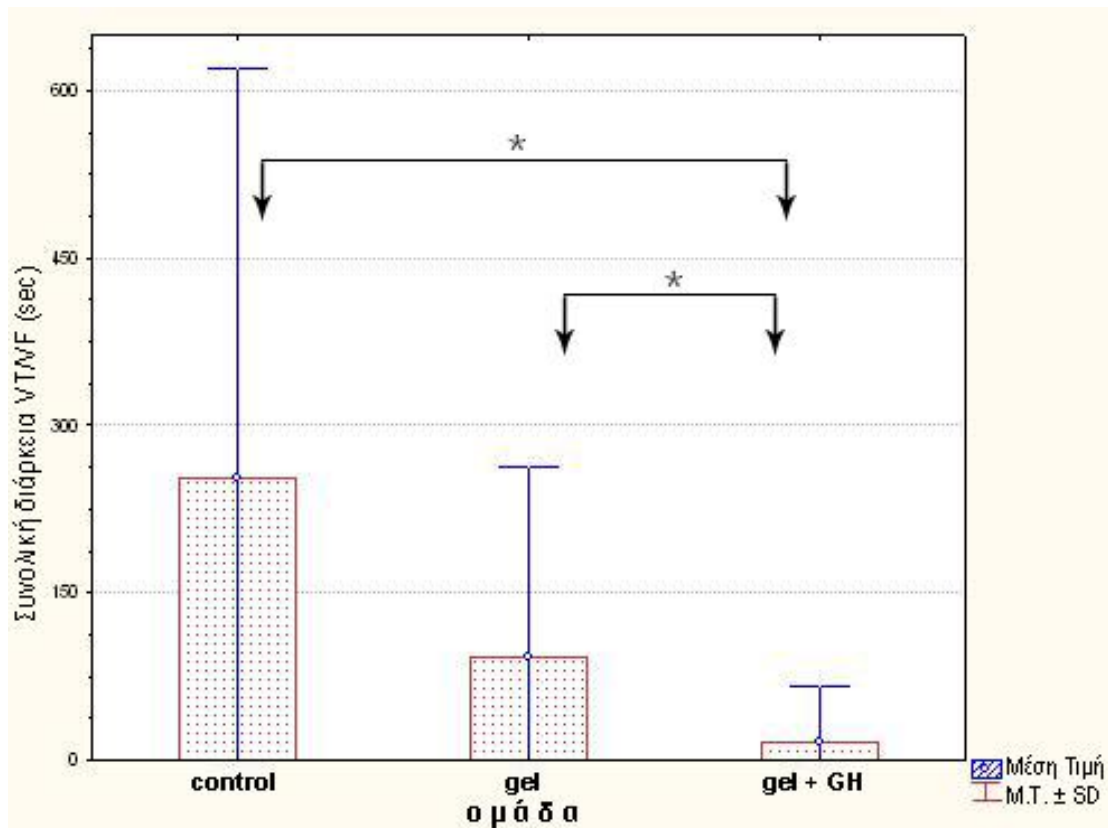
ΜΕΣΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΑΘΕ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ VT/VF

| | control | gel | gel+GH |
|-----------------------------|-------------|--------|-----------|
| μέση τιμή (sec) ± SD | 13,79 ±18,6 | 5 ±6,3 | 5,6 ±10,8 |
| control | | p=0,77 | p=0,21 |
| gel | p=0,77 | | p=0,29 |
| gel+GH | p=0,21 | p=0,29 | |

Πίνακας 7. Καταγραφή της μέσης διάρκειας κάθε επεισοδίου VT/VF για κάθε ομάδα και των p-value από τη σύγκριση μεταξύ των τριών ομάδων. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). (SD=Τυπική Απόκλιση).



Γράφημα 14. Ο αριθμός των επεισοδίων VT/VF μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα gel+GH συγκριτικά με την ομάδα control και την ομάδα gel οι οποίες δεν είχαν διαφορά μεταξύ τους. *p<0.05 συγκριτικά με control



Γράφημα 15. Η συνολική διάρκεια VT/VF μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα gel+GH συγκριτικά με την ομάδα control και την ομάδα gel οι οποίες δεν είχαν διαφορά μεταξύ τους. * $p < 0.05$ συγκριτικά με control

ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ VT/VF

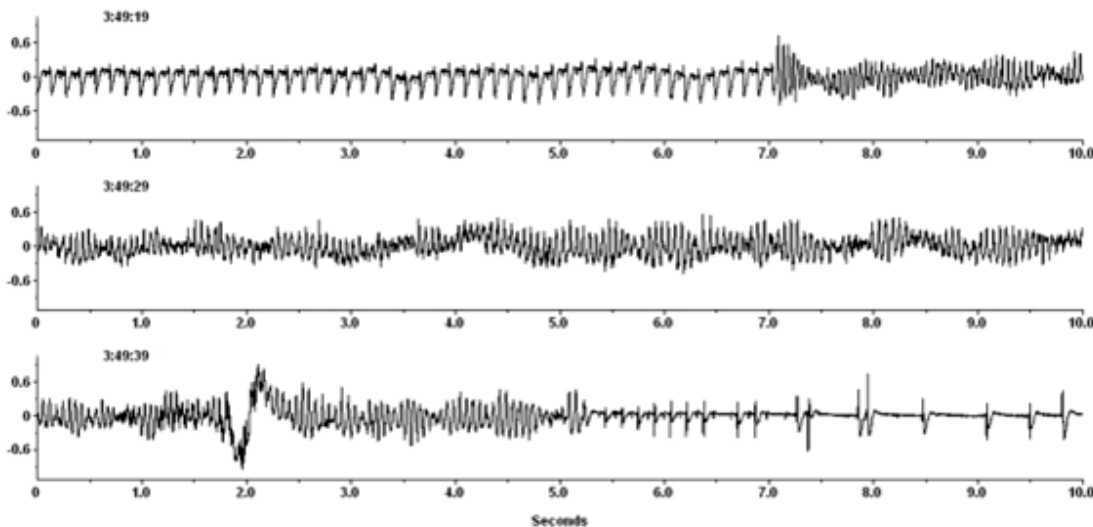
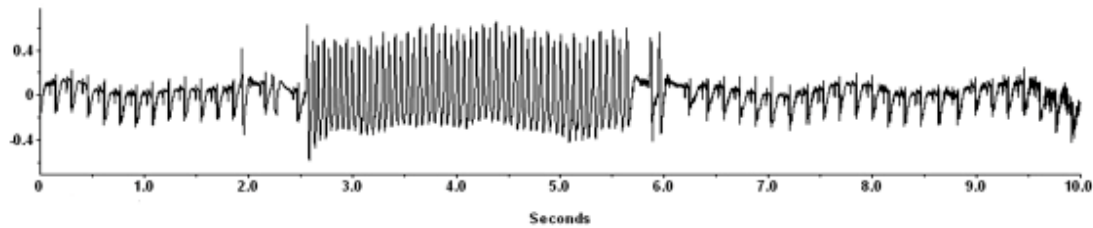
| | control | gel | gel+GH |
|-----------------------|---------|---------|-----------|
| μέση τιμή ± SD | 13 ±14 | 8,8 ±10 | 1,66 ±2,8 |
| control | | p=0,48 | p=0,001 |
| gel | p=0,48 | | p=0,007 |
| gel+GH | p=0,001 | p=0,007 | |

Πίνακας 8. Καταγραφή του συνολικού αριθμού επεισοδίων VT/VF για κάθε ομάδα. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση).

ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ VT/VF

| | control | gel | gel+GH |
|-----------------------------|----------|---------|---------|
| μέση τιμή (sec) ± SD | 252 ±368 | 92 ±170 | 15 ±50 |
| control | | p=0,44 | p=0,002 |
| gel | p=0,44 | | p=0,014 |
| gel+GH | p=0,002 | p=0,014 | |

Πίνακας 9. Καταγραφή της συνολικής διάρκειας VT/VF για κάθε ομάδα. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση).



Γράφημα 16. Παραδείγματα μονόμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας διάρκειας 3 sec (επάνω εικόνα) και πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας διάρκειας περίπου 18 sec (κάτω εικόνα), όπως κατεγράφησαν από τον εμφυτευμένο πομπό τηλεμετρίας κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου.

3.5.4. ΜΕΓΕΘΟΣ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ

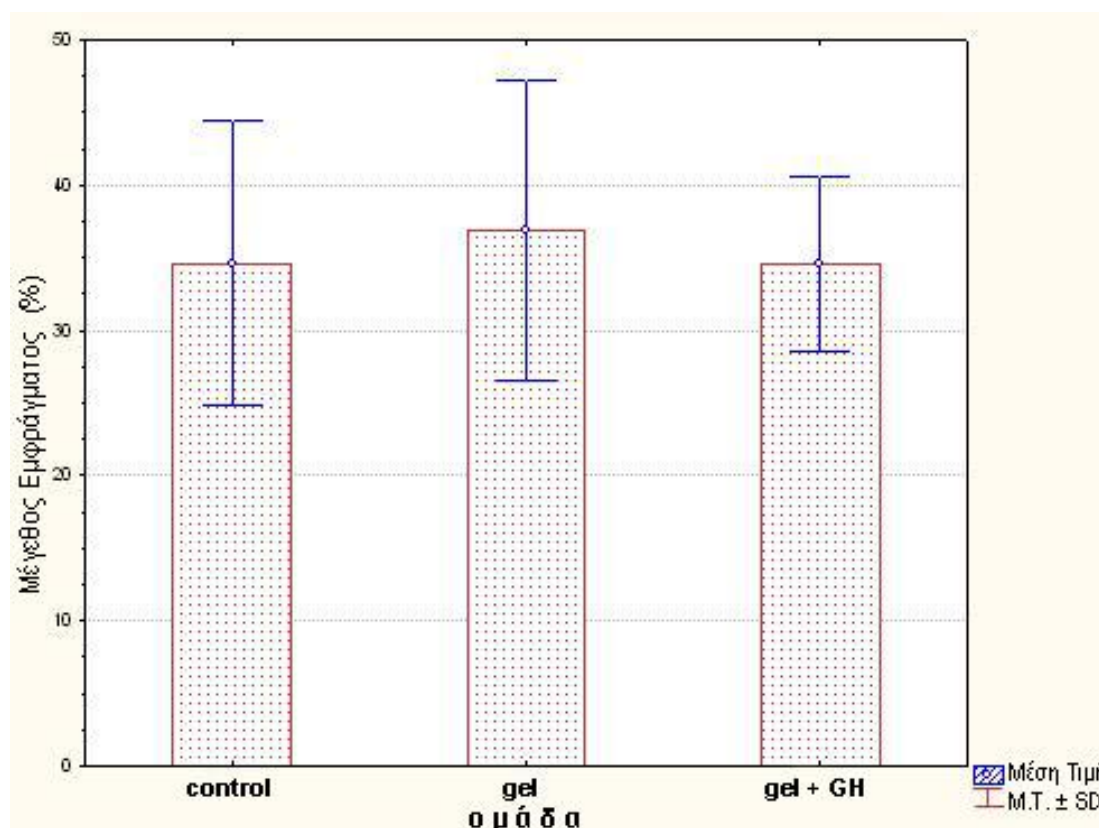
Το μέγεθος εμφράγματος δεν παρουσίασε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων. Πιο συγκεκριμένα, ο λόγος της εμφραγματικής / ισχαιμικής ζώνης ήταν στην ομάδα control

34,6±9,7%, στην ομάδα gel 36,9±10,3% και στην ομάδα gel+GH 34,5±5,9%, όπως φαίνεται στο Γράφημα 17. Στον Πίνακα 10 καταγράφονται οι p-value από τη σύγκριση μεταξύ των τριών ομάδων.

ΜΕΓΕΘΟΣ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ

| | control | gel | gel+GH |
|---------------------------|-----------|------------|-----------|
| μέση τιμή (%) ± SD | 34,6 ±9,7 | 36,9 ±10,3 | 34,5 ±5,9 |
| control | | p=0,56 | p=0,99 |
| gel | p=0,56 | | p=0,58 |
| gel+GH | p=0,99 | p=0,58 | |

Πίνακας 10. Καταγραφή του λόγου της εμφραγματικής/ισχαιμικής ζώνης. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). (SD=τυπική απόκλιση).



Γράφημα 17. Το μέγεθος εμφράγματος ήταν το παρόμοιο μεταξύ των 3 ομάδων.

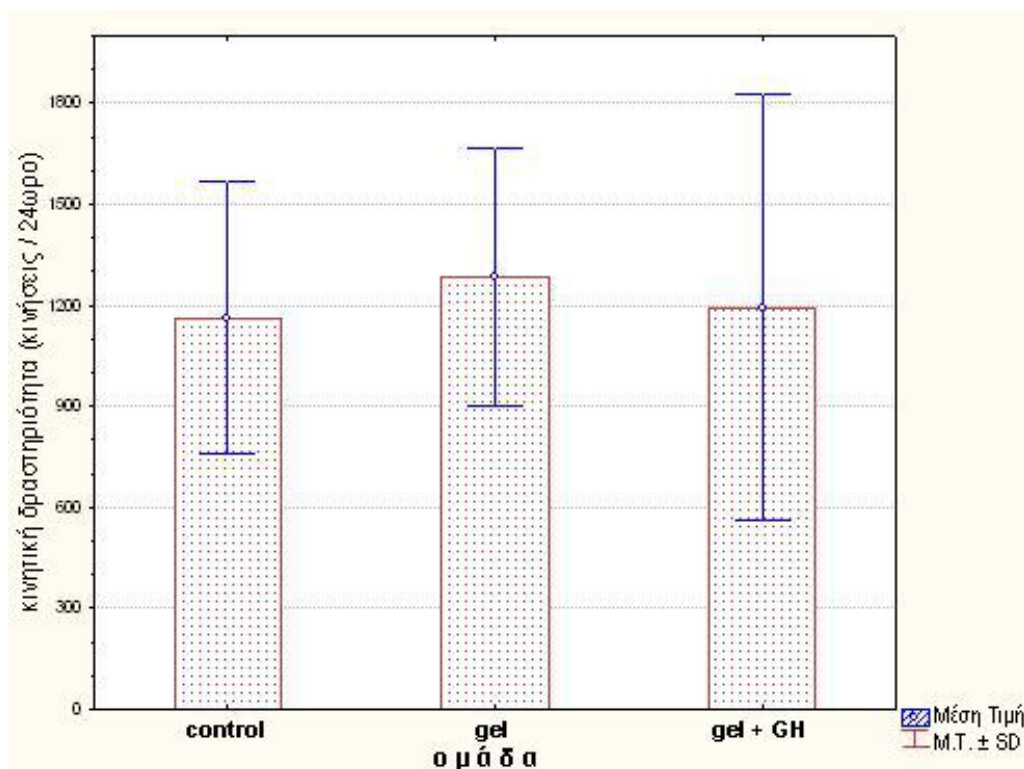
3.5.5. ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Οι τρεις ομάδες δεν εμφάνισαν διαφορά μεταξύ τους, όπως φαίνεται στο Γράφημα 18, ως προς την αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα, η οποία αποτελεί έναν αδρό δείκτη καρδιακής ανεπάρκειας. Αναλυτικότερα, η κινητική δραστηριότητα (που εκφράζεται με το σύνολο των κινήσεων του επίμυος στο 24ωρο) για κάθε ομάδα, όπως επίσης και οι τιμές p από τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων καταγράφονται στο Πίνακα 11.

ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

| | control | gel | gel+GH |
|---|----------------|----------------|----------------|
| μέση τιμή (κινήσεις/24ωρο) \pm SD | 1162 \pm 404 | 1282 \pm 382 | 1191 \pm 632 |
| control | | $p=0,59$ | $p=0,89$ |
| gel | $p=0,59$ | | $p=0,66$ |
| gel+GH | $p=0,89$ | $p=0,66$ | |

Πίνακας 11. Καταγραφή της αυθόρμητης κινητικής δραστηριότητας των επίμυων. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p -value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). (SD=τυπική απόκλιση). Όπως φαίνεται και από τον πίνακα δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.



Γράφημα 18. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των 3 ομάδων στη συνολική κινητική δραστηριότητα.

3.5.6. ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

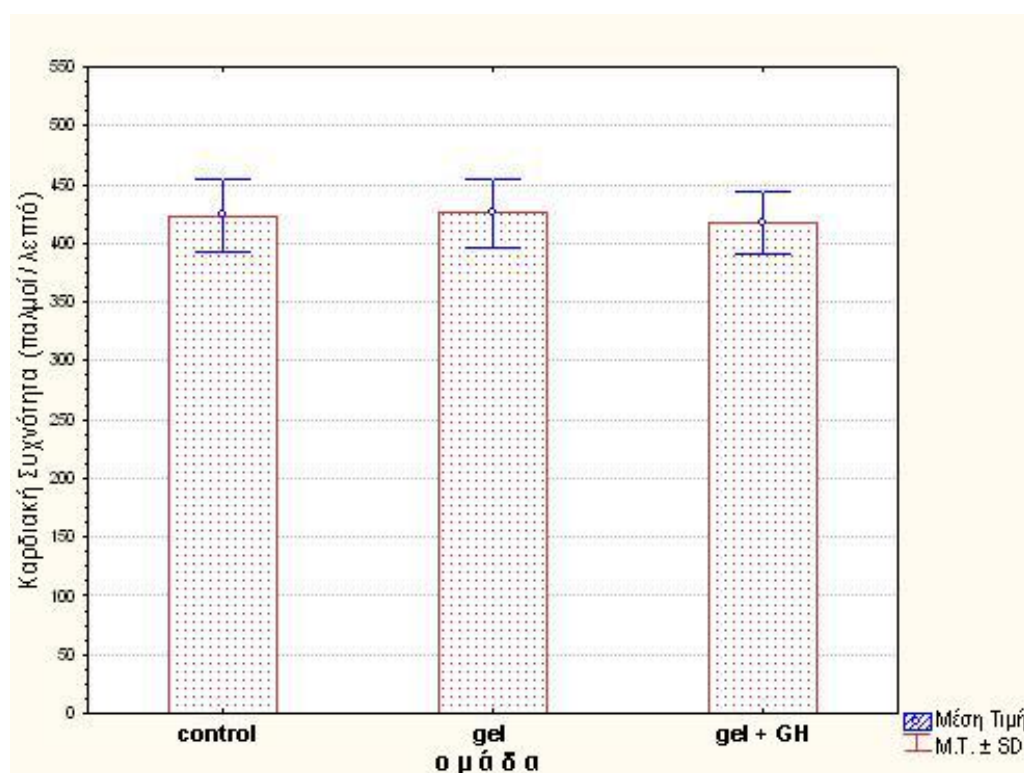
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Δεν υπήρξε διαφορά στην καρδιακή συχνότητα μεταξύ των τριών ομάδων. Οι τιμές της καρδιακής συχνότητας φαίνονται στο Γράφημα 19 και οι τιμές p από τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων καταγράφονται στον Πίνακα 12.

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

| | control | gel | gel+GH |
|---|--------------|--------------|--------------|
| μέση τιμή (παλμοί/λεπτό) \pm SD | 423 \pm 31 | 425 \pm 29 | 417 \pm 27 |
| control | | $p=0,87$ | $p=0,61$ |
| gel | $p=0,87$ | | $p=0,54$ |
| gel+GH | $p=0,61$ | $p=0,54$ | |

Πίνακας 12. Καταγραφή της καρδιακής συχνότητας. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p -value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). (SD=τυπική απόκλιση).



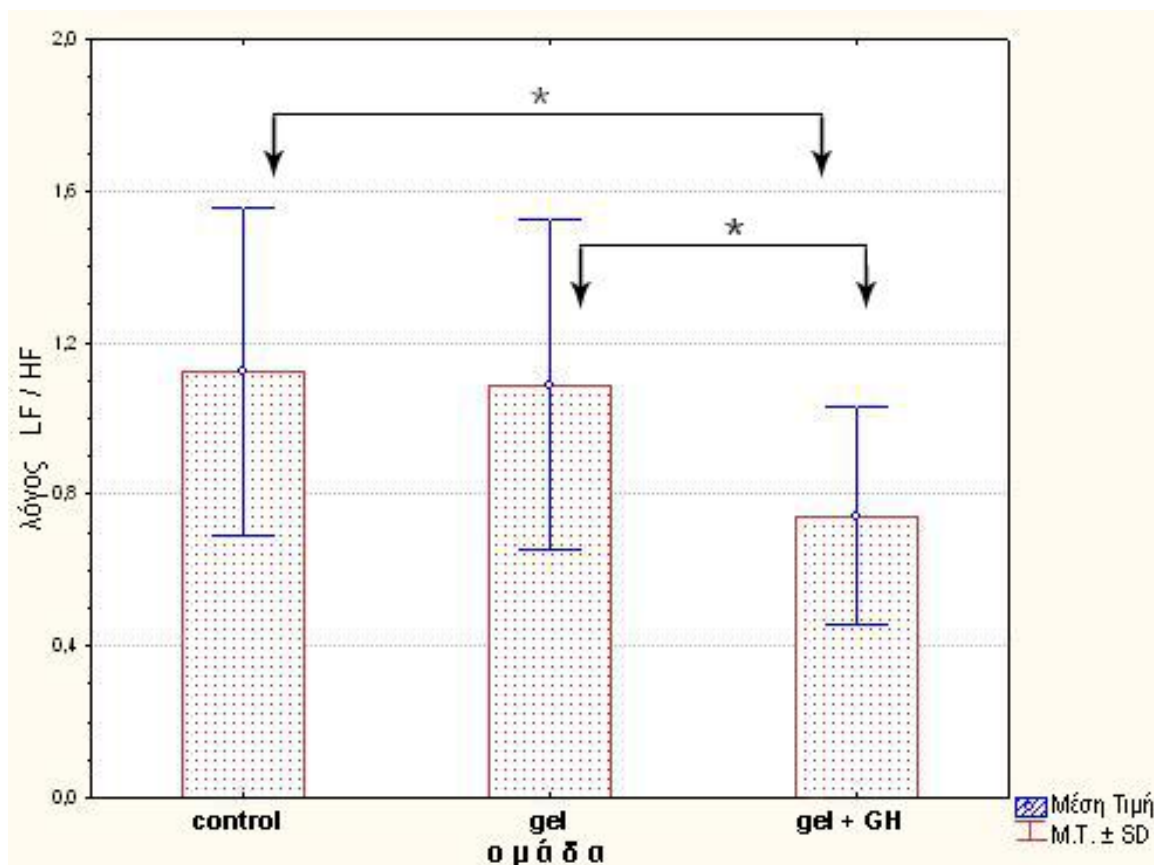
Γράφημα 19. Η καρδιακή συχνότητα ήταν παρόμοια στις 3 ομάδες πειραματοζώων.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ

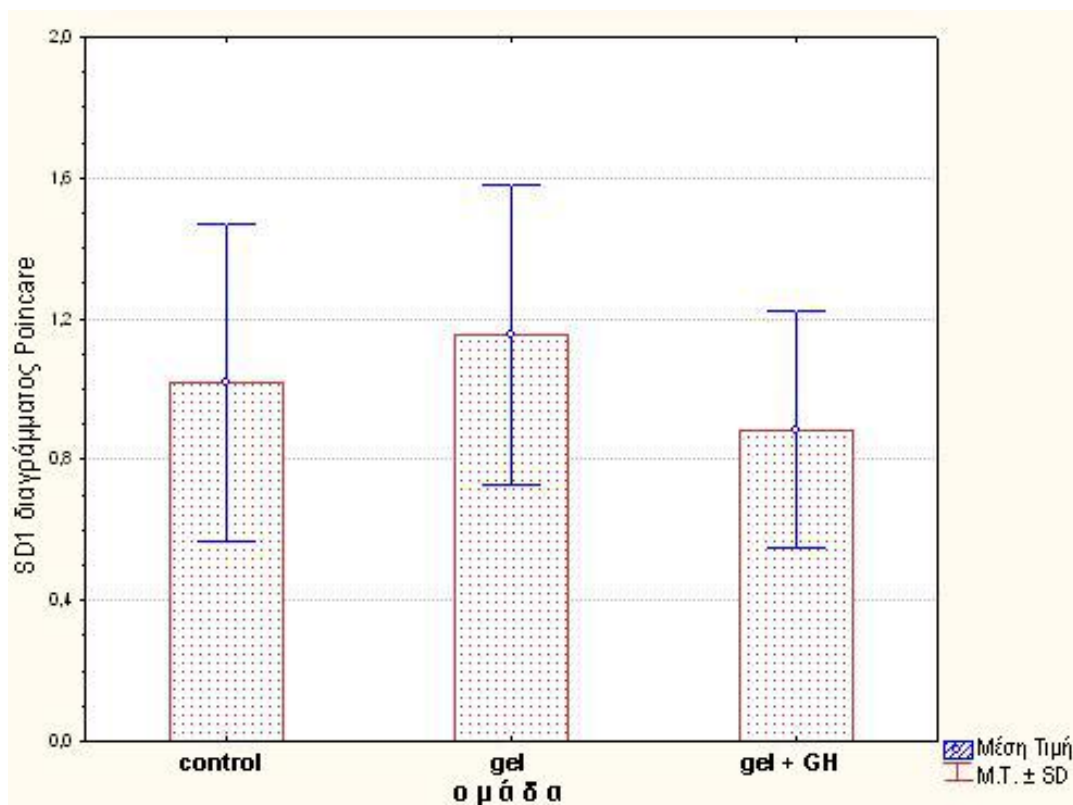
Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας αναλύθηκε με τις γραμμικές και τις μη γραμμικές μεθόδους.

Σε ό,τι αφορά τη **μη γραμμική δυναμική ανάλυση** (SD1 διαγράμματος Poincare), δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων, όπως φαίνεται στο Γράφημα 21. Η μέση τιμή για κάθε ομάδα και η σύγκριση μεταξύ των ομάδων καταγράφονται στον Πίνακα 13.

Αντίθετα, στη γραμμική ανάλυση, ο λόγος LF/HF στην ομάδα gel+GH ήταν μειωμένος, συγκριτικά με την ομάδα control ($p=0,03$). Μεταξύ της ομάδας gel και της ομάδας control, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στους δείκτες της γραμμικής ανάλυσης (Πίνακας 14). Η μέση τιμή του λόγου LF/HF για κάθε ομάδα και η μεταξύ τους σύγκριση φαίνονται στο Γράφημα 20.



Γράφημα 20. Λόγος LF/HF: δείκτης γραμμικής ανάλυσης της ΜΚΣ στο πεδίο των συχνοτήτων-είναι ο λόγος της ζώνης χαμηλών συχνοτήτων προς τη ζώνη υψηλών συχνοτήτων. Στο πείραμά μας ο λόγος ήταν μειωμένος στην ομάδα χορήγησης GH σε σχέση με την control. * $p < 0.05$ συγκριτικά με control



Γράφημα 21. SD1: δείκτης μη γραμμικής ανάλυσης της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, που εκφράζει τη διασπορά (τυπική απόκλιση) του κάθε σημείου από τη γραμμή $y=x$ του διαγράμματος Poincare. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων.

SD1 διαγράμματος Poincare

| | control | gel | gel+GH |
|-----------------------|------------|------------|------------|
| μέση τιμή ± SD | 1,01 ±0,45 | 1,15 ±0,42 | 0,88 ±0,33 |
| control | | p=0,43 | p=0,44 |
| gel | p=0,43 | | p=0,15 |
| gel+GH | p=0,44 | p=0,15 | |

Πίνακας 13. Καταγραφή της μέσης τιμής του δείκτη SD1 του διαγράμματος Poincare για κάθε ομάδα. Στην πρώτη γραμμή, καταγράφεται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα, καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). (SD=τυπική απόκλιση).

Λόγος LF/HF

| | control | gel | gel+GH |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|
| μέση τιμή ± SD | 1,12±0,42 | 1,08±0,43 | 0,74±0,28 |
| control | | p=0,82 | p=0,03 |
| gel | p=0,82 | | p=0,04 |
| gel+GH | p=0,03 | p=0,04 | |

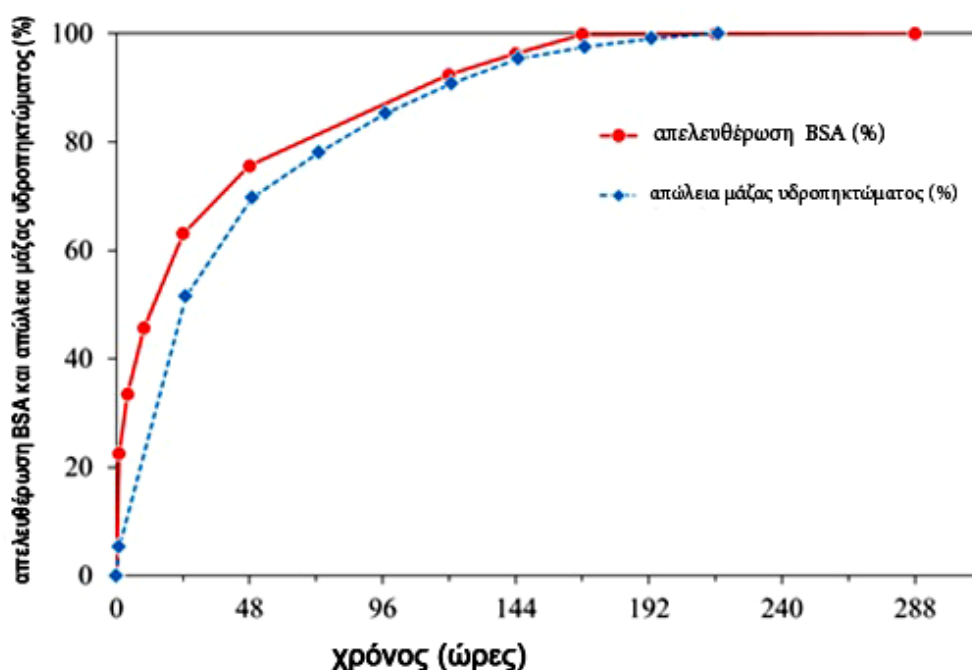
Πίνακας 14. Καταγραφή του λόγου LF/HF. Στην πρώτη γραμμή, καταγράφεται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα, καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση).

3.6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 2ου ΣΤΑΔΙΟΥ

Η πειραματική μελέτη αυτού του σταδίου εκπονήθηκε σε συνολικά 24 αρσενικούς επίμυες, στους οποίους προκλήθηκε έμφραγμα του μυοκαρδίου.

3.6.1. ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΑΛΓΙΝΙΚΟ ΥΔΡΟΠΗΚΤΩΜΑ

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων πρωτεϊνικής απελευθέρωσης από το υδροπήκτωμα συνοψίζονται στο Γράφημα 22. Ο ρυθμός απελευθέρωσης της πρωτεΐνης ήταν σχεδόν ταυτόσημος με το ρυθμό βιοαποικοδόμησης του υδροπηκτώματος. Παρατηρήθηκαν αρχικά ταχείς ρυθμοί και στις δύο διεργασίες, αλλά η συνολική διαδικασία ολοκληρώθηκε σε περίπου 1 εβδομάδα.

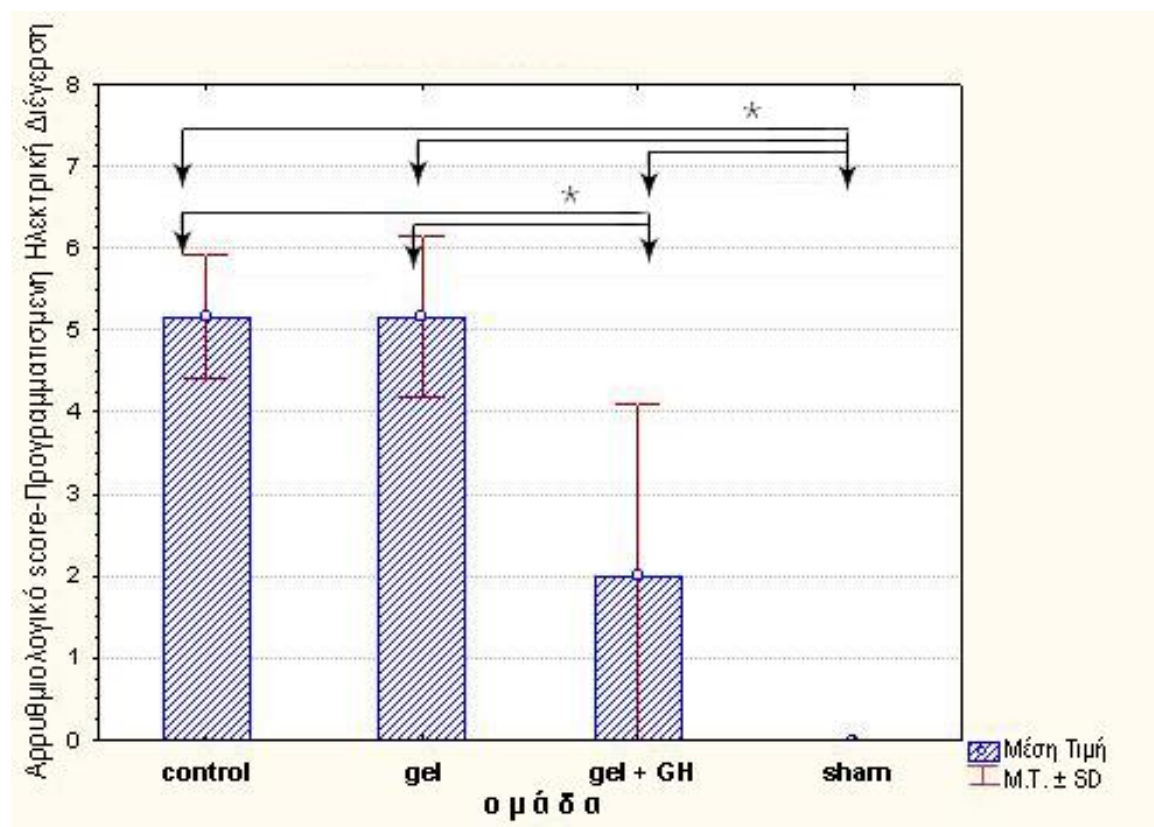


Γράφημα 22. Η BSA απελευθερώνεται σταδιακά από το αλγινικό gel και ο ρυθμός απελευθέρωσης συμβαδίζει με το ρυθμό βιοαποικοδόμησης του αλγινικού.

3.6.2. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ

Στην ομάδα sham δεν επάχθηκαν κοιλιακές αρρυθμίες, με αποτέλεσμα το αρρυθμιολογικό score της ομάδας αυτής να υπολογίζεται στο 0. Το αρρυθμιολογικό score της ομάδας control και της ομάδας gel ήταν επιδεινωμένο σε σύγκριση με την ομάδα sham, όπως φαίνεται στο Γράφημα 23, ενώ μεταξύ τους αυτές οι δύο ομάδες δεν εμφάνισαν σημαντική διαφορά ($p=0,96$).

Το αρρυθμιολογικό score ήταν σημαντικά βελτιωμένο στην ομάδα gel+GH, συγκριτικά με τις ομάδες gel και control, χωρίς όμως να φτάνει τα επίπεδα της ομάδας sham, όπως φαίνεται στα Γραφήματα 23 και 24. Αναλυτικά, ο μέσος όρος του αρρυθμιολογικού score για κάθε ομάδα και η σύγκριση μεταξύ των ομάδων καταγράφονται στον Πίνακα 15. Στο Γράφημα 25 φαίνεται παράδειγμα κοιλιακής ταχυκαρδίας κατά την προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση.



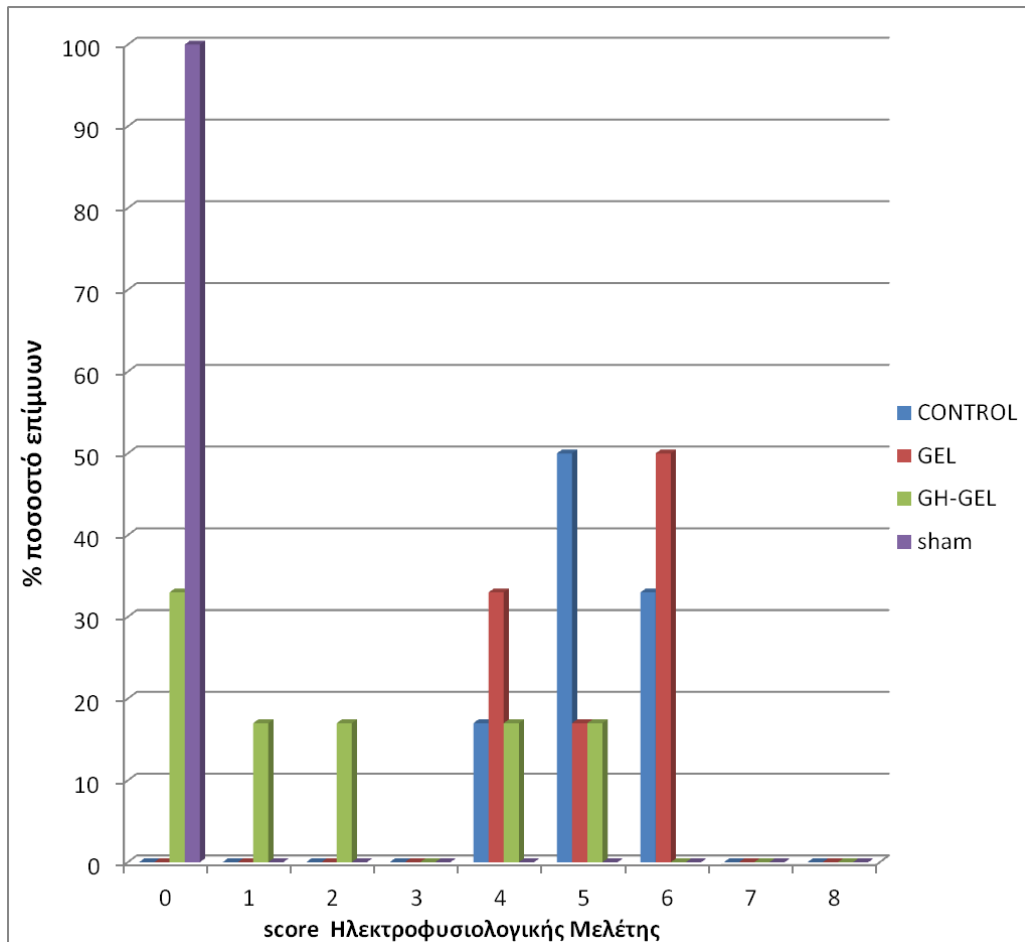
Γράφημα 23. Ο μέσος όρος του αρρυθμιολογικού score κατά την προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση. Στο διάγραμμα φαίνεται η μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα και επισημαίνονται οι στατιστικά σημαντικές διαφορές.

* $p < 0,05$

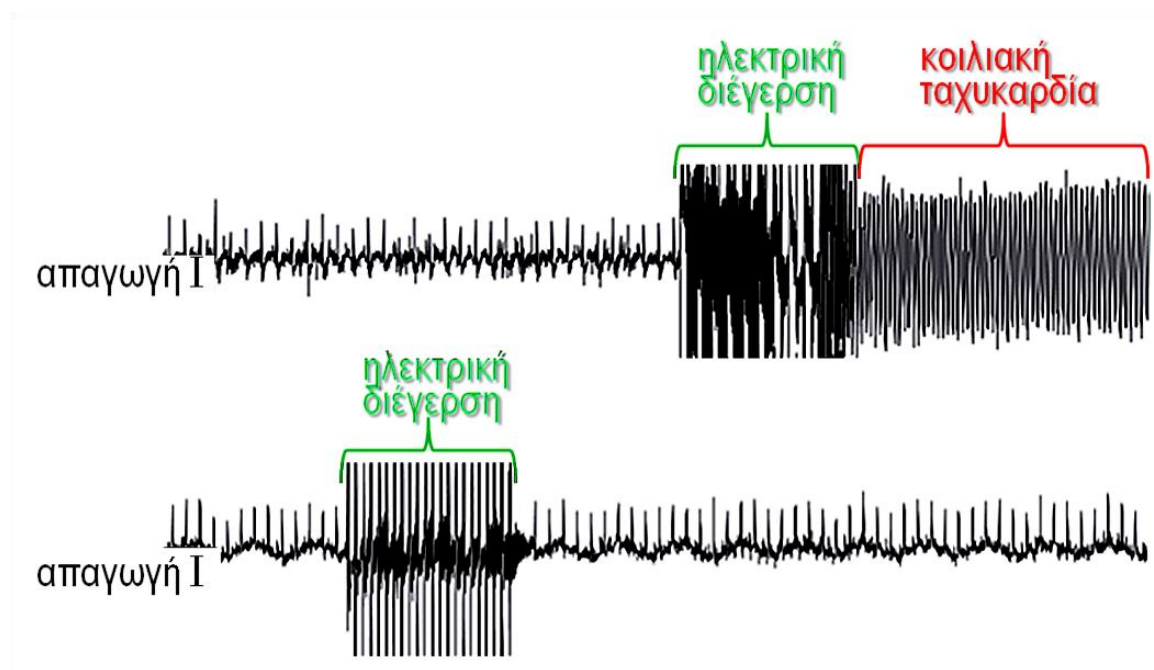
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ (score)

| | control | gel | gel+GH | sham |
|-----------------------|-----------|-----------|----------|-----------|
| μέση τιμή ± SD | 5,1 ±0,75 | 5,1 ±0,98 | 2 ±2,09 | 0 |
| control | | p=1 | p=0,0003 | p=0,00006 |
| gel | p=1 | | p=0,0003 | p=0,00007 |
| gel+GH | p=0,0003 | p=0,0003 | | p=0,01 |
| sham | p=0,00006 | p=0,00007 | p=0,01 | |

Πίνακας 15. Καταγραφή του μέσου όρου του αρρυθμιολογικού score για κάθε ομάδα κατά την προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση)



Γράφημα 24. Το ποσοστό των επίμυων κάθε ομάδας που κατέγραψε αρρυθμιολογικό score από 0-8 και σύγκριση των ομάδων. Στο διάγραμμα δεν καταγράφεται η στατιστική σημαντικότητα.



Γράφημα 25. Παράδειγμα καταγραφής από επίμυ, στον οποίο εισήχθη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία (επάνω εικόνα) και καταγραφής από άλλο επίμυ, στον οποίο δεν εισήχθησαν αρρυθμίες (κάτω εικόνα), κατά την προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση.

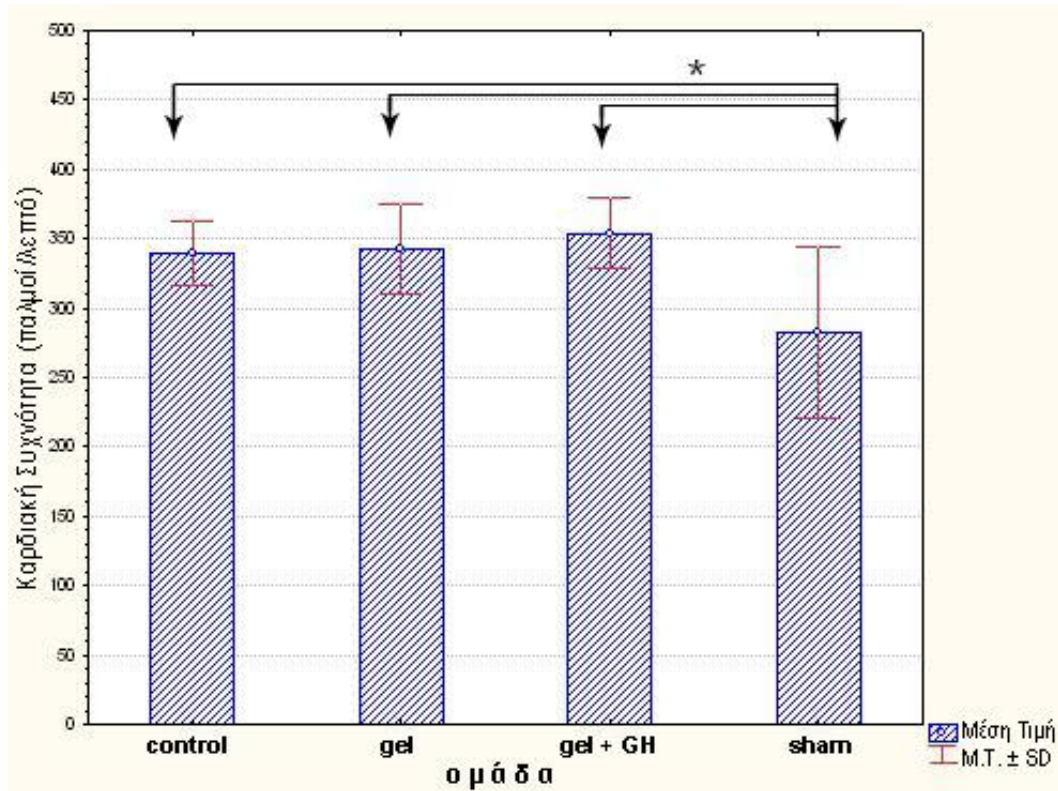
3.6.3. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Στην χρόνια φάση του εμφράγματος (15 ημέρες μετά την πρόκληση του) παρατηρήθηκε χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα στην ομάδα sham, συγκριτικά με την ομάδα control ($p=0,033$), ενώ, αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων gel, gel + GH και control, όπως φαίνεται αναλυτικά στον Πίνακα 16 και στο Γράφημα 26.

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

| | control | gel | gel+GH | sham |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| μέση τιμή (παλμοί/λεπτό) ± SD | 339±23,7 | 342±32 | 353±25,5 | 282 ±62 |
| control | | $p=0,89$ | $p=0,58$ | $p=0,033$ |
| gel | $p=0,89$ | | $p=0,66$ | $p=0,031$ |
| gel+GH | $p=0,58$ | $p=0,66$ | | $p=0,014$ |
| sham | $p=0,033$ | $p=0,031$ | $p=0,014$ | |

Πίνακας 16. Καταγραφή του μέσου όρου της καρδιακής συχνότητας. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p -value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση)



Γράφημα 26. Η καρδιακή συχνότητα στην ομάδα sham ήταν μικρότερη, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες τρεις ομάδες. Στο διάγραμμα φαίνεται η μέση τιμή± τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα και επισημαίνονται οι στατιστικά σημαντικές διαφορές (* $p < 0,05$)

3.6.4. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΜΟΝΟΦΑΣΙΚΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Αριστερή κοιλία

Η διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού, όπως κατεγράφη στο 90% της επαναπόλωσης στην ενδιάμεση ζώνη (APD90 LV), ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα control συγκριτικά με την ομάδα sham ($p=0,002$). Στην ομάδα gel το APD90 LV ήταν μειωμένο, σε σύγκριση με την ομάδα control ($p=0,021$).

Στην ομάδα gel+GH το APD90 LV ήταν μειωμένο, σε σύγκριση με την ομάδα control αλλά και με την ομάδα gel, όπως φαίνεται στον Πίνακα 17. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, στην ομάδα gel+GH, το APD90 LV έφτασε στο επίπεδο της ομάδας sham ($p=0,18$), όπως φαίνεται στο Γράφημα 29. Αναλυτική καταγραφή του APD90 LV για κάθε ομάδα φαίνεται στον Πίνακα 17.

Ανάλογη ήταν η διαφορά του APD LV μεταξύ των τεσσάρων ομάδων και στο 60% της επαναπόλωσης, όπως φαίνεται στο Γράφημα 30 και στον Πίνακα 18.

Στο Γράφημα 27 γίνεται σύγκριση του μονοφασικού δυναμικού των 3 ομάδων στον ίδιο άξονα. Στο Γράφημα 28 φαίνονται παραδείγματα καταγραφών και των μετρήσεων της κλίσης και της διάρκειας του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας των ομάδων control, gel, gel+GH και sham.

APD90 ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

| | control | gel | gel+GH | sham |
|------------------------------|------------|----------|-----------|-----------|
| μέση τιμή (msec) ± SD | 90,63±10,6 | 78,4±9,2 | 66,1±5,6 | 72,83±2,4 |
| control | | p=0,021 | p=0,00019 | p=0,002 |
| gel | p=0,021 | | p=0,025 | p=0,26 |
| gel+GH | p=0,00019 | p=0,025 | | p=0,18 |
| sham | p=0,002 | p=0,26 | p=0,18 | |

Πίνακας 17. Καταγραφή της διάρκειας του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στο 90% της επαναπόλωσης (APD90) στην αριστερή κοιλία. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση)

APD60 ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

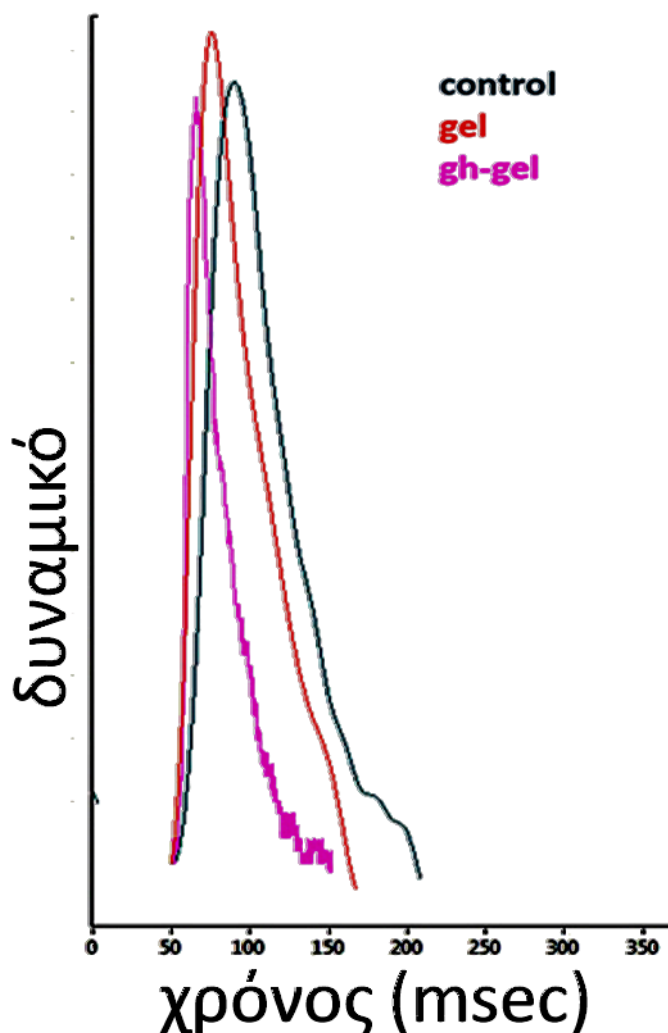
| | control | gel | gel+GH | sham |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| μέση τιμή (msec) ± SD | 54,77±5 | 43,61±5,2 | 33,01±9,6 | 38,16±2,9 |
| control | | p=0,0052 | p=0,00007 | p=0,00028 |
| gel | p=0,0052 | | p=0,0095 | p=0,137 |
| gel+GH | p=0,00007 | p=0,0095 | | p=0,158 |
| sham | p=0,00028 | p=0,137 | p=0,158 | |

Πίνακας 18. Καταγραφή της διάρκειας του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στο 60% της επαναπόλωσης (APD60) στην αριστερή κοιλία. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση)

Δεξιά κοιλία

Στη δεξιά κοιλία, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στο 90% της επαναπόλωσης (APD90 RV), μεταξύ των ομάδων sham έναντι control ($p=0,84$), sham έναντι GEL ($p=0,46$), sham έναντι GEL+GH ($p=0,93$), control έναντι GEL ($p=0,55$), όπως φαίνεται στον Πίνακα 19.

Υπήρξε μία τάση ($p=0,07$) μειωμένης τιμής του APD90 RV στην ομάδα gel+GH, συγκριτικά με την ομάδα control. Αντίθετα, η διαφορά της τιμής του APD90 RV στην ομάδα gel+GH σε σύγκριση με την ομάδα gel ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,028$), όπως φαίνεται στο Γράφημα 31.



Στο 60% της επαναπόλωσης, η διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας (APD60 RV) παρουσίασε διαφορές μεταξύ των τεσσάρων ομάδων. Συγκεκριμένα, ήταν αυξημένη στην ομάδα control, σε σύγκριση με την ομάδα sham ($p=0,042$).

Γράφημα 27. Σύγκριση του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας (MAP) των ομάδων control, gel και gel+GH στον ίδιο άξονα. Το MAP της ομάδας control είναι σχεδιασμένο με μπλε χρώμα, της ομάδας gel με κόκκινο και της ομάδας gel+GH με μωβ. Είναι εμφανές ότι το δυναμικό της ομάδας gel+GH είναι βραχύτερο και η κλίση του είναι πιο απότομη συγκριτικά με τα δυναμικά των υπόλοιπων δύο ομάδων.

Αντίθετα, στην ομάδα gel+GH η APD60 RV ήταν μειωμένη, συγκριτικά με την ομάδα control και την ομάδα gel. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων gel+GH και sham, όπως επίσης και μεταξύ των ομάδων control και gel, όπως φαίνεται στο Γράφημα 32. Στον Πίνακα 19 και Πίνακα 20 φαίνεται αναλυτικά ο μέσος όρος του APD90 RV και APD60 RV, αντίστοιχα, για κάθε ομάδα, καθώς και τα αποτελέσματα από την σύγκριση μεταξύ των ομάδων.

APD90 ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

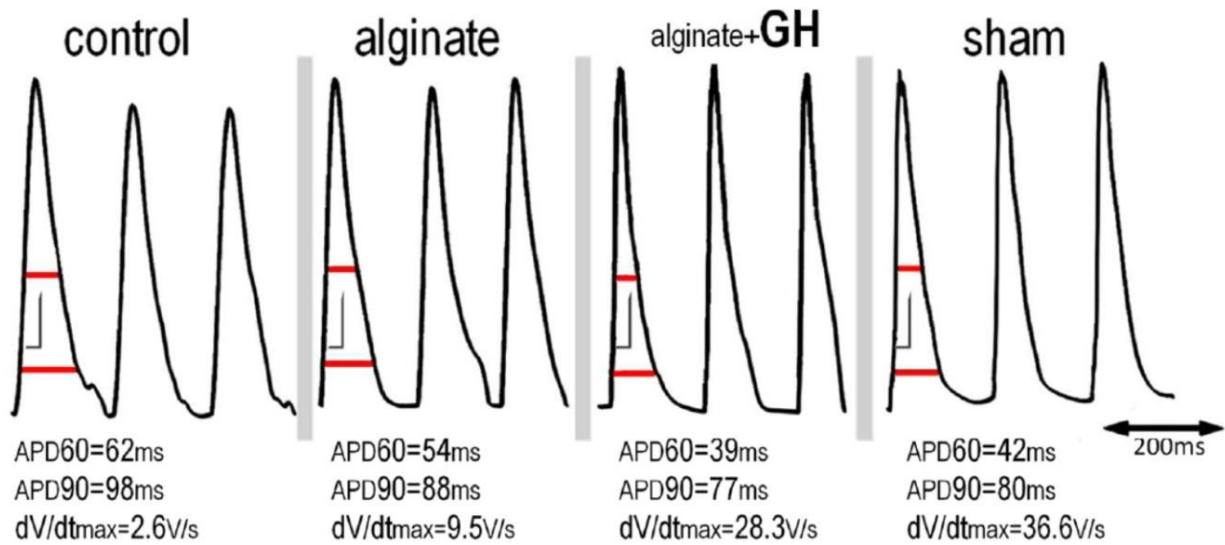
| | control | gel | gel+GH | sham |
|------------------------------|----------|----------------|----------------|----------|
| μέση τιμή (msec) ± SD | 77,4±3,8 | 79,9±9,7 | 69,4±7,7 | 76,6±3,7 |
| control | | p=0,55 | p=0,07 | p=0,84 |
| gel | p=0,55 | | p=0,028 | p=0,46 |
| gel+GH | p=0,07 | p=0,028 | | p=0,93 |
| sham | p=0,84 | p=0,46 | p=0,93 | |

Πίνακας 19. Καταγραφή της διάρκειας του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στο 90% της επαναπόλωσης (APD₉₀) στη δεξιά κοιλία. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση)

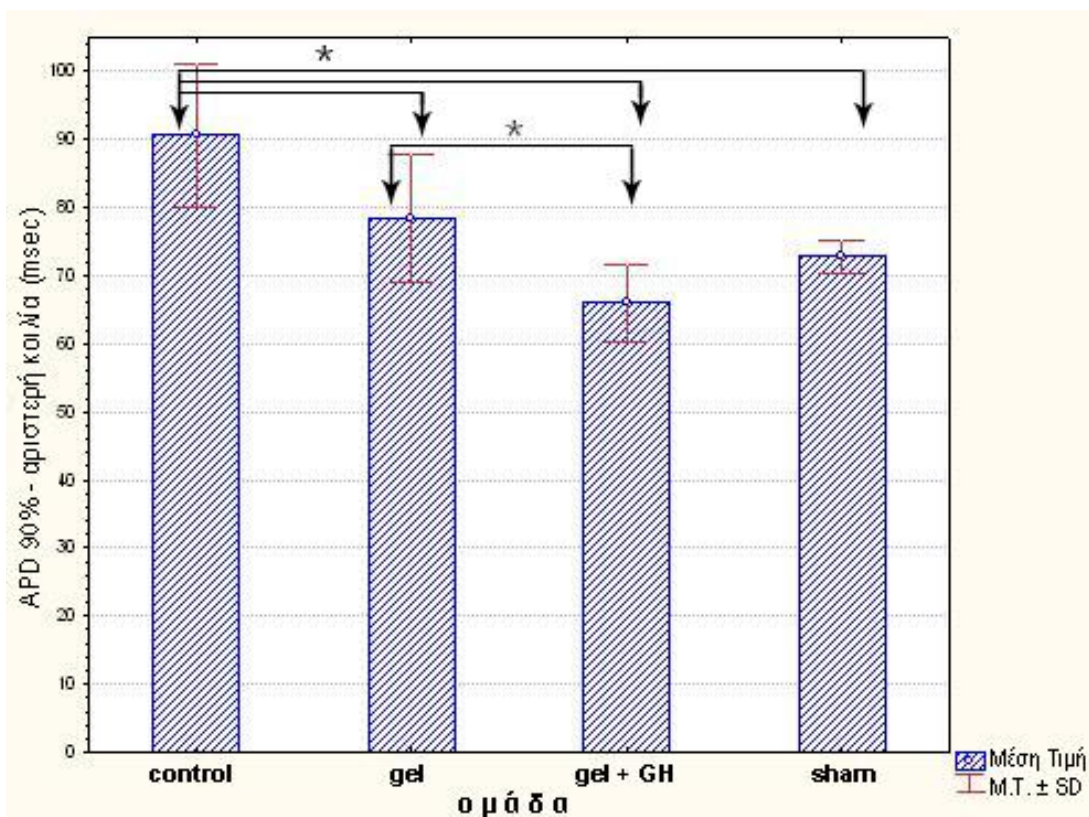
APD60 ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

| | control | gel | gel+GH | sham |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| μέση τιμή (msec) ± SD | 49,69±6 | 48,69±5,6 | 41,78±4,5 | 42,83±1,9 |
| control | | p=0,75 | p=0,024 | p=0,042 |
| gel | p=0,75 | | p=0,039 | p=0,064 |
| gel+GH | p=0,024 | p=0,039 | | p=0,72 |
| sham | p=0,042 | p=0,064 | p=0,72 | |

Πίνακας 20. Καταγραφή της διάρκειας του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στο 90% της επαναπόλωσης (APD₉₀) στη δεξιά κοιλία. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση)

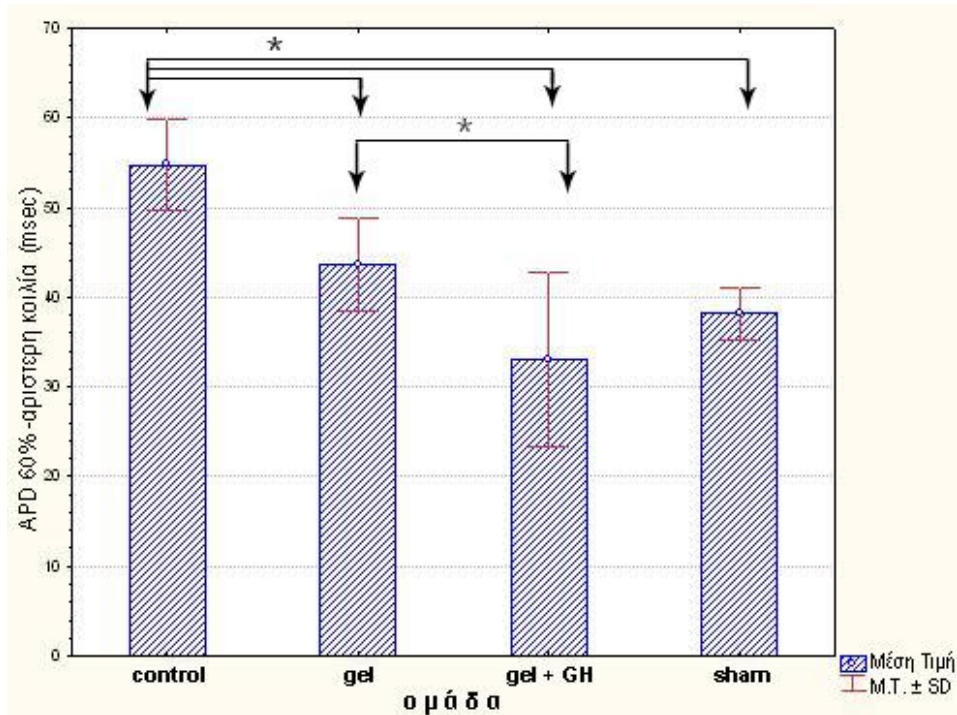


Γράφημα 28. Παραδείγματα καταγραφών μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στην αριστερή κοιλία και σύγκριση μεταξύ των 4 ομάδων. Στο παραπάνω γράφημα έχουν σημειωθεί η κλίση του δυναμικού στη φάση 0 και η διάρκεια στο 60% και 90% της επαναπόλωσης.



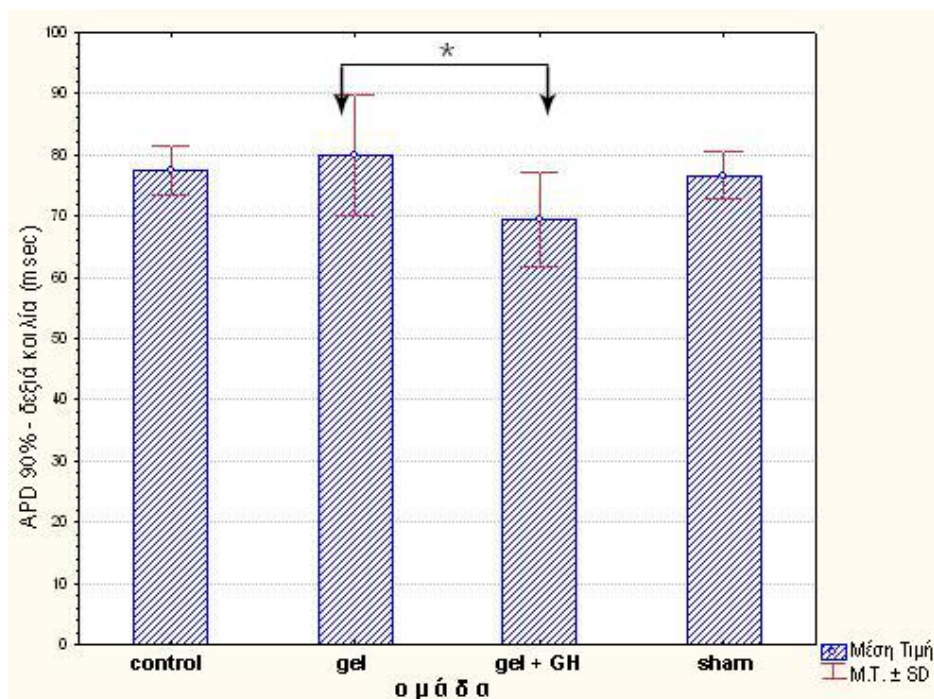
Γράφημα 29. Η διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στο 90% της επαναπόλωσης στην ισχαιμική ζώνη της αριστερής κοιλίας. Στο διάγραμμα φαίνεται η μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα και επισημαίνονται οι στατιστικά σημαντικές διαφορές.

* $p < 0,05$



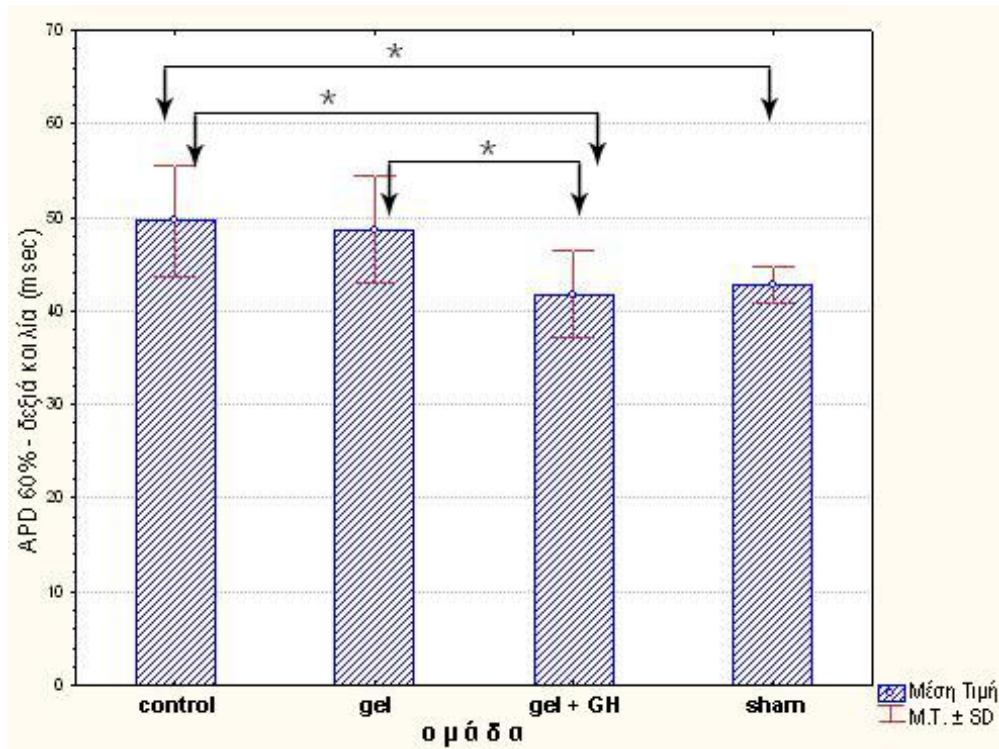
Γράφημα 30. Η διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στο 60% της επαναπόλωσης στην ισχαιμική ζώνη της αριστερής κοιλίας αυξάνεται μετά το έμφραγμα και αποκαθίσταται μετά τη θεραπεία με GH. Στο διάγραμμα φαίνεται η μέση τιμή± τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα και επισημαίνονται οι στατιστικά σημαντικές διαφορές.

* $p < 0,05$



Γράφημα 31. Η διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στο 90% της επαναπόλωσης στη δεξιά κοιλία. Στο διάγραμμα φαίνεται η μέση τιμή± τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα και επισημαίνονται οι στατιστικά σημαντικές διαφορές.

* $p < 0,05$



Γράφημα 32. Η διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στο 60% της επαναπόλωσης στη δεξιά κοιλία. Στο διάγραμμα φαίνεται η μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα και επισημαίνονται οι στατιστικά σημαντικές διαφορές.

* $p < 0,05$

3.6.5. ΚΛΙΣΗ ΦΑΣΗΣ 0 ΜΟΝΟΦΑΣΙΚΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Αριστερή κοιλία

Η κλίση της φάσης 0 του MAP ήταν μειωμένη στην ομάδα control, εύρημα που υποδεικνύει μείωση της ταχύτητας αγωγής στην ισχαιμική ζώνη.

Η κλίση στην ομάδα gel ήταν παρόμοια με αυτήν στην ομάδα control ($p=0,85$), ενώ ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα gel+GH, όπως φαίνεται στον Πίνακα 21. Η κλίση της φάσης 0 στην ομάδα gel+GH ήταν μικρότερη της ομάδας sham ($p=0,024$), όπως φαίνεται στο Γράφημα 33.

Δεξιά κοιλία

Στη δεξιά κοιλία, η κλίση του δυναμικού παρουσίασε σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Συγκεκριμένα, ήταν μειωμένη στην ομάδα control και gel και αυξημένη στην ομάδα gel+GH, όπως καταγράφεται στον Πίνακα 22. Στην ομάδα gel+GH η κλίση δεν διέφερε από την ομάδα sham ($p=0,59$), όπως φαίνεται στο Γράφημα 34 και στον Πίνακα 22.

ΚΛΙΣΗ ΦΑΣΗΣ 0 ΜΑΡ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

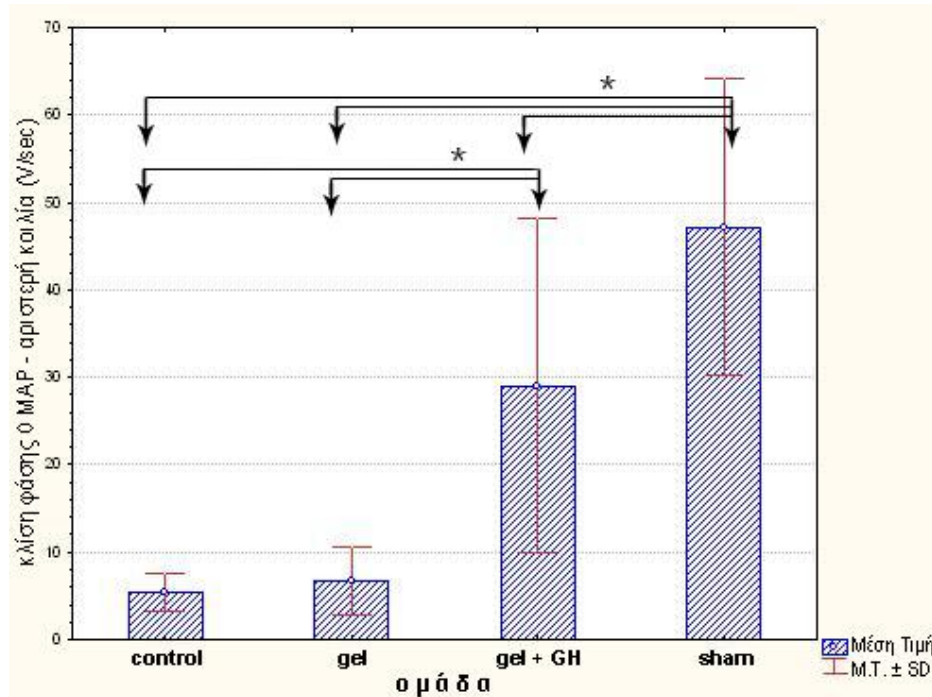
| | control | gel | gel+GH | sham |
|-------------------------------|-----------|----------|----------|-----------|
| μέση τιμή (V/sec) ± SD | 5,3±2,1 | 6,7±3,8 | 29,03±19 | 47,1±16,9 |
| control | | p=0,85 | p=0,0065 | p=0,00009 |
| gel | p=0,85 | | p=0,0075 | p=0,0001 |
| gel+GH | p=0,0065 | p=0,0075 | | p=0,024 |
| sham | p=0,00009 | p=0,0001 | p=0,024 | |

Πίνακας 21. Καταγραφή της κλίσης της φάσης 0 του MAP στην αριστερή κοιλία. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση)

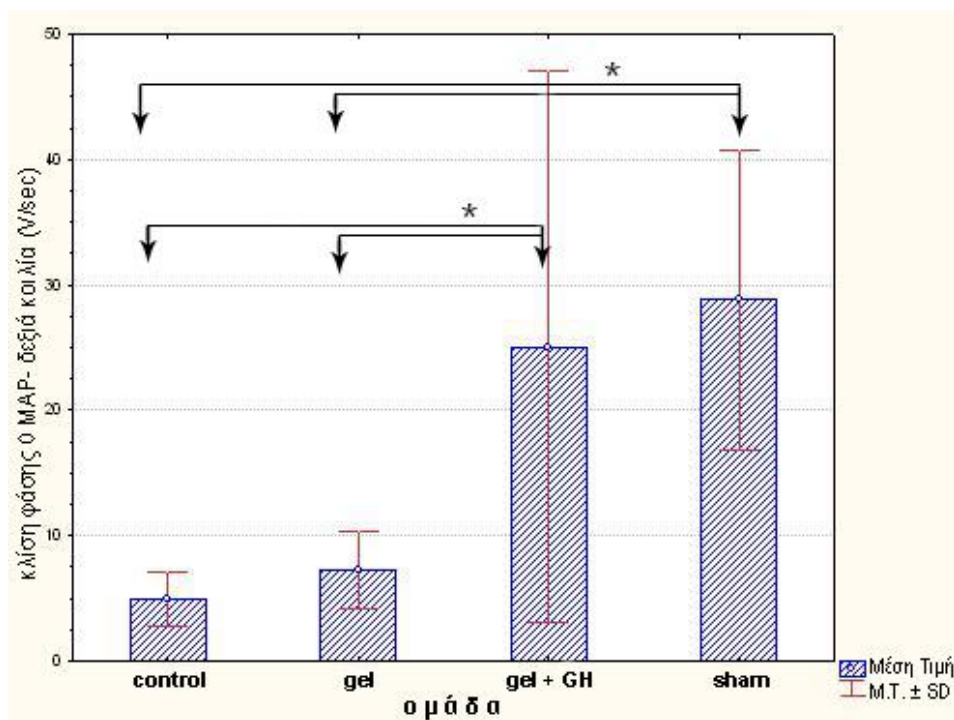
ΚΛΙΣΗ ΦΑΣΗΣ 0 ΜΑΡ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

| | control | gel | gel+GH | sham |
|-------------------------------|---------|----------|------------|------------|
| μέση τιμή (V/sec) ± SD | 5±2,1 | 7,22±3,1 | 25,07±21,9 | 28,83±11,9 |
| control | | p=0,74 | p=0,011 | p=0,004 |
| gel | p=0,74 | | p=0,017 | p=0,007 |
| gel+GH | p=0,011 | p=0,017 | | p=0,59 |
| sham | p=0,004 | p=0,007 | p=0,59 | |

Πίνακας 22. Καταγραφή της κλίσης της φάσης 0 του MAP στην δεξιά κοιλία. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση)



Γράφημα 33. Η κλίση του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στη φάση ο στην περιεμφραγματική ζώνη της αριστερής κοιλίας παρουσιάζει μείωση μετά το έμφραγμα και σταδιακή αποκατάσταση μετά τη χορήγηση της θεραπείας.



Γράφημα 34. Η κλίση του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στη φάση ο στην δεξιά κοιλία. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι διαφορές μεταξύ των ομάδων είναι ανάλογες με την κλίση του μονοφασικού δυναμικού στην περιεμφραγματική ζώνη. Στο διάγραμμα φαίνεται η μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα και επισημαίνονται οι στατιστικά σημαντικές διαφορές.

* $p < 0,05$

3.6.6. ΤΡΙΓΩΝΟΠΟΙΗΣΗ (APD90 – APD30) ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Η διάρκεια επαναπόλωσης από το APD30 έως το APD90 ήταν μικρότερη στην ομάδα gel+GH σε σύγκριση με την ομάδα control ($p=0,036$) και παρόμοια με την ομάδα sham ($p=0,052$). Η μέση τιμή για κάθε ομάδα και ο βαθμός σημαντικότητας από τη σύγκριση μεταξύ δύο ομάδων φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 23.

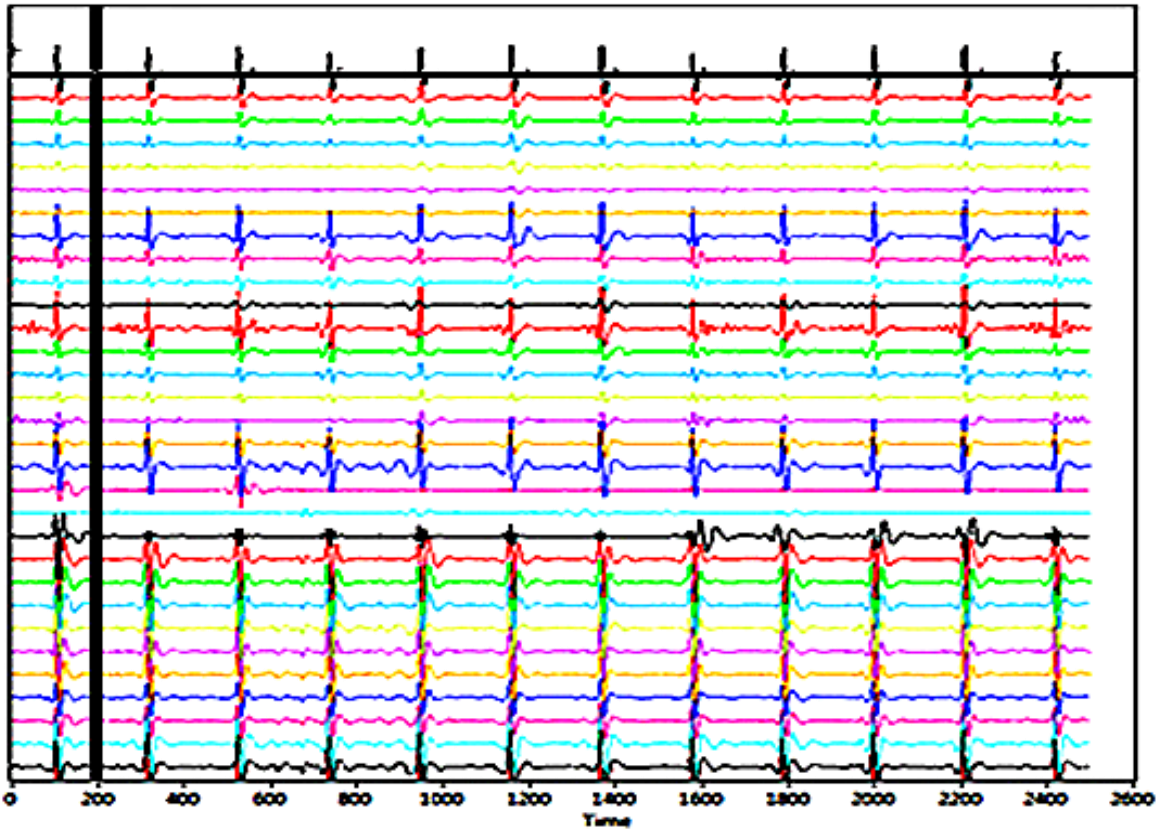
ΤΡΙΓΩΝΟΠΟΙΗΣΗ (APD90-APD30) ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΙΛΙΑ

| | control | gel | gel+GH | sham |
|------------------------------|----------|----------|-----------|---------|
| μέση τιμή (msec) ± SD | 61,1±9,6 | 53,6±6,9 | 33,9±26,6 | 51,3±2 |
| control | | p=0,38 | p=0,037 | p=0,78 |
| gel | p=0,38 | | p=0,006 | p=0,28 |
| gel+GH | p=0,037 | p=0,006 | | p=0,052 |
| sham | p=0,78 | p=0,28 | p=0,052 | |

Πίνακας 23. Η διάρκεια της επαναπόλωσης από το 30% έως το 90% αυτής, την πρώτη γραμμή καταγράφεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση)

3.6.7. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ ARI και ARIC

Στους Πίνακες 23 και 24 καταγράφονται οι τιμές του ARI, ενώ στους Πίνακες 25 και 26 οι τιμές του ARIC για κάθε ομάδα, στην αριστερή και τη δεξιά κοιλία, αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, στους πίνακες καταγράφεται ο βαθμός σημαντικότητας από τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων. Στο Γράφημα 35 φαίνεται παράδειγμα καταγραφής των δυναμικών με τη συστοιχία πολλαπλών ηλεκτροδίων.



Γράφημα 35. Παράδειγμα ταυτόχρονης καταγραφής του δυναμικού σε 32 σημεία του κοιλιακού επικαρδίου με τη συστοιχία πολλαπλών ηλεκτροδίων.

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ ΑΡΙ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

| | control | gel | gel+GH | sham |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| μέση τιμή (msec) ± SD | 80,7±2,6 | 71,96±2,9 | 62,15±3,5 | 66,15±4,9 |
| control | | p=0,0012 | p=0,00005 | p=0,00007 |
| gel | p=0,0012 | | p=0,0005 | p=0,018 |
| gel+GH | p=0,00005 | p=0,0005 | | p=0,09 |
| sham | p=0,00007 | p=0,018 | p=0,09 | |

Πίνακας 24. Καταγραφή της μέσης τιμής του διαστήματος ARI στην αριστερή κοιλία. . Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση)

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ ARI ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

| | control | gel | gel+GH | sham |
|------------------------------|-----------|------------|-----------|------------|
| μέση τιμή (msec) ± SD | 67,83±6,2 | 66,76±6,12 | 62,87±6,5 | 64,15±4,48 |
| control | | p=0,76 | p=0,21 | p=0,34 |
| gel | p=0,76 | | p=0,31 | p=0,47 |
| gel+GH | p=0,21 | p=0,31 | | p=0,72 |
| sham | p=0,34 | p=0,47 | p=0,72 | |

Πίνακας 25. Καταγραφή της μέσης τιμής του διαστήματος ARI στην δεξιά κοιλία. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). (SD=τυπική απόκλιση)

Αριστερή κοιλία

Η διορθωμένη τιμή του ARI υπολογίστηκε ως προς την καρδιακή συχνότητα

$$ARIC = ARI / \sqrt{RR/150}$$

Υπολογίστηκαν οι τιμές για την περιεμφραγματική ζώνη της αριστερής κοιλίας, καθώς και για την δεξιά κοιλία. Συγκριτικά με την ομάδα sham, η διάρκεια του ARIC ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα control ($p=0,00006$) και στην ομάδα gel ($p=0,0001$). Η διάρκεια του ARIC στην ομάδα gel ήταν μειωμένη συγκριτικά με την ομάδα control ($p=0,0019$). Αντίθετα, στην ομάδα gel+GH, η διάρκεια του ARIC ήταν μικρότερη συγκριτικά με τις ομάδες control και gel, όπως φαίνεται στον Πίνακα 25, και δεν είχε διαφορά από την ομάδα sham (Γράφημα 36).

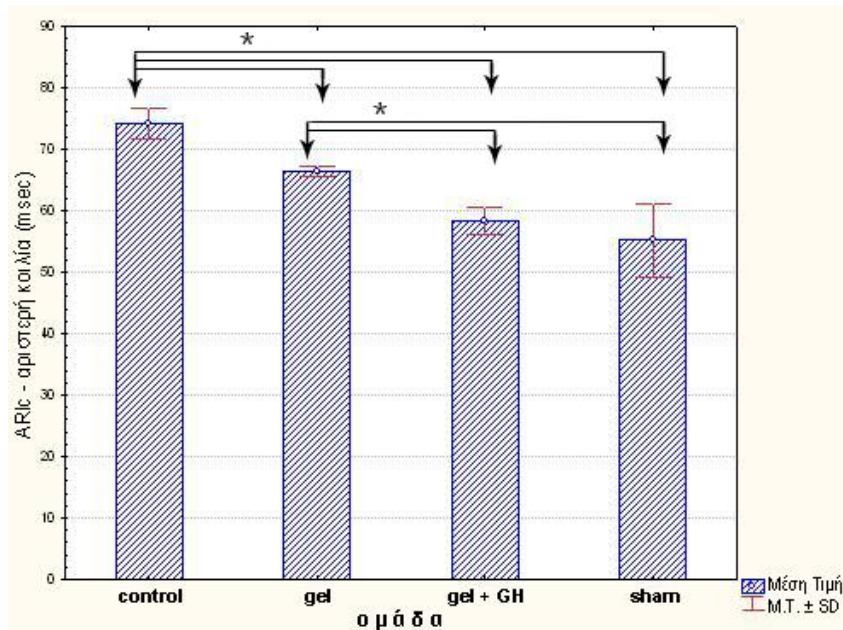
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ ARIC ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

| | control | gel | gel+GH | sham |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| μέση τιμή (msec) ± SD | 74,2±2,45 | 66,4±0,88 | 58,3±2,12 | 55,1±5,86 |
| control | | p=0,0019 | p=0,00007 | p=0,00006 |
| gel | p=0,0019 | | p=0,0015 | p=0,0001 |
| gel+GH | p=0,00007 | p=0,0015 | | p=0,15 |
| sham | p=0,00006 | p=0,0001 | p=0,15 | |

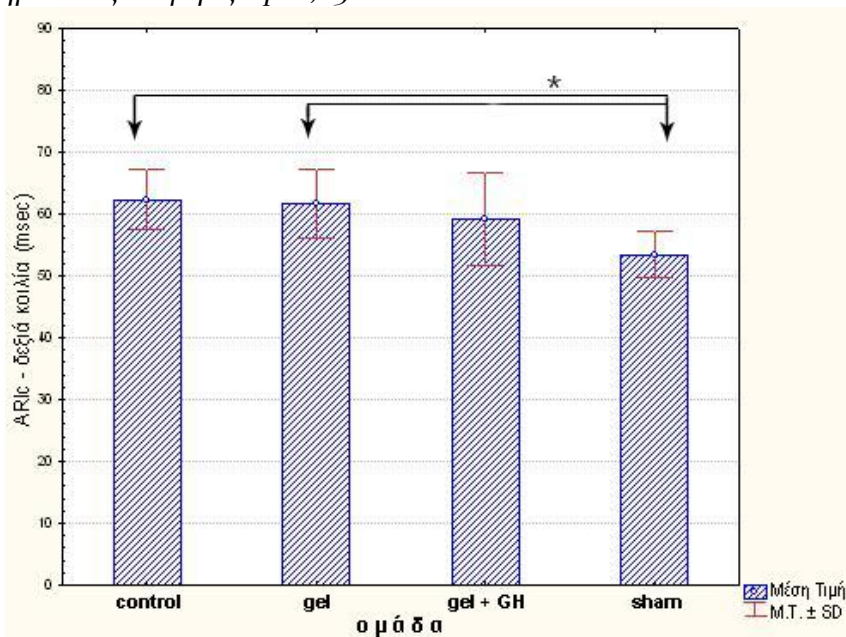
Πίνακας 26. Καταγραφή του μέσου όρου της διορθωμένης τιμής του διαστήματος εκπόλωσης-επαναπόλωσης (ARIC) στην αριστερή κοιλία. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση)

Δεξιά κοιλία

Στη δεξιά κοιλία, η διάρκεια του ARlc ήταν αυξημένη στις ομάδες control και gel, σε σύγκριση με την ομάδα sham, όπως φαίνεται στον Πίνακα 26, ενώ στην ομάδα gel+GH υπήρχε η διαφορά δεν έφτασε σε επίπεδα σημαντικότητας ($p=0,091$). (Γράφημα 37).



Γράφημα 36. Το ARlc στην περιεμφραγματική ζώνη της αριστερής κοιλίας παρουσιάζει αύξηση μετά το έμφραγμα και σταδιακή αποκατάσταση μετά τη χορήγηση της θεραπείας. Στο διάγραμμα φαίνεται η μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα και επισημαίνονται οι στατιστικά σημαντικές διαφορές. * $p < 0,05$



Γράφημα 37. Το ARlc στη δεξιά κοιλία παρουσιάζει αύξηση μετά το έμφραγμα. Στο διάγραμμα φαίνεται η μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα και επισημαίνονται οι στατιστικά σημαντικές διαφορές. * $p < 0,05$

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ ARIC ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

| | control | gel | gel+GH | sham |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| μέση τιμή (msec) ± SD | 62,3±4,89 | 61,6±5,36 | 59,1±3,75 | 53,3±3,75 |
| control | | p=0,84 | p=0,36 | p=0,019 |
| gel | p=0,84 | | p=0,44 | p=0,025 |
| gel+GH | p=0,36 | p=0,44 | | p=0,91 |
| sham | p=0,019 | p=0,025 | p=0,91 | |

Πίνακας 27. Καταγραφή του μέσου όρου της διορθωμένης τιμής του διαστήματος εκπόλωσης-επαναπόλωσης (ARIC) στην δεξιά κοιλία. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση)

3.6.8. ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΤΗΣ ΕΠΑΝΑΠΟΛΩΣΗΣ

Αριστερή κοιλία

Η διασπορά της επαναπόλωσης (μ) στην αριστερή κοιλία ήταν αυξημένη στις ομάδες control και gel, συγκριτικά με τις ομάδες gel+GH και sham. Οι δύο τελευταίες δεν είχαν διαφορά μεταξύ τους. Οι μέσες τιμές και οι τιμές του p μετά την σύγκριση μεταξύ των ομάδων φαίνονται αναλυτικά στο Γράφημα 38 και στον Πίνακα 27.

Στην Εικόνα 36 φαίνονται οι ισόχρονοι χάρτες, που δείχνουν το μέγεθος της διασποράς επαναπόλωσης στα διάφορα σημεία του μυοκαρδίου και στις τέσσερις ομάδες συγκριτικά.



Εικόνα 36. Ισόχρονοι χάρτες, στους οποίους φαίνεται η ετερογένεια στην επαναπόλωση στα διάφορα σημεία του μυοκαρδίου. Οι περιοχές με μπλε χρώμα υποδεικνύουν βραχεία διάρκεια επαναπόλωσης, σε αντίθεση με τις περιοχές με κόκκινο χρώμα, που υποδεικνύουν παρατεταμένη επαναπόλωση.

ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΕΠΑΝΑΠΟΛΩΣΗΣ (μ) ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

| | control | gel | gel+GH | sham |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| μέση τιμή ± SD | 0,61±0,21 | 0,63±0,25 | 0,32±0,09 | 0,28 ±0,11 |
| control | | p=0,88 | p=0,022 | p=0,013 |
| gel | p=0,88 | | p=0,021 | p=0,012 |
| gel+GH | p=0,022 | p=0,021 | | p=0,72 |
| sham | p=0,013 | p=0,012 | p=0,72 | |

Πίνακας 28. Καταγραφή των τιμών της διασποράς επαναπόλωσης στην αριστερή κοιλία. . Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση)

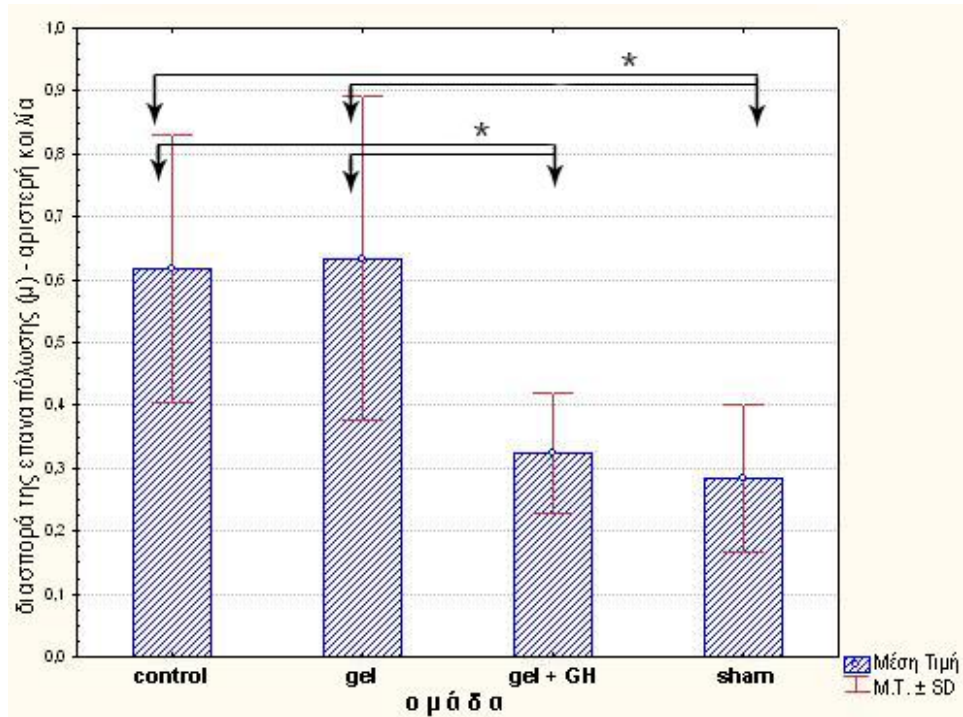
Δεξιά κοιλία

Στη δεξιά κοιλία δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των τεσσάρων ομάδων στη διασπορά της επαναπόλωσης, όπως φαίνεται στον Πίνακα 28 και στο Γράφημα 39.

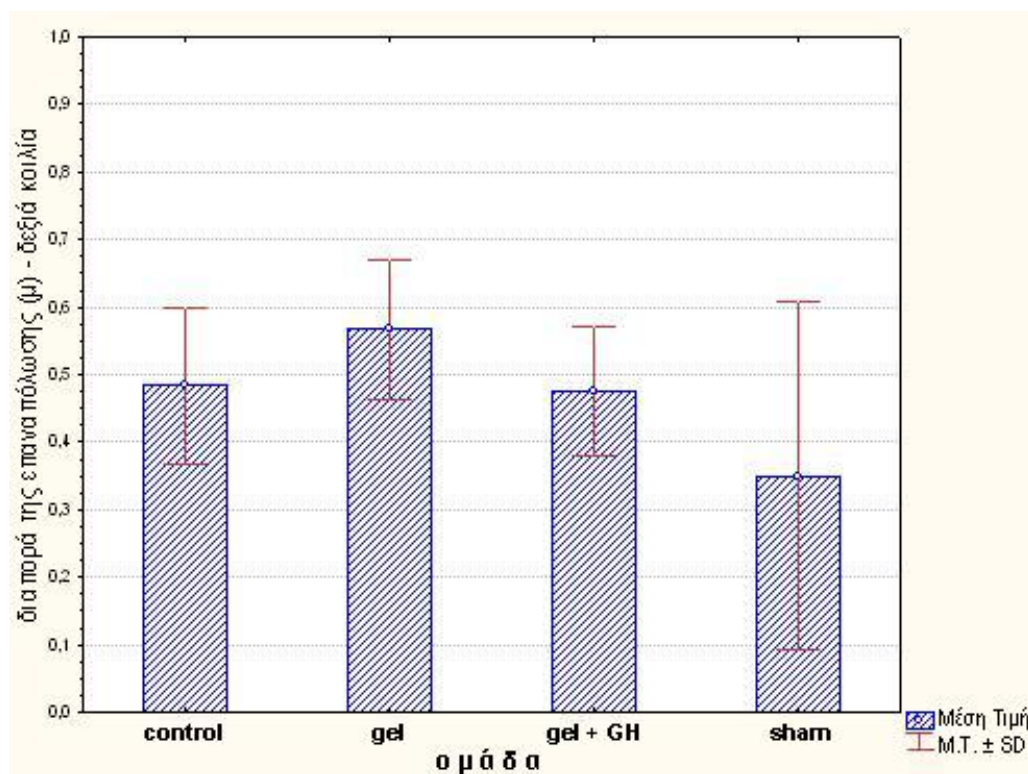
ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΕΠΑΝΑΠΟΛΩΣΗΣ (μ) ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

| | control | gel | gel+GH | sham |
|-----------------------|-----------|----------|-----------|------------|
| μέση τιμή ± SD | 0,48±0,11 | 0,56±0,1 | 0,47±0,09 | 0,35 ±0,25 |
| control | | p=0,41 | p=0,93 | p=0,22 |
| gel | p=0,41 | | p=0,39 | p=0,06 |
| gel+GH | p=0,93 | p=0,39 | | p=0,22 |
| sham | p=0,22 | p=0,06 | p=0,22 | |

Πίνακας 29. Καταγραφή της διασποράς επαναπόλωσης στην δεξιά κοιλία. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). (SD=τυπική απόκλιση)



Γράφημα 38. Η διασπορά της επαναπόλωσης στην περιεμφραγματική ζώνη της αριστερής κοιλίας ήταν αυξημένη στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα gel. Αντίθετα, στην ομάδα που χορηγήθηκε αυξητική ορμόνη ήταν παρόμοια με την ομάδα sham. Στο διάγραμμα φαίνεται η μέση τιμή±τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα και επισημαίνονται οι στατιστικά σημαντικές διαφορές. * $p < 0,05$



Γράφημα 39. Η διασπορά της επαναπόλωσης στη δεξιά κοιλία δεν είχε διαφορά μεταξύ των 4 ομάδων. Στο διάγραμμα φαίνεται η μέση τιμή±τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα.

3.6.9. ΧΡΟΝΟΣ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Στην περιεμφραγματική ζώνη της αριστερής κοιλίας, ο χρόνος της ενδοκοιλιακής αγωγής ήταν παρατεταμένος στην ομάδα control και στην ομάδα gel, συγκριτικά με την ομάδα sham. Αντίθετα, ο χρόνος αγωγής στην ομάδα gel+GH ήταν μειωμένος σε σύγκριση με την ομάδα control και παρόμοιος με αυτόν της ομάδας sham, όπως φαίνεται στον Πίνακα 29 και στο Γράφημα 40.

Ο χρόνος αγωγής στη δεξιά κοιλία δεν παρουσίαζε σημαντικές διαφορές μεταξύ των τεσσάρων ομάδων. Αναλυτικά οι τιμές και ο βαθμός σημαντικότητας φαίνονται στον Πίνακα 30 και στο Γράφημα 41.

ΧΡΟΝΟΣ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

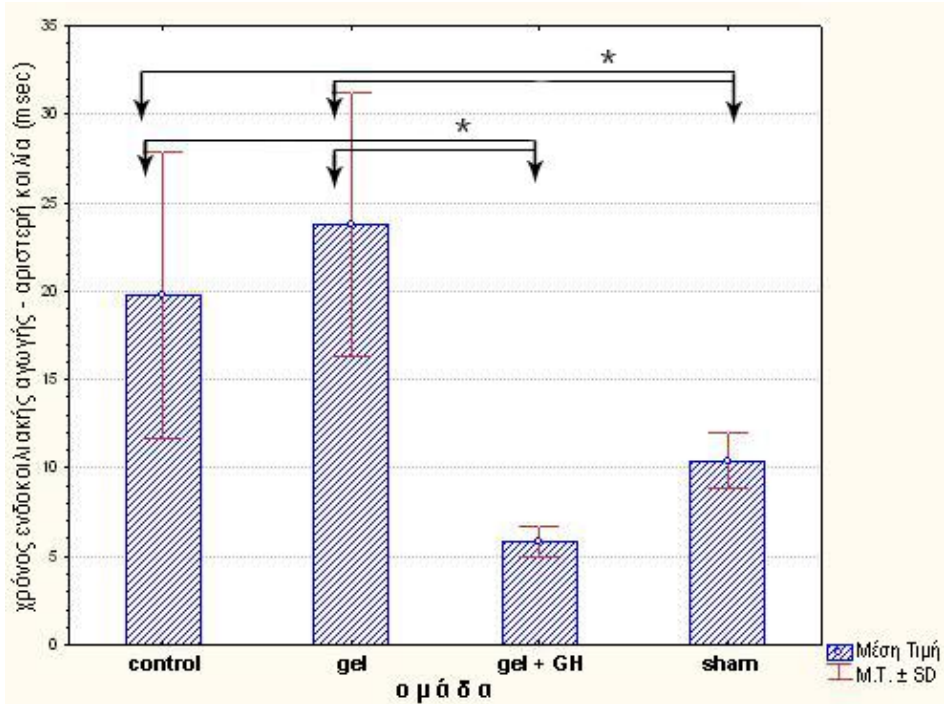
| | control | gel | gel+GH | sham |
|------------------------------|----------|----------|-----------|----------|
| μέση τιμή (msec) ± SD | 19,7±8,1 | 23,7±7,4 | 5,85±0,82 | 10,4±1,5 |
| control | | p=0,27 | p=0,001 | p=0,018 |
| gel | p=0,27 | | p=0,0002 | p=0,002 |
| gel+GH | p=0,001 | p=0,0002 | | p=0,22 |
| sham | p=0,018 | p=0,002 | p=0,22 | |

Πίνακας 30. Ο χρόνος της ενδοκοιλιακής αγωγής στην αριστερή κοιλία. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση)

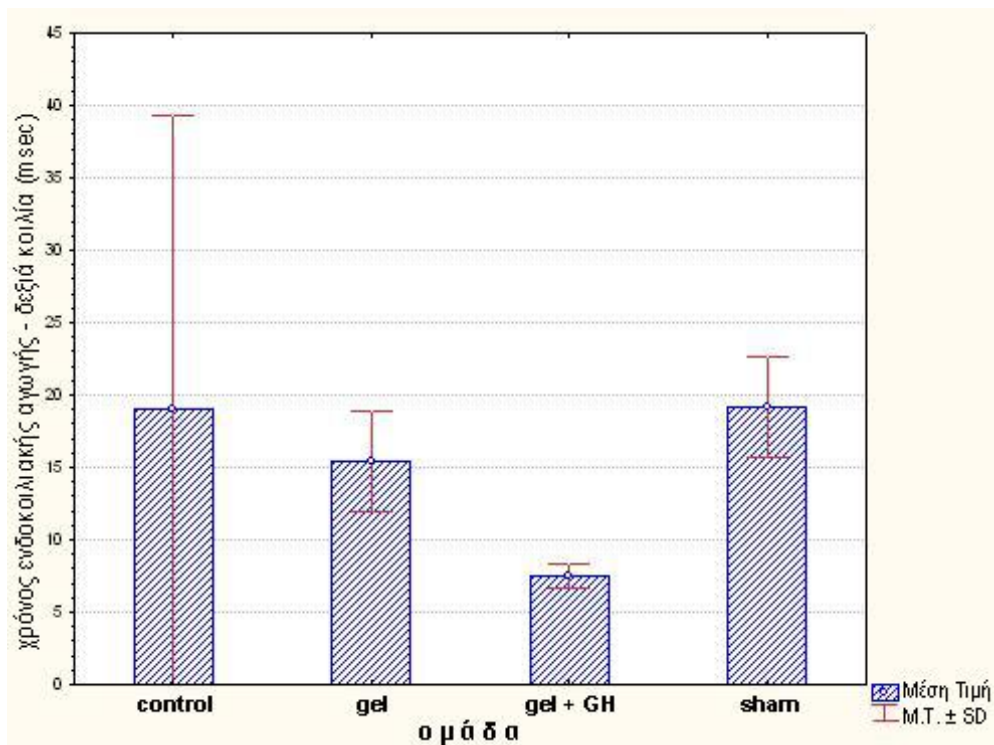
ΧΡΟΝΟΣ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

| | control | gel | gel+GH | sham |
|------------------------------|------------|-----------|---------|----------|
| μέση τιμή (msec) ± SD | 19,03±20,2 | 15,38±3,5 | 7,5±0,8 | 19,1±3,5 |
| control | | p=0,59 | p=0,12 | p=0,98 |
| gel | p=0,59 | | p=0,25 | p=0,6 |
| gel+GH | p=0,12 | p=0,25 | | p=0,12 |
| sham | p=0,98 | p=0,6 | p=0,12 | |

Πίνακας 31. Ο χρόνος καθυστέρησης της ενδοκοιλιακής αγωγής στη δεξιά κοιλία. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Όπως φαίνεται και από τον πίνακα δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων. (SD=τυπική απόκλιση)



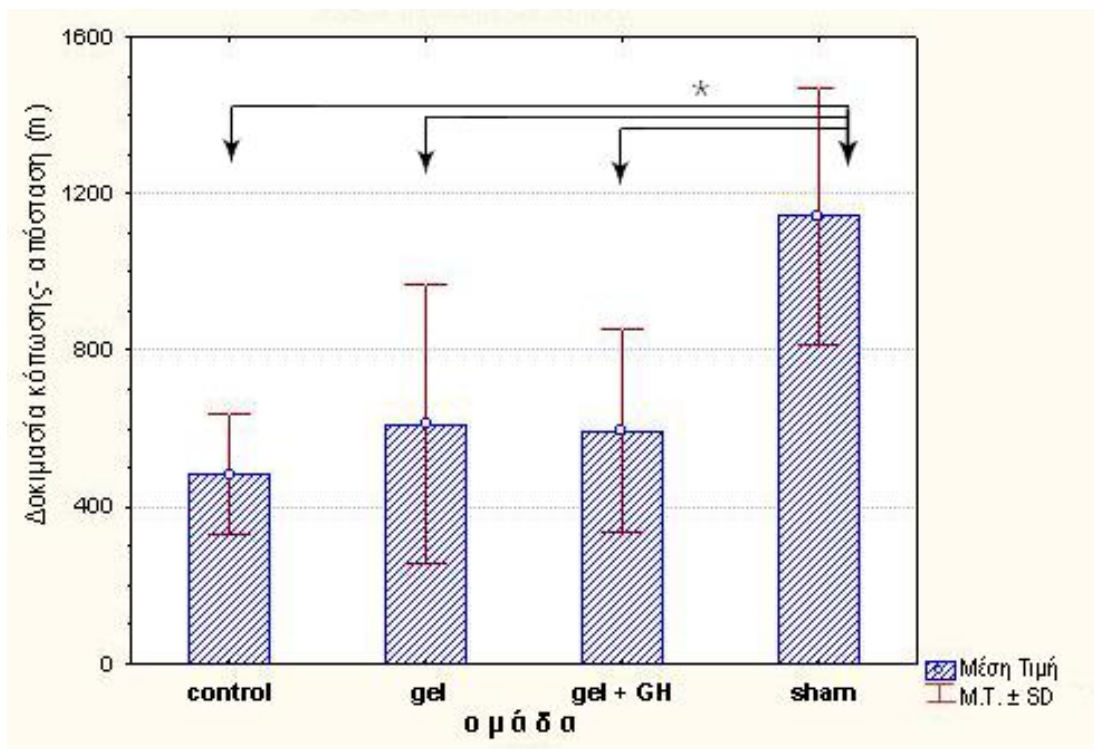
Γράφημα 40. Ο χρόνος ενδοκοιλιακής αγωγής στην περιεμφραγματική ζώνη της αριστερής κοιλίας ήταν αυξημένος στις ομάδες ελέγχου και gel, αλλά όχι στην ομάδα της αυξητικής ορμόνης. Στο διάγραμμα φαίνεται η μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα και επισημαίνονται οι στατιστικά σημαντικές διαφορές. * $p < 0,05$



Γράφημα 41. Ο χρόνος ενδοκοιλιακής αγωγής στη δεξιά κοιλία δεν είχε διαφορά μεταξύ των 4 ομάδων. Στο διάγραμμα φαίνεται η μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα.

3.6.10. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΗΣ ΣΕ ΚΥΛΙΟΜΕΝΟ ΤΑΠΗΤΑ

Στην χρόνια φάση του εμφράγματος, οι επίμυες υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης. Η απόσταση που διένυσαν οι επίμυες της ομάδας sham ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από τις υπόλοιπες 3 ομάδες, δηλαδή από τους επίμυες με έμφραγμα μυοκαρδίου με ή χωρίς θεραπεία, όπως φαίνεται στο Γράφημα 42. Οι επίμυες των τριών ομάδων με έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν παρουσίασαν διαφορά στην απόσταση που διένυσαν, ανεξάρτητα από το αν έλαβαν θεραπεία ή όχι. Αναλυτικά οι τιμές και ο βαθμός σημαντικότητας φαίνονται στον Πίνακα 31.



Γράφημα 42. Η απόσταση που διένυσαν οι επίμυες στη δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα. Στο διάγραμμα φαίνεται η μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα και επισημαίνονται οι στατιστικά σημαντικές διαφορές.

* $p < 0,05$

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΗΣ (ΑΠΟΣΤΑΣΗ)

| | <i>control</i> | <i>gel</i> | <i>gel+GH</i> | <i>sham</i> |
|---------------------------|----------------|------------|---------------|-------------|
| μέση τιμή (m) ± SD | 481±154 | 611±355 | 595±257 | 1142±329 |
| <i>control</i> | | p=0,4 | p=0,5 | p=0,001 |
| <i>gel</i> | p=0,4 | | p=0,9 | p=0,004 |
| <i>gel+GH</i> | p=0,5 | p=0,9 | | p=0,004 |
| <i>sham</i> | p=0,001 | p=0,004 | p=0,004 | |

Πίνακας 32. Καταγραφή της απόστασης που διένυσαν οι επίμυες κατά τη δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση)

3.6.11. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΒΑΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ/ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΚΑΙ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΡΔΙΑΣ/ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ

Ο λόγος του βάρους της καρδιάς/ΣΒ δεν είχε διαφορά μεταξύ των τεσσάρων ομάδων, όπως φαίνεται στο Γράφημα 43 και στον Πίνακα 32.

Αντίθετα, ο λόγος του βάρους των πνευμόνων/ΣΒ ήταν αυξημένος στην ομάδα control συγκριτικά με τις υπόλοιπες τρεις ομάδες, οι οποίες δεν είχαν διαφορά μεταξύ τους, όπως φαίνεται στον Πίνακα 33 και στο Γράφημα 44.

ΛΟΓΟΣ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΡΔΙΑΣ/ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ

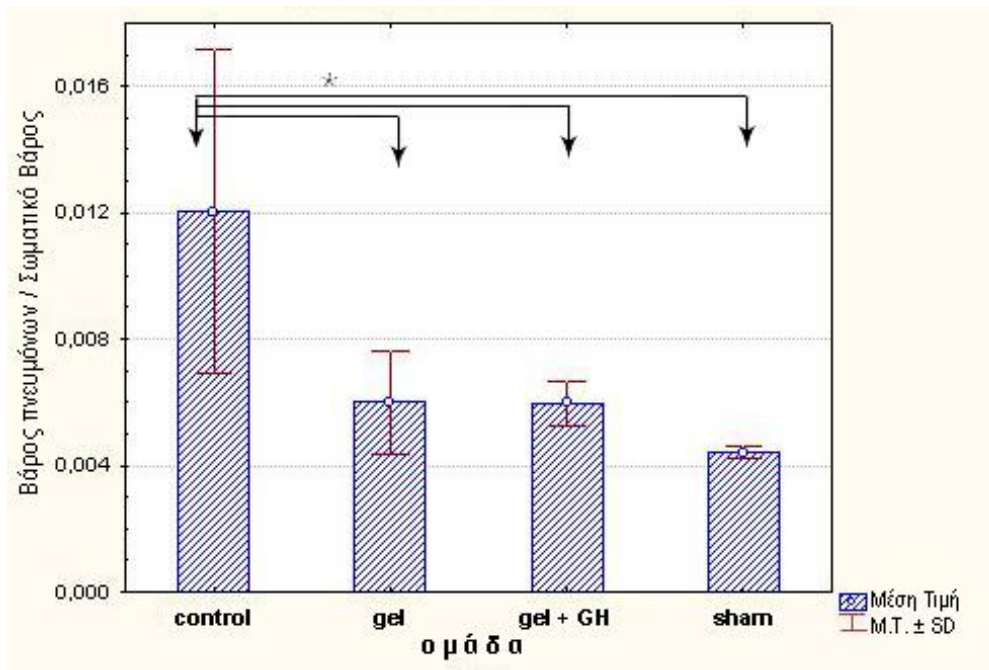
| | <i>control</i> | <i>gel</i> | <i>gel+GH</i> | <i>sham</i> |
|-----------------------|----------------|---------------|---------------|----------------|
| μέση τιμή ± SD | 0,0039±0,0002 | 0,0045±0,0002 | 0,0034±0,0003 | 0,0033 ±0,0007 |
| <i>control</i> | | p=0,52 | p=0,59 | p=0,53 |
| <i>gel</i> | p=0,52 | | p=0,27 | p=0,23 |
| <i>gel+GH</i> | p=0,59 | p=0,27 | | p=0,89 |
| <i>sham</i> | p=0,53 | p=0,23 | p=0,89 | |

Πίνακας 33. Καταγραφή του λόγου του βάρους καρδιάς προς το σωματικό βάρος. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). (SD=τυπική απόκλιση)

ΛΟΓΟΣ ΒΑΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ/ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ

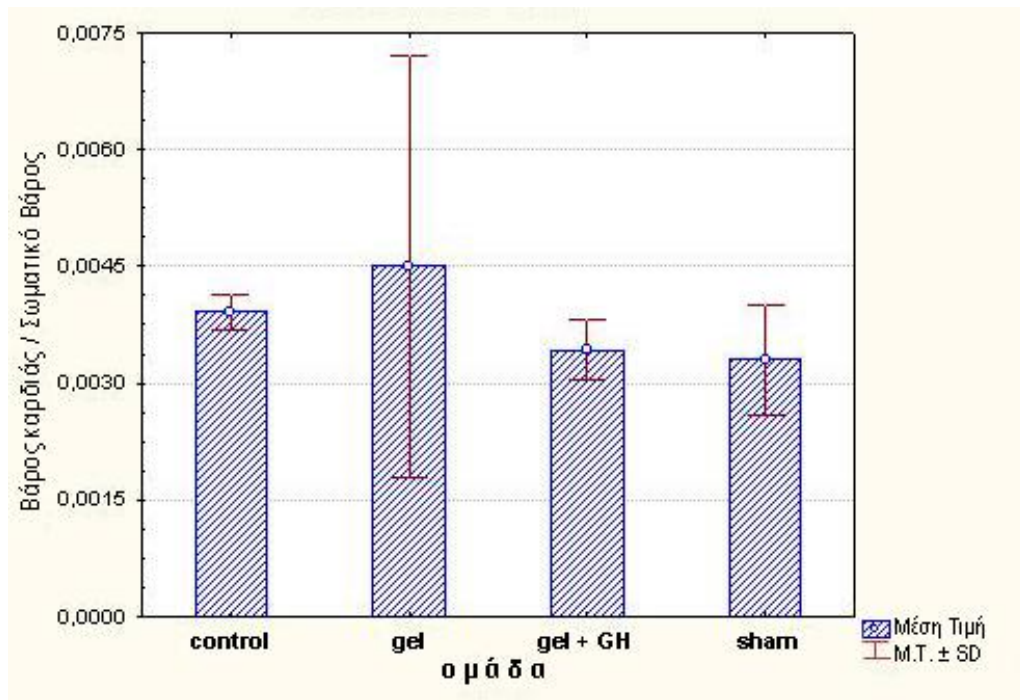
| | control | gel | gel+GH | sham |
|-----------------------|-------------|-------------|---------------|----------------|
| μέση τιμή ± SD | 0,012±0,005 | 0,006±0,001 | 0,0059±0,0007 | 0,0044 ±0,0002 |
| control | | p=0,003 | p=0,003 | p=0,0007 |
| gel | p=0,003 | | p=0,9 | p=0,4 |
| gel+GH | p=0,003 | p=0,9 | | p=0,38 |
| sham | p=0,0007 | p=0,4 | p=0,38 | |

Πίνακας 34. Καταγραφή του λόγου του βάρους των πνευμόνων προς το σωματικό βάρος. Στην πρώτη γραμμή καταγράφεται ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα. Στον υπόλοιπο πίνακα καταγράφονται οι p-value μετά από τη σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων (στήλη - γραμμή). Με κόκκινο χρώμα έχουν σημειωθεί οι στατιστικά σημαντικές τιμές. (SD=τυπική απόκλιση)



Γράφημα 43. Ο λόγος του βάρους των πνευμόνων/Σωματικό Βάρος. Στο διάγραμμα φαίνεται η μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα και επισημαίνονται οι στατιστικά σημαντικές διαφορές.

*p<0,05



Γράφημα 44. Ο λόγος του βάρους της καρδιάς/Σωματικό Βάρος δεν είχε διαφορά μεταξύ των 4 ομάδων. Στο διάγραμμα φαίνεται η μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για κάθε ομάδα.

3.7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου προκαλεί, εκτός από την επιδείνωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και τη συνοδό διάταση της κοιλότητάς της, ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση, καθώς επηρεάζει την αγωγή του ερεθίσματος και την επαναπόλωση [173]. Η παρούσα διατριβή επικεντρώθηκε στις ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές που παρατηρούνται τόσο στην οξεία όσο και στην χρόνια φάση του εμφράγματος στο ζωικό πρότυπο του επίμουσ.

Η κοιλιακή αρρυθμιογένεση αποτελεί μία πολύ σημαντική επιπλοκή που παρατηρείται τόσο κατά τις πρώτες ώρες μετά το έμφραγμα, όσο και στην χρόνια φάση, καθώς συχνά οδηγεί σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Κατά συνέπεια, η παρέμβαση στους υποκείμενους ηλεκτροφυσιολογικούς μηχανισμούς αποτελεί έναν από τους βασικότερους στόχους των θεραπευτικών στρατηγικών της δομικής αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας.

Προηγούμενες πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση αυξητικής ορμόνης στην πρώιμη φάση του εμφράγματος αμβλύνει την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας ([85],[136]). Με την τοπική χορήγηση, αποφεύγονται οι συστηματικές παρενέργειες της αυξητικής ορμόνης [85]. Στην παρούσα διατριβή εξετάστηκε η υπόθεση ότι τα ευνοϊκά αποτελέσματα της θεραπείας αυτής σε παραμέτρους της δομικής αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας μπορεί να συνοδεύονται από αντίστοιχη βελτίωση των ηλεκτροφυσιολογικών δεικτών.

Λόγω των διαφορετικών μηχανισμών αρρυθμιογένεσης στην οξεία φάση της ισχαιμίας-επαναιμάτωσης και στη χρόνια φάση του εμφράγματος, όταν έχει εγκατασταθεί η δομική αναδιαμόρφωση, το πρωτόκολλο χωρίστηκε σε 2 επιμέρους στάδια. Συγκεκριμένα, στην παρούσα διατριβή εξετάσαμε τα βραχυπρόθεσμα (1^ο 24ωρο) και μεσοπρόθεσμα (εντός 2 εβδομάδων από το έμφραγμα) οφέλη της παρατεταμένης χορήγησης αυξητικής ορμόνης, μέσω τοπικής απελευθέρωσης από αλγινικό ικρίωμα, στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της αριστερής κοιλίας και στην αρρυθμιογένεση σε πρότυπο εμφραγματικού μυοκαρδίου επίμουσ. Ταυτόχρονα εξετάστηκαν αδροί δείκτες της δομικής αναδιαμόρφωσης, όπως το βάρος της καρδιάς και των πνευμόνων, καθώς και η ικανότητα των πειραματοζώων για άσκηση.

3.7.1. ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ

Στο πρωτόκολλο της οξείας φάσης αναφέρουμε ως κύριο εύρημα την

μείωση της συνολικής διάρκειας κοιλιακών αρρυθμιών στους επίμυες που έλαβαν θεραπεία με αυξητική ορμόνη, κατά την 24ωρη παρακολούθηση μετά από ισχαιμία-επαναιμάτωση. Το όφελος αυτό προέκυψε από το μικρότερο αριθμό επεισοδίων, ενώ η μέση διάρκεια κάθε επεισοδίου δεν παρουσίαζε διαφορά μεταξύ των ομάδων.

Εν τούτοις, η μείωση στην αρρυθμιογένεση δεν μεταφράστηκε σε αυξημένη επιβίωση των πειραματοζώων. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η στατιστική ισχύς της μελέτης μας δεν επιτρέπει ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων που αφορούν στην επιβίωση.

Δύο μελέτες ([143], [144]), που έγιναν σε πειραματικό πρότυπο επίμυος με μόνιμη ισχαιμία (χωρίς επαναιμάτωση) του μυοκαρδίου, συμφωνούν με τα παραπάνω ευρήματα, καθώς αναφέρουν αντιαρρυθμική δράση της συστηματικής χορήγησης GH, κατά την οξεία φάση του εμφράγματος, αν και η χορήγηση της έγινε πριν την πρόκληση εμφράγματος. Αναλυτικότερα, οι *Elaioroulos D. και συν.* ανέφεραν μειωμένα επεισόδια αρρυθμιών φάσης II, καθώς και μικρότερη θνητότητα το πρώτο 24ωρο μετεμφραγματικά, σε επίμυες που έλαβαν συστηματική θεραπεία με GH. Την ίδια περίοδο, οι *Ramunddal και συν.*, σε πειραματική μελέτη, διαπίστωσαν ότι η συστηματική χορήγηση μίας δόσης GH πριν την επαγωγή του εμφράγματος μείωνε τη κρισιμότητα των κοιλιακών αρρυθμιών, την πρώτη ώρα μετεμφραγματικά, το ίδιο αποτελεσματικά με την αμιωδαρόνη.

Τα ευρήματα από την παρούσα διατριβή είναι σημαντικά, καθώς επεκτείνουν τις ευεργετικές δράσεις της αυξητικής ορμόνης στην αρρυθμιογένεση, μετά την χορήγηση της τοπικά στο μυοκάρδιο. Επιπλέον, στα πειράματά μας εφαρμόστηκε ισχαιμία/επαναιμάτωση, σε αντιστοιχία με την κλινική πρακτική της έγκαιρης επαναιμάτωσης της στεφανιαίας αρτηρίας με εμφύτευση ενδοστεφανιαίου πλέγματος σε ασθενείς. Τέλος, η χορήγηση της GH πριν την πρόκληση του εμφράγματος στις δύο προηγούμενες μελέτες ([143], [144]) επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων γύρω από

τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της αρρυθμογένεσης, αλλά η μεταφορά τους στην πιθανή μελλοντική κλινική χρήση υπόκειται σε περιορισμούς. Αντίθετα, ο ερευνητικός σχεδιασμός της διατριβής μας, περιλαμβάνοντας την χορήγηση της GH στα πειραματόζωα μετά την επαναιμάτωση του μυοκαρδίου, προσομοιάζει με την κλινική πράξη και αυξάνει την κλινική βαρύτητα των αποτελεσμάτων.

3.7.2. ΑΛΓΙΝΙΚΟ ΙΚΡΙΩΜΑ ΚΑΙ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ

Η ελεγχόμενη και σταδιακή απελευθέρωση της GH επιτεύχθηκε μέσω ενός ικριώματος, που είχε ως βάση το αλγινικό, με κατάλληλο ρυθμό βιοαποικοδόμησης. Αυτό επέτρεψε την παρατεταμένη χορήγηση της GH κατά τη διάρκεια της αναδιαμόρφωσης. Στο πρωτόκολλό μας συγκρίναμε την ομάδα ελέγχου, όχι μόνο με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με αλγινικό+GH, αλλά και με την ομάδα που έλαβε θεραπεία μόνο με αλγινικό υδροπήκτωμα. Αυτή η ομάδα μελετήθηκε ξεχωριστά, ώστε να προσδιοριστεί και να διαχωριστεί η ευεργετική δράση της αυξητικής ορμόνης στην αρρυθμογένεση, αλλά και για να αποκλειστεί η πιθανή προαρρυθμική δράση του βιοϋλικού.

Θεωρητικά, η εμφύτευση στο μυοκάρδιο ενός μη αγώγιμου υλικού θα μπορούσε να προκαλέσει κοιλιακές αρρυθμίες, αλλάζοντας τοπικά τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου και επηρεάζοντας την ταχύτητα αγωγής. Αντίθετα, λόγω της βελτίωσης της δομικής αναδιαμόρφωσης από την εμφύτευση μόνο αλγινικού ικριώματος σε εμφραγματικό μυοκάρδιο ([91], [2]), υπάρχει η προοπτική βελτίωσης και της ηλεκτροφυσιολογικής αναδιαμόρφωσης με τη θεραπεία με αλγινικό υδροπήκτωμα.

Τα αποτελέσματα της διατριβής δεν έδειξαν διαφορά μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας που έλαβε θεραπεία μόνο με αλγινικό υδροπήκτωμα:

- A. τόσο στα επεισόδια και στη συνολική διάρκεια κοιλιακών αρρυθμιών, κατά το πρώτο 24ωρο μετά το έμφραγμα
- B. όσο και στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του κοιλιακού μυοκαρδίου, 2 εβδομάδες μετά το έμφραγμα, όπως αυτό φαίνεται από την επαγωγή κοιλιακών αρρυθμιών με την προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση ή τους δείκτες της ταχύτητας αγωγής και της επαναπόλωσης.

Η ουδέτερη δράση του αλγινικού υδροπηκτώματος, που υποστηρίζεται και από προγενέστερες πειραματικές μελέτες ([2], [98]), ενισχύει ακόμη περισσότερο την άποψη ότι το βιοϋλικό με βάση το αλγινικό, σε μορφή υδροπηκτώματος, **μπορεί με ασφάλεια να χρησιμοποιηθεί ως σύστημα μεταφοράς φαρμάκων στο μυοκάρδιο.**

Χρησιμοποιήσαμε δύο διαφορετικά βιολογικά ικρίωματα με βάση το αλγινικό, ένα για τον έλεγχο της οξείας φάσης της ισχαιμίας-επαναιμάτωσης και ένα για τον έλεγχο της χρόνιας φάσης του εμφράγματος. Η βασική διαφορά τους έγκειται στο ρυθμό βιοαποικοδόμησης και απελευθέρωσης της GH. Στην περίπτωση του βιοϋλικού που χρησιμοποιήθηκε για το έλεγχο της οξείας φάσης της ισχαιμίας, ο ρυθμός απελευθέρωσης της GH ήταν ταχύτερος, σε σύγκριση με το 2^ο βιοϋλικό, καθώς πάνω από το 70% της GH είχε απελευθερωθεί το πρώτο 24ωρο και η συνολική διάρκεια απελευθέρωσης δεν ξεπερνούσε τις 3 ημέρες. Αντίθετα, στο βιοϋλικό που χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της χρόνιας φάσης του εμφράγματος, το 75% της GH απελευθερώθηκε τις πρώτες 48 ώρες, ενώ η συνολική απελευθέρωση ολοκληρώθηκε στις 8 ημέρες. Η πιο βραδεία απελευθέρωση της GH, στην περίπτωση του 2^{ου} βιοϋλικού, πιθανόν να ενισχύει τα μέσο- και μακροπρόθεσμα οφέλη της GH στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας (που είναι μια διαρκής και χρόνια διαδικασία).

3.7.3. ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΦΑΣΗ ΤΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ GH

Στα πειράματά μας βρέθηκε ότι η συνολική διάρκεια και ο αριθμός των επεισοδίων VT/VF ήταν μειωμένα στην ομάδα που έλαβε gel+GH κατά το πρώτο 24ωρο παρακολούθησης μετά την πρόκληση εμφράγματος. Στην εξήγηση του ευρήματος αυτού, τρεις μηχανισμοί είναι πιθανοί: η κυτταροπροστατευτική δράση της GH, η δράση της στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα, και η δράση της στους διαύλους Ca⁺⁺.

- I. Ένας πιθανός μηχανισμός, που έχει προταθεί σε προηγούμενες μελέτες ([134], [135], [139]), είναι η **κυτταροπροστατευτική δράση της GH** στην ενδιάμεση ζώνη, μυοκαρδιακή περιοχή όπου συχνά εμφανίζεται πυροδοτούμενη δραστηριότητα [41], και σχηματίζονται λειτουργικά κυκλώματα επανεισόδου [57]. Οι μηχανισμοί αυτοί μπορούν να προκαλέσουν την έναρξη κοιλιακών αρρυθμιών κατά την οξεία φάση της ισχαιμίας.

Η αυξητική ορμόνη μπορεί να συμβάλλει στη μείωση της μυοκαρδιακής νέκρωσης, ενεργοποιώντας ενδοκυττάριους μηχανισμούς ([138], [139]). Μία τέτοια τάση φάνηκε σε προηγούμενη μελέτη [143], μετά τη χορήγηση GH σε πειραματόζωα πριν την απολίνωση της στεφανιαίας αρτηρίας. Όμως, στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε παρόμοιο εύρημα, καθώς το μέγεθος του εμφράγματος (εκφραζόμενο ως ποσοστό της ισχαιμικής περιοχής) δεν είχε διαφορά μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας που έλαβε θεραπεία με GH. Επιπρόσθετα, η αυθόρμητη κινητική δραστηριότητα (ένας αδρός δείκτης για την καρδιακή ανεπάρκεια) των επίμυων που θεραπεύτηκαν με GH δεν διέφερε από τους επίμυες της ομάδας ελέγχου. Η προαναφερθείσα κυτταροπροστατευτική δράση της GH πιθανώς να επισκιάστηκε από την ωφέλιμη επίδραση της επαναιμάτωσης στο ισχαιμικό μυοκαρδιάρδιο.

- II. Στην διατριβή εξετάστηκε επίσης η **δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος**, που αποτελεί έναν σημαντικό μηχανισμό αρρυθμογένεσης στην οξεία φάση του εμφράγματος. Ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε με τη μέτρηση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, μία μη επεμβατική προσέγγιση, που επιτρέπει τη συνεχή εκτίμηση της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε μη αναισθητοποιημένους επίμυες. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι κάποιες παράμετροι που αντικατοπτρίζουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ήταν μειωμένες στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με GH, κατά την 24ωρη παρακολούθηση μετά το έμφραγμα.

Το εύρημα της μελέτης μας συμβαδίζει με προηγούμενες αναφορές για τη ρυθμιστική δράση της GH στη συγκέντρωση των κατεχολαμινών τόσο στο

πλάσμα όσο και στο μυοκάρδιο, που οδηγεί σε βελτιωμένο ενεργειακό μεταβολισμό του μυοκαρδίου [154]. Συγκεκριμένα, οι *Bohlooly-Y M. και συν.*, στην πειραματική τους μελέτη σε γενετικά τροποποιημένους μύες που υπερέκφραζαν GH, παρατήρησαν ότι οι μύες με υπερέκφραση GH είχαν μικρότερη ποσότητα κατεχολαμινών στο μυοκάρδιο και τροποποιημένο ενεργειακό μεταβολισμό στον εγκέφαλο και στο μυοκάρδιο. Το συμπέρασμα αυτής της έρευνας ήταν ότι η GH καταστέλλει τη δράση του συμπαθητικού συστήματος σε κεντρικό επίπεδο και, πιθανώς, τοπικά στο κοιλιακό μυοκάρδιο [154].

Προγενέστερη μελέτη των *Omerovic E. και συν.* έδειξε ότι επίμυες με υποφυσιεκτομή και έμφραγμα του μυοκαρδίου που έλαβαν συστηματική θεραπεία με GH είχαν μειωμένα επίπεδα νοραδρεναλίνης, τόσο στο μυοκάρδιο όσο και στο πλάσμα, σε σύγκριση με την αντίστοιχη ομάδα επίμυων που δεν έλαβε θεραπεία με GH [155].

Σε αυτή την ερευνητική εργασία υποδεικνύεται ο σημαντικός ρόλος της GH στη ρύθμιση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της ποσότητας των κατεχολαμινών τοπικά στο μυοκάρδιο. Δεν είναι όμως αποσαφηνισμένο εάν η δράση αυτή ασκείται μέσω μεταβολής της απέκκρισης ή της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης από τις τελικές απολήξεις στο μυοκάρδιο.

Επεκτείνοντας τα ευρήματα προηγούμενων μελετών, τα πειράματά μας δείχνουν ότι αυτή η ρυθμιστική δράση της GH υπάρχει και κατά τη βραχυπρόθεσμη, συνεχή, τοπική χορήγηση της στο μυοκάρδιο, ενισχύοντας τις ενδείξεις αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην αυξητική ορμόνη και την τοπική συμπαθητικολυτική της δράση στο κοιλιακό μυοκάρδιο.

- III. Ένας τελευταίος, αν και λιγότερο διερευνημένος μηχανισμός, θα μπορούσε να είναι η επίδραση της **GH στους διαύλους Ca^{++}** , με τη διατήρηση του αριθμού των υποδοχέων ρυανοδίνης (οι οποίοι μειώνονται στο έμφραγμα) [174]. Ο μηχανισμός αυτός μπορεί να είναι σημαντικός και χρήζει περαιτέρω μελέτης.

3.7.4. ΚΥΡΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΦΑΣΗΣ

Στο πρωτόκολλο της χρόνιας φάσης αναφέρουμε ως κύριο εύρημα:

τον μειωμένο αριθμό αρρυθμιών, που επήχθησαν κατά την προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση, αποτέλεσμα που αποδίδεται στο βελτιωμένο ηλεκτροφυσιολογικό υπόστρωμα μετά την χορήγηση αυξητικής ορμόνης.

Το εύρημα αυτό, εξεταζόμενο σε συνάρτηση με προηγούμενες μελέτες ([132], [135], [85], [175]) που αναφέρουν βελτίωση της δομικής αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας μετά την χορήγηση GH, **επιβεβαιώνουν την βασική υπόθεση της διατριβής, υποδεικνύοντας συνοδό βελτίωση της ηλεκτροφυσιολογικής αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.**

Συνηγορητικό με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών σχετικά με την δομική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, το βάρος των πνευμόνων (διορθωμένο ως προς το βάρος σώματος) ήταν μειωμένο στα πειραματόζωα της μελέτης μας που έλαβαν αγωγή με αυξητική ορμόνη μέσω του αλγινικού υδροπηκτώματος. Εν τούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι η ανοχή στην κόπωση δεν βελτιώθηκε σε αυτήν την ομάδα των πειραματοζώων. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να αποδοθεί στην σημαντική διακύμανση που παρατηρείται στην ικανότητα άσκησης στα πειραματόζωα σε φυσιολογικές συνθήκες [176] και αποτυπώθηκε στα ευρέα όρια αξιοπιστίας στον χρόνο άσκησης σε κάθε ομάδα. Επίσης, πολλές πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν αναδείξει την πτωχή συσχέτιση μεταξύ της ανοχής στην κόπωση και στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας [177].

3.7.5. ΕΠΑΓΩΓΗ ΚΟΙΛΙΑΚΩΝ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ ΤΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ

Δύο εβδομάδες μετά την πρόκληση του εμφράγματος, οι επαγόμενες κοιλιακές αρρυθμίες, κατά την προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση, ήταν μικρότερης διάρκειας στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με GH, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Αυτό το εύρημα υποδεικνύει αντιαρρυθμική δράση μετά από παρατεταμένη χορήγηση αυξητικής ορμόνης. Πράγματι, η προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση θεωρείται ένα σημαντικό καταληκτικό σημείο σε ζωικά πρότυπα στην χρόνια φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου [178], που αντιστοιχεί στην υψηλή θετική [179] και αρνητική [180] προγνωστική αξία για τις επαγόμενες κοιλιακές αρρυθμίες στους μετεμφραγματικούς ασθενείς. Αφού η επαγωγή κοιλιακών αρρυθμιών εξαρτάται κυρίως από τη δημιουργία και την έκταση των κυκλωμάτων επανεισόδου, τα ευρήματά μας συνηγορούν υπέρ της βελτίωσης του αρρυθμιολογικού υποστρώματος στην ενδιάμεση ζώνη μετά από την τοπική χορήγηση GH.

3.7.6. ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ

Ταχύτητα αγωγής

Σε σύγκριση με την ομάδα εικονικής επέμβασης, η ομάδα ελέγχου (έμφραγμα χωρίς θεραπεία) παρουσίασε σχεδόν διπλάσια αύξηση της καθυστέρησης της ενδοκοιλιακής αγωγής, εύρημα που υποδεικνύει μειωμένη ταχύτητα αγωγής στην ενδιάμεση ζώνη. Στην μείωση αυτή φαίνεται ότι συνέβαλε η ελάττωση της κλίσης της φάσης 0 του δυναμικού ενέργειας, που θεωρείται καθοριστικός παράγοντας της ηλεκτρικής αγωγής τοπικά στο μυοκάρδιο [181]. Το εύρημα αυτό στα πειράματά μας αντανακλά τη μειωμένη λειτουργία των διαύλων νατρίου, που παρατηρείται στα μυοκαρδιοκύτταρα της ενδιάμεσης ζώνης.

Το εύρημα μας είναι σύμφωνο με αυτό της κυτταρικής μελέτης των *Boyden P. και συν.* [182], όπου παρατηρήθηκαν μεταβολές στην κινητική των διαύλων Na^+ και μειωμένο ιοντικό ρεύμα Na^+ στα μυοκαρδιακά κύτταρα της ενδιάμεσης ζώνης. Οι αλλαγές αυτές, ενδεχομένως, ευθύνονται για την μεταεπαναπολωτική ανερεθιστότητα και την τροποποιημένη διεγερσιμότητα των κυττάρων στο κοιλιακό μυοκάρδιο της ενδιάμεσης ζώνης, με αποτέλεσμα τη δημιουργία υποστρώματος για κοιλιακή ταχυκαρδία με τον μηχανισμό επανεισόδου.

Ένας άλλος σημαντικός μηχανισμός μειωμένης ενδοκοιλιακής αγωγής συνίσταται σε μεταβολές της κοννεξίνης Cx43, της κύριας πρωτεΐνης των χασματικών συνάψεων. Οι

μεταβολές περιλαμβάνουν την μείωση της πυκνότητας και την ανομοιογενή κατανομή της κοννεξίνης Cx43, καθώς επίσης και στην αντικατάσταση της από την κοννεξίνη Cx40. Όμως, ο αρρυθμογενετικός αυτός μηχανισμός δεν εξετάστηκε στην παρούσα διατριβή και αποτελεί πεδίο μελλοντικής ερευνητικής δραστηριότητας.

Διάρκεια του δυναμικού ενέργειας

Η αύξηση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας αποτελεί το δεύτερο σημαντικό εύρημα στο αναδιαμορφωμένο μυοκάρδιο, που είναι εμφανές κυρίως στα μυοκαρδιακά κύτταρα που περιβάλλουν το νεκρωμένο μυοκάρδιο και την ενδιάμεση ζώνη. Ως αποτέλεσμα αυτής της παράτασης, δημιουργούνται συχνά πρώιμες μετεκπολώσεις, που μπορούν να πυροδοτήσουν κοιλιακές ταχυαρρυθμίες [41]. Επιπρόσθετα, η εναλλαγή αυξημένης και μειωμένης διάρκειας του δυναμικού ενέργειας στην ενδιάμεση ζώνη ευνοεί την ετερογένεια της επαναπόλωσης, με αποτέλεσμα την δημιουργία λειτουργικού υποστρώματος για κοιλιακές ταχυαρρυθμίες [173].

Στην ομάδα ελέγχου της μελέτης μας ήταν εμφανής η αύξηση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας, η οποία ήταν μεγαλύτερη (κατά 20%) συγκριτικά με την ομάδα εικονικής επέμβασης στο 90% της επαναπόλωσης (APD90). Επίσης, παρατηρήθηκε αυξημένη διασπορά της επαναπόλωσης στην χαρτογράφηση της ενδιάμεσης ζώνης με την συστοιχία πολλαπλών ηλεκτροδίων.

Η παράταση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας, όπως και η ετερογένεια αυτής στα διάφορα σημεία του μυοκαρδίου, αποτελούν κοινό εύρημα των μελετών που αφορούν την χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξαρτήτως της αιτιολογίας αυτής. Οι μεταβολές αυτές στην διάρκεια του δυναμικού ενέργειας στην αριστερή κοιλία με έντονα χαρακτηριστικά αναδιαμόρφωσης έχουν αποδοθεί στην τροποποίηση των ιοντικών ρευμάτων στη μεμβράνη των μυοκαρδιακών κυττάρων. Συγκεκριμένα, αναφέρονται μεταβολές του παροδικού εξώστροφου ρεύματος K^+ , του εσώστροφου επανορθωτικού ρεύματος K^+ και του ρεύματος Na^+ , που έχουν ως αποτέλεσμα την παράταση της επαναπόλωσης [183].

Τα ευρήματά μας που αφορούν στις μεταβολές στην ταχύτητα αγωγής της ηλεκτρικής εκπόλωσης, καθώς και στην διάρκεια της επαναπόλωσης στη χρόνια φάση του εμφράγματος συμβαδίζουν με προγενέστερες πειραματικές μελέτες [178]. Κατά συνέπεια, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι στο χρονικό σημείο των δύο εβδομάδων μετά την στεφανιαία απολίνωση στους επίμυες, που επιλέχθηκε στο πρωτόκολλό μας, παρατηρούνται τα χαρακτηριστικά του υποστρώματος που έχουν περιγραφεί στην χρόνια φάση της μετεμφραγματικής αρρυθμιογένεσης σε μεγαλύτερα ζωικά πρότυπα και στον άνθρωπο.

3.7.7. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ GH ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ ΤΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ

Στην παρούσα διατριβή συγκρίθηκε η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας, η διασπορά της επαναπόλωσης και η καθυστέρηση της ενδοκοιλιακής αγωγής μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας που έλαβε θεραπεία με GH. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται ως εξής:

- βρέθηκε μείωση της καθυστέρησης αγωγής στην ομάδα πειραματοζώων που έλαβε θεραπεία με GH, ενδεικτική της αυξημένης ταχύτητας ενδομυοκαρδιακής αγωγής, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.
- παρατηρήθηκε μικρότερη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας και μειωμένη διασπορά της επαναπόλωσης στην ομάδα πειραματοζώων που έλαβε θεραπεία με GH συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι παρατηρηθείσες τιμές ήταν παρόμοιες με αυτές της ομάδας εικονικής επέμβασης.
- πέραν της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας, ενδιαφέρον παρουσιάζει η διατήρηση του σχήματος του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας μετά την θεραπεία με GH. Αυτό το στοιχείο είναι ιδιαίτερης σημασίας, με την τριγωνοποίηση του δυναμικού ενέργειας να θεωρείται αρρυθμιογενετικός παράγοντας, ανεξάρτητα από την διάρκεια του [184].

3.7.8. ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Η ευνοϊκή δράση της αυξητικής ορμόνης στην ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας οφείλεται πιθανώς σε δύο παράγοντες, οι οποίοι έχουν περιγραφεί σε προγενέστερες μελέτες, και συγκεκριμένα στην επίδραση της GH (α) στα μυοκαρδιακά κύτταρα και (β) στους ινοβλάστες και μυοϊνοβλάστες.

α) Επίδραση της GH στα μυοκαρδιακά κύτταρα

Η αποκατάσταση της διασποράς της επαναπόλωσης στην ομάδα πειραματοζώων που έλαβε θεραπεία με GH μπορεί να αποδοθεί στην διατήρηση της πυκνότητας και του αριθμού των υποδοχέων ρυανοδίνης [174] των μυοκαρδιακών κυττάρων στην ενδιάμεση ζώνη. Πιθανολογούμε ότι η βελτιωμένη διαχείριση του ενδοκυττάρου ασβεστίου, λόγω της δράσης της αυξητικής ορμόνης, απέτρεψε την παράταση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας και μείωσε τη διασπορά της επαναπόλωσης.

Η περαιτέρω διερεύνηση της φαρμακολογικής δράσης της GH στους υποδοχείς ρυανοδίνης παρουσιάζει υψηλό ενδιαφέρον, καθώς μπορεί να ερμηνεύσει τόσο τα θετικά ινότροπα αποτελέσματα όσο και την βελτίωση των ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων.

β) Επίδραση της GH στους ινοβλάστες και στους μυοϊνοβλάστες

Η ενεργοποίηση των ινοβλαστών από τη GH σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου και του μυοκαρδίου, προβάλλει ως ένας δεύτερος πιθανός μηχανισμός της άμβλυσης της ηλεκτροφυσιολογικής αναδιαμόρφωσης [185]. Η ενεργοποίηση των καρδιακών ινοβλαστών και η διαφοροποίησή τους σε μυοϊνοβλάστες εμφανίζει μία σχέση αντιστρόφως ανάλογη με την έκταση του εμφράγματος και τον βαθμό της διάτασης της αριστερής κοιλίας [13]. Κατά συνέπεια, οι ινοβλάστες και μυοϊνοβλάστες θεωρούνται σημαντικοί παράγοντες στην εξέλιξη της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας μετεμφραγματικά.

Η διαδικασία της επούλωσης της μυοκαρδιακής βλάβης μετά το οξύ έμφραγμα είναι μία σύμπλοκη διαδικασία που περιλαμβάνει την ενεργοποίηση πλειάδας παραγόντων. Κατά τη διάρκεια της πρώιμης φάσης της επούλωσης, οι καρδιακοί ινοβλάστες

διεγείρονται και διαφοροποιούνται σε μυοϊνοβλάστες, οι οποίοι παράγουν μεγάλο αριθμό διαφορετικών παραγόντων που παρεμβαίνουν στην ομοιοστασία της εξωκυττάριας μήτρας και στην παραγωγή κολλαγόνου [13]. Πρόσφατα, σε πειραματική μελέτη [85], αναφέρθηκε ότι μετά την εμφύτευση αλγινικού ικριώματος με αυξητική ορμόνη, ο αριθμός των μυοϊνοβλαστών ήταν σχεδόν εξαπλάσιος στην περι-ισχαιμική περιοχή, πιθανώς λόγω της αυξημένης διαφοροποίησης των ινοβλαστών.

Ενώ η επίδραση των ινοβλαστών και των μυοϊνοβλαστών στην διαδικασία της επούλωσης είναι τεκμηριωμένος, πολύ λιγότερα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με τον παθοφυσιολογικό ρόλο που ασκούν στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του περι-εμφραγματικού μυοκαρδίου. Παρότι οι ινοβλάστες και μυοϊνοβλάστες θεωρούνταν αρχικά ηλεκτρικά αδρανείς, νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι παρεμβαίνουν στην ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου μετά το έμφραγμα. Αρκετά ευρήματα υποστηρίζουν την εμφάνιση κοννεξινών Cx43 στους ινοβλάστες, μέσω των οποίων δημιουργούνται χασματικές συνάψεις και ευνοείται η συνδεση τόσο μεταξύ τους όσο και με τα μυοκαρδιακά κύτταρα [186]. Όμως, η έκφραση των κοννεξινών Cx40 ή Cx45, που επίσης έχει περιγραφεί σε νεότερες μελέτες, μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικές χασματικές συνάψεις και, τελικά, σε μειωμένη ταχύτητα αγωγής [10].

Λίγες εργασίες υπάρχουν αναφορικά με την ιοντική βάση του δυναμικού της μεμβράνης των καρδιακών ινοβλαστών. Από τα λιγοστά δεδομένα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η σύνδεση των ινοβλαστών με τα ηλεκτρικά δραστηριοποιημένα μυοκαρδιοκύτταρα μπορεί να οδηγήσει στην υπερπόλωση του δυναμικού της μεμβράνης των ινοβλαστών, σε επίπεδο παρόμοιο με αυτό των μυοκαρδιοκυττάρων [186]. Επιπλέον, σε κυτταρική μελέτη των *Li και συν.*, όπου μετρήθηκε το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης και η έκφραση ιοντικών διαύλων σε ανθρώπινους καρδιακούς ινοβλάστες, κατεγράφησαν πολλά ιοντικά ρεύματα, συμπεριλαμβανομένου του εξώστροφου ρεύματος καλίου και του εσώστροφου ρεύματος νατρίου [187].

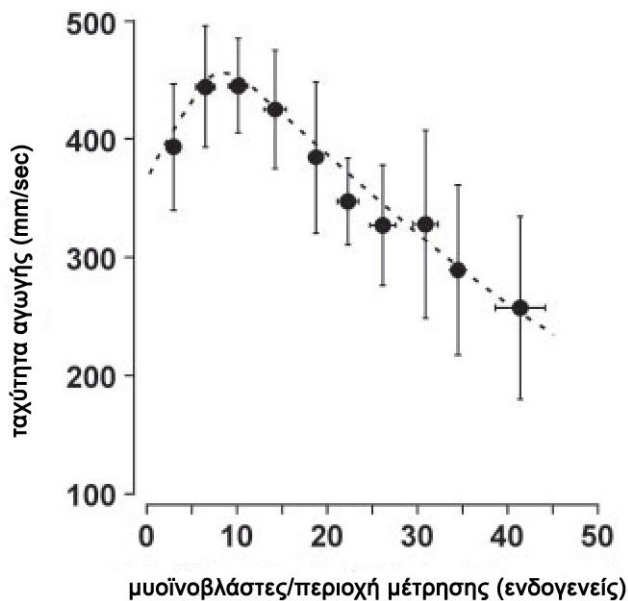
Το πεδίο περιπλέκεται ακόμη περισσότερο, εάν συνυπολογιστούν τα ευρήματα που δείχνουν μεταβολή των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων των ινοβλαστών, μετά την διαφοροποίησή τους σε μυοϊνοβλάστες. Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 37, μία από τις ιδιότητες των διαφοροποιημένων μυοϊνοβλαστών είναι η έκφραση κοννεξινών, οι

οποίες συμμετέχουν στη σύνδεσή των μυοϊνοβλαστών με τα μυοκαρδιακά κύτταρα ή/και άλλους μυοϊνοβλάστες, μέσω των χασματικών συνάψεων.

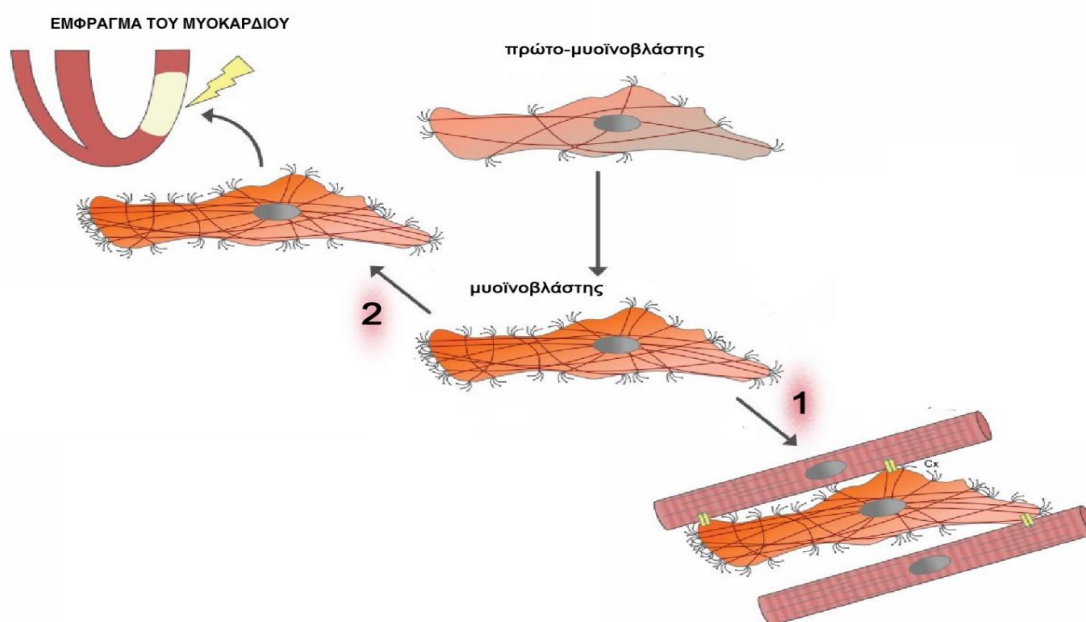
Σε κυτταρική μελέτη των *Miragoli και συν.* [14], όπου διερευνήθηκε η ηλεκτρική δραστηριότητα των μυοϊνοβλαστών και η επίδρασή τους στην ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος στο μυοκάρδιο, τα συμπεράσματα ήταν τα εξής:

- Οι μυοϊνοβλάστες εξέφραζαν τις κωνεξίνες Cx43 και Cx45 και δημιουργούσαν συνδέσεις τόσο μεταξύ τους όσο και με τα μυοκαρδιακά κύτταρα.
- Η σχέση της ταχύτητας αγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος σε σύγκριση με τον αριθμό των μυοϊνοβλαστών παρουσίασε ένα διφασικό πρότυπο: αρχικά, η ταχύτητα αγωγής αυξανόταν αναλογικά με τον αριθμό των μυοϊνοβλαστών μέχρι μία μέγιστη τιμή, ακολουθούμενη από μείωση της ταχύτητας αγωγής, με ρυθμό αντιστρόφως ανάλογο του αριθμού των μυοϊνοβλαστών (Γράφημα 45).

Με βάση τα ευρήματα της κυτταρικής μελέτης των *Miragoli και συν.* [14], εξεταζόμενα σε συνδυασμό με αυτά που ανακοινώθηκαν στο ίδιο πειραματικό πρότυπο με αυτό της παρούσας διατριβής [85], πιθανολογούμε ότι η αύξηση του αριθμού των ινοβλαστών στο μυοκάρδιο πειραματοζώων που είχαν λάβει θεραπεία με GH, θα μπορούσε να εξηγήσει την ευνοϊκή δράση της GH στην ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, στηριζόμενοι στην ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες από την GH. Όμως, αυτή η υπόθεση πρέπει να διερευνηθεί σε επόμενες μελέτες, με την προοπτική να διαφωτίσει τον ρόλο των καρδιακών ινοβλαστών και μυοϊνοβλαστών στο ηλεκτροφυσιολογικό υπόστρωμα μετεμφραγματικά [188]. Τέλος, απαιτείται περαιτέρω έρευνα γύρω από την σύνδεση μεταξύ των ινοβλαστών και μεταξύ ινοβλαστών-μυοκαρδιακών κυττάρων, καθώς και γύρω από το δυναμικό της μεμβράνης των ινοβλαστών.



Γράφημα 45. Η σχέση της ταχύτητας αγωγής μεταξύ μυοκαρδιακών κυττάρων και μυοϊνοβλαστών σε σύγκριση με την αύξηση του αριθμού των μυοϊνοβλαστών. (Από την παραπομπή [14] κατόπιν αδείας.)



Εικόνα 37. Διαφοροποίηση του ανώριμου πρωτο-μυοϊνοβλάστη σε μυοϊνοβλάστη. Χαρακτηριστικό των μυοϊνοβλαστών είναι 1) η δημιουργία χασματικών συνάψεων με τα μυοκαρδιακά κύτταρα μέσω των κοννεξινών και 2) η μετανάστευσή τους στην περιοχή του εμφράγματος. (Από την παραπομπή [13] κατόπιν αδείας).

3.7.9. ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΗΣ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Εκτός από τη μεταβολή του λειτουργικού υποστρώματος στην αριστερή κοιλία, η κλίση της φάσης 0 μειώθηκε και η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας αυξήθηκε στο μυοκάρδιο της δεξιάς κοιλίας στα πειραματόζωα της ομάδας ελέγχου της μελέτης μας. Εν τούτοις, οι μεταβολές αυτές ήταν μικρού βαθμού και δεν επηρέασαν την ταχύτητα της ενδοκοιλιακής αγωγής και την διασπορά της επαναπόλωσης. Αυτές οι παρατηρήσεις είναι ενδεικτικές ήπιων ηλεκτροφυσιολογικών μεταβολών που, αν και σε μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με την αριστερή κοιλία, σημειώθηκαν και στο μυοκάρδιο της δεξιάς κοιλίας μετά το έμφραγμα στην ομάδα ελέγχου.

Οι ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές στην δεξιά κοιλία στην μελέτη μας είναι σε αντιστοιχία με τα αναφερόμενα, σε προγενέστερη κλινική μελέτη, ευρήματα για αναδιαμόρφωση της δεξιάς κοιλίας μετά από εκτεταμένο πρόσθιο έμφραγμα του μυοκαρδίου [189]. Επιπλέον, τα ευρήματά μας είναι σύμφωνα με την ευρέως αποδεκτή γνώση ότι, η επιδεινούμενη αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να καταλήξει σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς η προοδευτική αύξηση των μετατριχοειδικών πιέσεων αυξάνει τις πνευμονικές αρτηριακές αντιστάσεις. Το αυξημένο μεταφορτίο οδηγεί τελικά σε διάταση της της δεξιάς κοιλίας, αυξημένη διαστολική πίεση και περιφερική συμφόρηση [6].

Ακόμη πιο ενδιαφέροντα είναι τα αποτελέσματα πειραματικής μελέτης σε επίμυες, που δείχνουν ότι οι ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές της δεξιάς κοιλίας προηγούνται της δομικής αναδιαμόρφωσης και δυσλειτουργίας [190], όπως συμβαίνει αντίστοιχα και στην αριστερή κοιλία [191]. Στα πειράματά μας, η ομάδα που έλαβε θεραπεία με GH δεν παρουσίασε μείωση στην αγωγή της εκπόλωσης και στη διάρκεια της επαναπόλωσης στη δεξιά κοιλία, καθώς δεν βρέθηκε διαφορά συγκριτικά με την ομάδα εικονικής επέμβασης.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας επιβεβαιώνονται στο πρωτόκολλό μας, καθώς το βάρος των πνευμόνων στην ομάδα ελέγχου ήταν μεγαλύτερο, συγκριτικά με αυτό στην ομάδα εικονικής επέμβασης. Επιπλέον, τα πειραματόζωα που έλαβαν θεραπεία με GH είχαν φυσιολογικό βάρος των πνευμόνων, που υποδηλώνει μικρότερη βαρύτητα καρδιακής ανεπάρκειας συγκριτικά

με την ομάδα ελέγχου, σε συμφωνία με προηγούμενα ευρήματα. Επομένως, φαίνεται ότι η ανταπόκριση της αριστερής κοιλίας στη θεραπεία με GH επηρέασε ευνοϊκά και την δεξιά κοιλία. Τέλος, οι παραπάνω παρατηρήσεις είναι στην ίδια κατεύθυνση με μία σειρά πειραματικών και κλινικών δεδομένων ([192], [193]), που δείχνουν αναστρέψιμη αναδιαμόρφωση της δεξιάς κοιλίας μετά από βελτίωση της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας.

3.8. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

3.8.1. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΡΩΤΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

Στο πρώτο μέρος της μελέτης ελέγχθηκε η επίδραση της αυξητικής ορμόνης, χορηγούμενης μέσω αλγινικού ικρίωματος, στην αρρυθμογένεση κατά την οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ως σημαντικότεροι περιορισμοί του πρώτου μέρους μπορούν να αναφερθούν οι εξής:

- *Πρώτον*, στον έλεγχο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ως πιθανό μηχανισμό της αντιαρρυθμικής δράσης της αυξητικής ορμόνης στην οξεία φάση, δεν υπήρχε η δυνατότητα μέτρησης των επιπέδων των κατεχολαμινών στο αίμα και στο μυοκάρδιο. Εν τούτοις, προηγούμενα δεδομένα καταδεικνύουν πολύ καλή συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας και της μέτρησης κατεχολαμινών.
- *Δεύτερον*, δεν ελέγχθηκαν άλλοι μηχανισμοί, όπως η επίδραση της GH στα ιοντικά ρεύματα καλίου, νατρίου και ασβεστίου ή/και η μέτρηση των κωνεξινών, και χρήζουν μελλοντικής διερεύνησης.

3.8.2. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΔΕΥΤΕΡΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

Στο δεύτερο μέρος της μελέτης ελέγχθηκε η επίδραση της αυξητικής ορμόνης, χορηγούμενης μέσω αλγινικού ικρίωματος, στην αρρυθμογένεση κατά την χρόνια φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ως σημαντικότεροι περιορισμοί του δεύτερου μέρους μπορούν να αναφερθούν οι εξής:

- *Πρώτον*, ο σχετικά μικρός αριθμός παρατηρήσεων ανά ομάδα
- *Δεύτερον*, η έλλειψη ιστολογικής ανάλυσης στη μελέτη μας, αν και δεδομένα από προηγούμενες πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν τα ευρήματα και τα συμπεράσματά μας.

- *Τρίτον*, το χρονικό διάστημα των δύο εβδομάδων κρίνεται ικανοποιητικό στην μελέτη της χρόνιας φάσης της μετεμφραγματικής αρρυθμιογένεσης και της επίδρασης της αυξητικής ορμόνης σε αυτήν. Όμως, κατά την εξέλιξη της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και στην φάση της μετάπτωσης της στο στάδιο της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, παρατηρείται επιδείνωση πολλών αιμοδυναμικών και ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων. Επομένως, από τα πειράματά μας δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την φάση αυτή. Επίσης, δεν μπορεί να καθοριστεί εάν τα ευνοϊκά αποτελέσματα της τοπικής θεραπείας με GH διατηρούνται σε μακροχρόνια παρακολούθηση.

3.9. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Η εμπειρία και η τεχνογνωσία που αποκτήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της μελέτης οδήγησαν στο να γεννηθούν νέες ιδέες προς μελλοντική υλοποίηση, όπως συνοπτικά παρατίθενται κατωτέρω:

- 1) Η ασφαλής χρήση του αλγινικού ικρίωματος ως μέσον για την ενσωμάτωση και σταδιακή απελευθέρωση βιομορίων (όπως η αυξητική ορμόνη) οδήγησε στην ιδέα ενσωμάτωσης σε αυτό ενός παραδοσιακού αντιαρρυθμικού φαρμάκου, της αμιωδαρόνης. Η αμιωδαρόνη, αν και αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών, προκαλεί πολλές συστηματικές παρενέργειες. Η τοπική, σταδιακή απελευθέρωσή της, λοιπόν, στο εμφραγματικό μυοκάρδιο θα μπορούσε (μόνη της ή σε συνδυασμό με τη GH) να αυξήσει το αντιαρρυθμικό όφελος.
- 2) Όπως αναλύθηκε προηγούμενα, ο βαθμός της αποδόμησης της εξωκυττάριας μήτρας του κοιλιακού μυοκαρδίου είναι καθοριστικός παράγοντας στην βαρύτητα της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Καθώς η τριτοταγής δομή του αλγινικού ικρίωματος προσομοιάζει με την εξωκυττάρια μήτρα του μυοκαρδίου, μελλοντική βελτίωση της διάταξης του μετά την εμφύτευση του στο εμφραγματικό μυοκάρδιο θα μπορούσε να αμβλύνει περαιτέρω την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας.
- 3) Το αλγινικό ικρίωμα θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως όχημα για κυτταρική μεταμόσχευση στο μυοκάρδιο, αποσκοπώντας στην μείωση της εμφραγματικής περιοχής και στην ταχύτερη επούλωση της. Η πρόσδεση πολλών κυτταρικών τύπων στο ικρίωμα, όπως μυοκαρδιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα, και η ελεγχόμενη αποδέσμευση τους θα απέβλεπε σε μεγαλύτερο ποσοστό ενσωμάτωσης τους στον μυοκαρδιακό ιστό.
- 4) Η ηλεκτροφυσιολογική επίδραση της GH στο εμφραγματικό μυοκάρδιο πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω, μέσω της μελέτης περισσότερων μηχανισμών αρρυθμογένεσης, όπως η επίδραση της στη σύζευξη των μυοκαρδιακών κυττάρων μέσω των χασματικών συνάψεων ή στους υποδοχείς ρυανοδίνης και στη διαχείριση του ενδοκυττάριου ασβεστίου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια, οι θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα έχουν μειωθεί σε πολλές χώρες, χάρις στην ευρεία εφαρμογή μέτρων πρόληψης της στεφανιαίας νόσου. Επιπλέον, η εξάπλωση των μεθόδων έγκαιρης επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο έχει βελτιώσει την άμεση πρόγνωση. Εν τούτοις, το πρόβλημα παραμένει μεγάλο, καθώς κάθε χρόνο καταγράφονται περίπου 17 εκατομμύρια θάνατοι οφειλόμενοι σε καρδιαγγειακά νοσήματα, το 25% των οποίων είναι αιφνίδιοι θάνατοι. Επόμενα, η μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας από τις απώτερες επιπλοκές του εμφράγματος του μυοκαρδίου συνεχίζει να αποτελεί κύριο ερευνητικό στόχο παγκοσμίως.

Πολλές ερευνητικές προσπάθειες επικεντρώθηκαν μέχρι τώρα στον περιορισμό της διάτασης της αριστερής κοιλίας μετεμφραγματικά και στην βελτίωση της συστολικής της λειτουργίας. Όμως, πολύ λιγότερες είναι εκείνες που εξέτασαν την ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, παρά το σημαντικό ποσοστό της αρρυθμιολογικής θνητότητας στους συνολικούς θανάτους μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Στην παρούσα διατριβή μελετήσαμε την επίδραση της ελεγχόμενης αποδέσμευσης της αυξητικής ορμόνης στο εμφραγματικό μυοκάρδιο επίμυων (μέσω της πρόσδεσης της σε ένα αλγινικό υδροπύκτωμα) στην κοιλιακή αρρυθμιογένεση. Αναλύθηκαν επίσης πολλοί υποκείμενοι μηχανισμοί αρρυθμιογένεσης.

Η μελέτη έγινε σε δύο στάδια και περιέλαβε την οξεία φάση του (1ο 24ωρο) και την χρόνια φάση του εμφράγματος (2 εβδομάδες μετά την απολίνωση). Συνοπτικά, τα συμπεράσματα της έρευνας ήταν τα εξής:

- Η θεραπεία με GH μείωσε τις κοιλιακές αρρυθμίες (κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή) κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ωρου. Αυτή η αντιαρρυθμική δράση της GH φαίνεται να οφείλεται στην καταστολή της συμπαθητικής δραστηριότητας.
- Δύο εβδομάδες μετά την πρόκληση του εμφράγματος, η θεραπεία με GH μείωσε τις επαγόμενες κοιλιακές αρρυθμίες (κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή) μετά από προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση.

- Η θεραπεία με GH απέτρεψε την μείωση της ταχύτητας αγωγής και την μείωση της διασποράς επαναπόλωσης και βελτίωσε το ηλεκτροφυσιολογικό υπόστρωμα δύο εβδομάδες μετά την πρόκληση του εμφράγματος. Επίσης, η ευνοϊκή δράση της GH ήταν εμφανής σε ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους της δεξιάς κοιλίας.

Η θεραπεία με αυξητική ορμόνη μετεμφραγματικά έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών τα τελευταία χρόνια, αλλά τα πειραματικά και κλινικά δεδομένα παραμένουν αμφιλεγόμενα [194]. Τα αποτελέσματα της διατριβής υποστηρίζουν την παρατεταμένη ενδομυοκαρδιακή χορήγηση της GH, η οποία μειώνει την αρρυθμογένεση κατά την οξεία φάση. Επιπλέον, η θεραπεία αυτή κρίνεται αποτελεσματική στην πρόληψη της ηλεκτροφυσιολογικής αναδιαμόρφωσης κατά την χρόνια φάση.

Η κλινική σημασία των αποτελεσμάτων έγκειται στην προοπτική εφαρμογής της GH στην πρόληψη της μετεμφραγματικής αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, με ταυτόχρονα ευνοϊκά αποτελέσματα στην πρόληψη της αρρυθμογένεσης. Η ήδη σημαντική κλινική εμπειρία από ελάχιστα επεμβατικές διαδικασίες, που περιλαμβάνουν χορήγηση φαρμάκων μέσω καθετήρα στο ενδοκάριο [195] ή στο επικάρδιο [196], καθιστά την εφικτή την πιθανή μελλοντική χρήση της μεθόδου. Πρέπει, όμως, να τονισθεί ότι τόσο η θεραπευτική χρήση της αυξητικής ορμόνης όσο και των βιοϋλικών στο έμφραγμα του μυοκαρδίου παραμένει στο στάδιο της διερεύνησης και της αξιολόγησης, καθώς πολλές παράμετροι δεν έχουν μελετηθεί ακόμη και πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα.

Περίληψη

Πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν την ευνοϊκή δράση της GH σε δομικές παραμέτρους της αριστερής κοιλίας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, αλλά η επίδραση της στην ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση δεν είναι γνωστή. Επιπλέον, η GH μπορεί να έχει αντιαρρυθμική δράση στην οξεία φάση του εμφράγματος, αλλά η αξία αυτού του ευρήματος μετά από ισχαιμία/επαναιμάτωση είναι ασαφής. Στην παρούσα διατριβή μελετήθηκε η βραχυπρόθεσμη (πρώτες 24 ώρες) και μεσοπρόθεσμη (2 εβδομάδες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου) επίδραση της παρατεταμένης ενδομυοκαρδιακής χορήγησης GH, μέσω ενός αλγινικού ικριώματος, στην μετεμφραγματική αρρυθμιογένεση. Η μελέτη έγινε στο πειραματικό πρότυπο εμφράγματος του μυοκαρδίου του επίμυος, προκαλούμενο με απολίνωση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας.

Χρησιμοποιώντας εμφυτεύσιμους πομπούς τηλεμετρίας, εξετάσθηκε η δράση της GH σε επίμυες μετά από ισχαιμία-επαναιμάτωση. Κατά τη διάρκεια της 24ωρης παρακολούθησης, τα επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας και η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μειώθηκαν στους επίμυες που έλαβαν θεραπεία με GH, ενώ το μέγεθος εμφράγματος δεν μεταβλήθηκε.

Ο έλεγχος της μεσοπρόθεσμης (μετεμφραγματικά) επίδρασης της GH στην ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας έγινε με προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση, με την καταγραφή του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας (MAP), και με τη χρήση συστοιχίας πολλαπλών ηλεκτροδίων. Το αρρυθμιολογικό score κατά την προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση ήταν μικρότερο στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με GH συγκριτικά με την ομάδα, στην οποία έγινε εμφύτευση μόνον του αλγινικού ικριώματος ή με την ομάδα ελέγχου. Από την καταγραφή του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας στην περι-εμφραγματική ζώνη, υπολογίστηκε η διάρκειά του στο 90%, 60% και 30% της επαναπόλωσης, καθώς και η κλίση του δυναμικού στη φάση 0.

Η διάρκεια του MAP και το σχήμα του διατηρήθηκαν στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με GH, και η κλίση του δυναμικού στη φάση 0 ήταν μικρότερη σε αυτή την ομάδα

συγκριτικά με την ομάδα στην οποία έγινε εμφύτευση αλγινικού ικριώματος ή την ομάδα ελέγχου. Τέλος, με τη χρήση της συστοιχίας πολλαπλών ηλεκτροδίων, διαπιστώθηκε βραχύτερο διάστημα ενδοκοιλιακής αγωγής, μειωμένη διασπορά της επαναπόλωσης και μειωμένη διάρκεια του διαστήματος εκπόλωσης-επαναπόλωσης μετά από GH. Η GH βελτίωσε επίσης και τις ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους της δεξιάς κοιλίας.

Συμπεραίνεται ότι η ενδομυοκαρδιακή χορήγηση GH βελτίωσε το ηλεκτροφυσιολογικό υπόστρωμα στην αριστερή κοιλία και μείωσε της επαγόμενες κοιλιακές αρρυθμίες κατά την προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση στους επίμυες μετεμφραγματικά. Η αντιαρρυθμική δράση της GH κατά την ισχαιμία του μυοκαρδίου, αλλά και μετεμφραγματικά και οι πιθανοί υποκείμενοι μηχανισμοί χρήζουν περαιτέρω μελέτης.

Summary

The effect of growth factors administration via biomaterial scaffold on post-infarct ventricular arrhythmogenesis—Experimental study.

Growth hormone (GH) is under evaluation for the prevention of left ventricular remodeling post-myocardial infarction. Moreover, GH displays antiarrhythmic properties in the acute setting, but the translational value of this finding is uncertain. Using implanted telemetry transmitters, we examined the effects of prolonged, intra-myocardial GH administration in conscious rats after ischemia/reperfusion. During a 24h-observation period, the incidence of ventricular tachyarrhythmias and sympathetic activation were attenuated in treated rats, whereas infarct-size was unchanged.

Using the same in vivo rat-model, we further examined the medium-term effects of prolonged GH administration on substrate-formation for ventricular tachyarrhythmias, based on its previously demonstrated favorable actions on left ventricular function post-myocardial infarction. We assessed the medium-term electrophysiologic remodeling after intra-myocardial growth hormone administration. Two weeks after myocardial infarction and treatment administration, monophasic action potentials were recorded from the infarct-border, followed by measurements of conduction and repolarization indices from local electrograms in a multi-electrode array. Ventricular tachyarrhythmias, induced by programmed electrical stimulation, were assessed using an arrhythmia-score. The arrhythmia-score was lower in GH-treated rats than in hydrogel-treated or control rats. In the left ventricle, the shape of action potential was retained, its duration was shorter and repolarization-dispersion was attenuated after growth hormone, whereas voltage rise was higher and activation-delay was shorter. Moreover, GH prevented the decrease in voltage rise and action potential prolongation in the right ventricle.

GH, released in the peri-infarct area via an alginate-scaffold in rats, decreased ventricular tachyarrhythmias induced by programmed electrical stimulation two weeks post-infarction. This action appears secondary to preserved conduction and attenuated repolarization-dispersion at the infarct-border. Abnormal electrical function, observed

also in the right ventricle, was normalized by GH. The antiarrhythmic effects of GH during myocardial ischemia and the potential underlying mechanisms merit further study. Moreover, the long-term effects of GH remain to be examined in future research.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ndrepepa G, Caref EB, Yin H, el-Sherif N, Restivo M. Activation time determination by high-resolution unipolar and bipolar extracellular electrograms in the canine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1995;6(3):174-88.
2. Leor J, Tuvia S, Guetta V, Manczur F, Castel D, Willenz U, et al. Intracoronary injection of in situ forming alginate hydrogel reverses left ventricular remodeling after myocardial infarction in Swine. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(11):1014-23.
3. WHO. Global Status Report on noncommunicable diseases 2014 2014.
4. Κρεμαστινός ΧΔ. Καρδιολογία, Τόμοι I, II, III. 2η ed2008.
5. Moore KL. ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ. 3rd ed1998.
6. Κωλέττης Θ. Παθοφυσιολογία της καρδιάς. Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών.; 2015. Available from: <http://hdl.handle.net/11419/4889>.
7. Michelson EL, Spear JF, Moore EN. Electrophysiologic and anatomic correlates of sustained ventricular tachyarrhythmias in a model of chronic myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1980;45(3):583-90.
8. Hogan PM, Davis LD. Evidence for specialized fibers in the canine right atrium. *Circ Res*. 1968;23(3):387-96.
9. Rosen MR, Hoffman BF. Mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. *Circ Res*. 1973;32(1):1-8.
10. King JH, Huang CL, Fraser JA. Determinants of myocardial conduction velocity: implications for arrhythmogenesis. *Front Physiol*. 2013;4(154).
11. Vozzi C, Dupont E, Coppens SR, Yeh HI, Severs NJ. Chamber-related differences in connexin expression in the human heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1999;31(5):991-1003.
12. Banerjee I, Yekkala K, Borg TK, Baudino TA. Dynamic interactions between myocytes, fibroblasts, and extracellular matrix. *Ann N Y Acad Sci*. 2006:76-84.
13. Daskalopoulos EP, Hermans KC, Blankesteyn WM. Cardiac (myo)fibroblast: Novel strategies for its targeting following myocardial infarction. *Curr Pharm Des*. 2014;20(12):1987-2002.
14. Miragoli M, Gaudesius G, Rohr S. Electrotonic modulation of cardiac impulse conduction by myofibroblasts. *Circ Res*. 2006;98(6):801-10.
15. Vaseghi M, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;50(6):404-19.
16. Armour JA. Potential clinical relevance of the 'little brain' on the mammalian heart. *Exp Physiol*. 2008;93(2):165-76.
17. Campbell AS, Johnstone SR, Baillie GS, Smith G. beta-Adrenergic modulation of myocardial conduction velocity: Connexins vs. sodium current. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;77:147-54.
18. Gauthier C, Leblais V, Moniotte S, Langin D, Balligand JL. The negative inotropic action of catecholamines: role of beta3-adrenoceptors. *Can J Physiol Pharmacol*. 2000;78(9):681-90.
19. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res*. 1974;3:156-72.
20. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.

21. Gutstein DE, Fuster V. Pathophysiology and clinical significance of atherosclerotic plaque rupture. *Cardiovasc Res.* 1999;41(2):323-33.
22. Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(14):1674-83.
23. Kolettis TM, Vilaeti AD, Tsalikakis DG, Zoga A, Valenti M, Tzallas AT, et al. Effects of pre- and postconditioning on arrhythmogenesis in the in vivo rat model. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2013;18(4):376-85.
24. Iliodromitis EK, Andreadou I, Iliodromitis K, Dargès N. Ischemic and postischemic conditioning of the myocardium in clinical practice: challenges, expectations and obstacles. *Cardiology.* 2014;129(2):117-25.
25. Heusch G, Gersh BJ. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge. *Eur Heart J.* 2016;26.
26. Reimer KA, Jennings RB, Cobb FR, Murdock RH, Greenfield JC, Jr., Becker LC, et al. Animal models for protecting ischemic myocardium: results of the NHLBI Cooperative Study. Comparison of unconscious and conscious dog models. *Circ Res.* 1985;56(5):651-65.
27. Macfarlane PS, Reid R., Callander R. Εικονογραφημένη Παθολογική Ανατομική. 5η (Ελληνική) ed1981 2000.
28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(12):005.
29. Libby PP, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP Pathophysiology of Heart Failure. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 8th edition. Philadelphia: Elsevier Science; 2007.
30. Floras JS. Sympathetic activation in human heart failure: diverse mechanisms, therapeutic opportunities. *Acta Physiol Scand.* 2003;177(3):391-8.
31. Lefkowitz RJ, Rockman HA, Koch WJ. Catecholamines, cardiac beta-adrenergic receptors, and heart failure: *Circulation.* 2000 Apr 11;101(14):1634-7.
32. Vaughan DE, Pfeffer MA. Post-myocardial infarction ventricular remodeling: animal and human studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1994;8(3):453-60.
33. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation.* 1990;81(4):1161-72.
34. Lindsey ML, Escobar GP, Dobrucki LW, Goshorn DK, Bouges S, Mingoia JT, et al. Matrix metalloproteinase-9 gene deletion facilitates angiogenesis after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(1):26.
35. Voorhees AP, Han HC. A model to determine the effect of collagen fiber alignment on heart function post myocardial infarction. *Theor Biol Med Model.* 2014;11(6):1742-4682.
36. Miller AD, Tyagi SC. Mutation in collagen gene induces cardiomyopathy in transgenic mice. *J Cell Biochem.* 2002;85(2):259-67.
37. Zamilpa R, Lindsey ML. Extracellular matrix turnover and signaling during cardiac remodeling following MI: causes and consequences. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48(3):558-63.
38. Fomovsky GM, Holmes JW. Evolution of scar structure, mechanics, and ventricular function after myocardial infarction in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298(1):6.

39. Huang C, Bao M, Jiang H, Liu J, Yang B, Wang T. Differences in the changing trends of monophasic action potential duration and effective refractory period of the ventricular myocardium after myocardial infarction in vivo. *Circ J*. 2004;68(12):1205-9.
40. El-Sherif N, Lazzara R. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 7. Effect of verapamil and D-600 and the role of the "slow channel". *Circulation*. 1979;60(3):605-15.
41. Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. *Physiol Rev*. 1999;79(3):917-1017.
42. Downar E, Janse MJ, Durrer D. The effect of acute coronary artery occlusion on subepicardial transmembrane potentials in the intact porcine heart. *Circulation*. 1977;56(2):217-24.
43. Qian YW, Sung RJ, Lin SF, Province R, Clusin WT. Spatial heterogeneity of action potential alternans during global ischemia in the rabbit heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(6):7.
44. Ikeda T, Saito H, Tanno K, Shimizu H, Watanabe J, Ohnishi Y, et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002;89(1):79-82.
45. Armondas AA, Tomaselli GF, Esperer HD. Pathophysiological basis and clinical application of T-wave alternans. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(2):207-17.
46. Johnson TA, Coronel R, Graebner CA, Buchanan JW, Janse MJ, Gettes LS. Relationship between extracellular potassium accumulation and local TQ-segment potential during acute myocardial ischemia in the porcine. *J Mol Cell Cardiol*. 1987;19(10):949-52.
47. Janse MJ. Electrophysiology and electrocardiology of acute myocardial ischemia. *Can J Cardiol*. 1986:46A-52A.
48. Green LS, Fuller MP, Lux RL. Three-dimensional distribution of ST-T wave alternans during acute ischemia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1997;8(12):1413-9.
49. Aye NN, Xue YX, Hashimoto K. Antiarrhythmic effects of cariporide, a novel Na⁺-H⁺ exchange inhibitor, on reperfusion ventricular arrhythmias in rat hearts. *Eur J Pharmacol*. 1997;339(2-3):121-7.
50. Coronel R, Wilms-Schopman FJ, Opthof T, Cinca J, Fiolet JW, Janse MJ. Reperfusion arrhythmias in isolated perfused pig hearts. Inhomogeneities in extracellular potassium, ST and TQ potentials, and transmembrane action potentials. *Circ Res*. 1992;71(5):1131-42.
51. Benndorf K, Friedrich M, Hirche H. Alterations of ionic currents after reoxygenation in isolated cardiocytes of guinea-pigs. *Pflugers Arch*. 1991;418(3):238-47.
52. Cordeiro JM, Howlett SE, Ferrier GR. Simulated ischaemia and reperfusion in isolated guinea pig ventricular myocytes. *Cardiovasc Res*. 1994;28(12):1794-802.
53. Carmeliet E. Action potential duration, rate of stimulation, and intracellular sodium: *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 May;17 Suppl 1:S2-S7.
54. Hiraoka M, Sunami A, Fan Z, Sawanobori T. Multiple ionic mechanisms of early afterdepolarizations in isolated ventricular myocytes from guinea-pig hearts. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;644:33-47.
55. Ferrier GR, Saunders JH, Mendez C. A cellular mechanism for the generation of ventricular arrhythmias by acetylcholinesterase. *Circ Res*. 1973;32(5):600-9.
56. Janse MJ, Wit AL. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Physiol Rev*. 1989;69(4):1049-169.

57. Coronel R, Wilms-Schopman FJ, Opthof T, van Capelle FJ, Janse MJ. Injury current and gradients of diastolic stimulation threshold, TQ potential, and extracellular potassium concentration during acute regional ischemia in the isolated perfused pig heart. *Circ Res.* 1991;68(5):1241-9.
58. Kleber AG, Riegger CB, Janse MJ. Electrical uncoupling and increase of extracellular resistance after induction of ischemia in isolated, arterially perfused rabbit papillary muscle. *Circ Res.* 1987;61(2):271-9.
59. Kolettis TM. Coronary artery disease and ventricular tachyarrhythmia: pathophysiology and treatment. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(2):210-7.
60. Ng GA. Neuro-cardiac interaction in malignant ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *Auton Neurosci.* 2016;199:66-79.
61. Kolettis TM, La Rocca V, Psychalakis N, Karampela E, Kontonika M, Tourmousoglou C, et al. Effects of central sympathetic activation on repolarization-dispersion during short-term myocardial ischemia in anesthetized rats. *Life Sci.* 2016;144:170-7.
62. Curtis MJ. Characterisation, utilisation and clinical relevance of isolated perfused heart models of ischaemia-induced ventricular fibrillation. *Cardiovasc Res.* 1998;39(1):194-215.
63. Kolettis TM, Kontonika M, Barka E, Daskalopoulos EP, Baltogiannis GG, Tourmousoglou C, et al. Central Sympathetic Activation and Arrhythmogenesis during Acute Myocardial Infarction: Modulating Effects of Endothelin-B Receptors. *Front Cardiovasc Med.* 2015;2(6).
64. Yoshioka K, Gao DW, Chin M, Stillson C, Penades E, Lesh M, et al. Heterogeneous sympathetic innervation influences local myocardial repolarization in normally perfused rabbit hearts. *Circulation.* 2000;101(9):1060-6.
65. Kalla M, Herring N, Paterson DJ. Cardiac sympatho-vagal balance and ventricular arrhythmia. *Auton Neurosci.* 2016;199:29-37.
66. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, Castillo-Rojas LM, et al. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(12):1254-61.
67. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(2):001.
68. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation.* 95:100-47.
69. Baher A, Valderrabano M. Management of ventricular tachycardia in heart failure. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2013;9(1):20-5.
70. Alberte C, Zipes DP. Use of nonantiarrhythmic drugs for prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(9 Suppl):S87-95.
71. Dries DL, Domanski MJ, Waclawiw MA, Gersh BJ. Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1997;79(7):909-13.
72. Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, Kehl V, Hallstrom AP. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(1):81-7.
73. Rohacek M, Baddour LM. Cardiovascular implantable electronic device infections: associated risk factors and prevention. *Swiss Med Wkly.* 2015;31(145).

74. van der Heijden AC, Borleffs CJ, Buiten MS, Thijssen J, van Rees JB, Cannegieter SC, et al. The clinical course of patients with implantable cardioverter-defibrillators: Extended experience on clinical outcome, device replacements, and device-related complications. *Heart Rhythm*. 2015;12(6):1169-76.
75. Kanoupakis EM, Fanourgiakis JA, Mavrakis HE, Kallergis EM, Simantirakis EN, Crysostomakis SI, et al. Long-term clinical outcomes in implantable cardioverter defibrillator recipients on the island of Crete. *Hellenic J Cardiol*. 2016;20(16):30147-6.
76. Eifling M, Razavi M, Massumi A. The evaluation and management of electrical storm. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(2):111-21.
77. Τμήμα Μηχανικών Επιστήμης των Υλικών ΠΙ. Εισαγωγή στα Βιοϋλικά. Βιοϋλικά και Ιατρική τεχνολογία 2015.
78. Berthiaume F, Maguire TJ, Yarmush ML. Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges. *Annu Rev Chem Biomol Eng*. 2011;2:403-30.
79. Smit FE, Dohmen PM. Cardiovascular tissue engineering: where we come from and where are we now? *Med Sci Monit Basic Res*. 2015;21:1-3.
80. Pincock S. Anthony Atala: at the cutting edge of regenerative surgery. *Lancet*. 2011;378(9800):61600-0.
81. Langer R. Biomaterials and biotechnology: from the discovery of the first angiogenesis inhibitors to the development of controlled drug delivery systems and the foundation of tissue engineering. *J Biomed Mater Res A*. 2013;101(9):2449-55.
82. Simon-Yarza T, Formiga FR, Tamayo E, Pelacho B, Prosper F, Blanco-Prieto MJ. Vascular endothelial growth factor-delivery systems for cardiac repair: an overview. *Theranostics*. 2012;2(6):541-52.
83. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dobert N, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*. 2002;106(24):3009-17.
84. Boccaccini AR HS. Myocardial Tissue Engineering. Amit Gefen RA, Israel, editor: Springer; 2011.
85. Daskalopoulos EP, Vilaeti AD, Barka E, Mantzouratou P, Kouroupis D, Kontonika M, et al. Attenuation of post-infarction remodeling in rats by sustained myocardial growth hormone administration. *Growth Factors*. 2015;33(4):250-8.
86. Weigel T, Schinkel G, Lendlein A. Design and preparation of polymeric scaffolds for tissue engineering. *Expert Rev Med Devices*. 2006;3(6):835-51.
87. Costa KD. Decellularized Scaffold Hydrogel Materials for MI Treatment: Could "The Matrix" Really Be the Future? 2016.
88. Kochupura PV, Azeloglu EU, Kelly DJ, Doronin SV, Badylak SF, Krukenkamp IB, et al. Tissue-engineered myocardial patch derived from extracellular matrix provides regional mechanical function. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I144-9.
89. Seif-Naraghi SB, Singelyn JM, Salvatore MA, Osborn KG, Wang JJ, Sampat U, et al. Safety and efficacy of an injectable extracellular matrix hydrogel for treating myocardial infarction. *Sci Transl Med*. 2013;5(173):3005503.
90. Wassenaar JW, Gaetani R, Garcia JJ, Braden RL, Luo CG, Huang D, et al. Evidence for Mechanisms Underlying the Functional Benefits of a Myocardial Matrix Hydrogel for Post-MI Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(9):1074-86.
91. Landa N, Miller L, Feinberg MS, Holbova R, Shachar M, Freeman I, et al. Effect of injectable alginate implant on cardiac remodeling and function after recent and old infarcts in rat. *Circulation*. 2008;117(11):1388-96.

- 92.** Leor J, Aboulafia-Etzion S, Dar A, Shapiro L, Barbash IM, Battler A, et al. Bioengineered cardiac grafts: A new approach to repair the infarcted myocardium? *Circulation*. 2000;102(19 Suppl 3):III56-61.
- 93.** Hagege AA, Marolleau JP, Vilquin JT, Alheritiere A, Peyrard S, Duboc D, et al. Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of patients. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I108-13.
- 94.** Dib N, Michler RE, Pagani FD, Wright S, Kereiakes DJ, Lengerich R, et al. Safety and feasibility of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy: four-year follow-up. *Circulation*. 2005;112(12):1748-55.
- 95.** Siminiak T, Kalawski R, Fiszer D, Jerzykowska O, Rzezniczak J, Rozwadowska N, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for the treatment of postinfarction myocardial injury: phase I clinical study with 12 months of follow-up. *Am Heart J*. 2004;148(3):531-7.
- 96.** Wang D, Zhang F, Shen W, Chen M, Yang B, Zhang Y, et al. Mesenchymal stem cell injection ameliorates the inducibility of ventricular arrhythmias after myocardial infarction in rats. *Int J Cardiol*. 2011;152(3):314-20.
- 97.** Suarez SL, Rane AA, Munoz A, Wright AT, Zhang SX, Braden RL, et al. Intramyocardial injection of hydrogel with high interstitial spread does not impact action potential propagation. *Acta Biomater*. 2015;26:13-22.
- 98.** Lee RJ, Hinson A, Bauernschmitt R, Matschke K, Fang Q, Mann DL, et al. The feasibility and safety of Algisyl-LVR as a method of left ventricular augmentation in patients with dilated cardiomyopathy: initial first in man clinical results. *Int J Cardiol*. 2015;199:18-24.
- 99.** Rang HP, Dale, M.M., Ritter, J. M, Moore, P. K. *Φαρμακολογία*. 5η ed: Επιστημονικές Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.; 2003.
- 100.** Root AW, Root MJ. Clinical pharmacology of human growth hormone and its secretagogues. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2002;2(1):27-52.
- 101.** Page C. P. CMJ, Sutter M. C., Walker M. J. A., Hoffman B. B. *Integrated Pharmacology (Ελληνική Έκδοση)*1997.
- 102.** Lobie PE. Signal Transduction Through the Growth Hormone Receptor. In: Bengtsson B-Å, editor. *Growth Hormone*. Boston, MA: Springer US; 1999. p. 17-35.
- 103.** Yakar S, Liu JL, Le Roith D. The growth hormone/insulin-like growth factor-I system: implications for organ growth and development. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(7):544-9.
- 104.** Isaksson OG, Jansson JO, Gause IA. Growth hormone stimulates longitudinal bone growth directly. *Science*. 1982;216(4551):1237-9.
- 105.** Wang J, Zhou J, Bondy CA. Igf1 promotes longitudinal bone growth by insulin-like actions augmenting chondrocyte hypertrophy. *Faseb J*. 1999;13(14):1985-90.
- 106.** Mercola KE, Cline MJ, Golde DW. Growth hormone stimulation of normal and leukemic human T-lymphocyte proliferation in vitro. *Blood*. 1981;58(2):337-40.
- 107.** Ledet T. Growth hormone stimulating the growth of arterial medial cells in vitro. Absence of effect of insulin. *Diabetes*. 1976;25(11):1011-7.
- 108.** Kaplan SA, Cohen P. The somatomedin hypothesis 2007: 50 years later. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4529-35.
- 109.** Castellano G, Affuso F, Conza PD, Fazio S. The GH/IGF-1 Axis and Heart Failure. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5(3):203-15.

- 110.** Baser H, Akar Bayram N, Polat B, Evranos B, Ersoy R, Bozkurt E, et al. The evaluation of QT intervals during diagnosis and after follow-up in acromegaly patients. *Acta Med Port.* 2014;27(4):428-32.
- 111.** Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet.* 2001;357(9254):425-31.
- 112.** Courville C, Mason VR. The heart in acromegaly. *Archives of Internal Medicine.* 1938;61(5):704-13.
- 113.** Ito H, Hiroe M, Hirata Y, Tsujino M, Adachi S, Shichiri M, et al. Insulin-like growth factor-I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation.* 1993;87(5):1715-21.
- 114.** Lu C, Schwartzbauer G, Sperling MA, Devaskar SU, Thamocharan S, Robbins PD, et al. Demonstration of direct effects of growth hormone on neonatal cardiomyocytes. *J Biol Chem.* 2001;276(25):22892-900.
- 115.** Colao A. 5 Long-term acromegaly and associated cardiovascular complications: a case-based review. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(1):70006-5.
- 116.** Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Ferretti E, Cassone R, et al. Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. *Clin Endocrinol.* 1998;49(1):101-6.
- 117.** Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev.* 2003;24(3):272-7.
- 118.** Karila TA, Karjalainen JE, Mantysaari MJ, Viitasalo MT, Seppala TA. Anabolic androgenic steroids produce dose-dependant increase in left ventricular mass in power athletes, and this effect is potentiated by concomitant use of growth hormone. *Int J Sports Med.* 2003;24(5):337-43.
- 119.** Palmeiro CR, Anand R, Dardi IK, Balasubramaniyam N, Schwarcz MD, Weiss IA. Growth hormone and the cardiovascular system. *Cardiol Rev.* 2012;20(4):197-207.
- 120.** Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet.* 1990;336(8710):285-8.
- 121.** Merola B, Cittadini A, Colao A, Longobardi S, Fazio S, Sabatini D, et al. Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(6):1658-61.
- 122.** Colao A, Di Somma C, Rota F, Pivonello R, Savanelli MC, Spiezia S, et al. Short-term effects of growth hormone (GH) treatment or deprivation on cardiovascular risk parameters and intima-media thickness at carotid arteries in patients with severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2056-62.
- 123.** Maison P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *Circulation.* 2003;108(21):2648-52.
- 124.** Beauregard C, Utz AL, Schaub AE, Nachtigall L, Biller BM, Miller KK, et al. Growth hormone decreases visceral fat and improves cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2063-71.
- 125.** Cenci MC, Soares DV, Spina LD, de Lima Oliveira Brasil RR, Lobo PM, Mansur VA, et al. Effects of 5 years of growth hormone (GH) replacement therapy on cardiac parameters and physical performance in adults with GH deficiency. *Pituitary.* 2009;12(4):322-9.

- 126.** Cittadini A, Ishiguro Y, Stromer H, Spindler M, Moses AC, Clark R, et al. Insulin-like growth factor-1 but not growth hormone augments mammalian myocardial contractility by sensitizing the myofilament to Ca²⁺ through a wortmannin-sensitive pathway: studies in rat and ferret isolated muscles. *Circ Res.* 1998;83(1):50-9.
- 127.** Beshyah SA, Shahi M, Skinner E, Sharp P, Foale R, Johnston DG. Cardiovascular effects of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. *Eur J Endocrinol.* 1994;130(5):451-8.
- 128.** ter Maaten JC, de Boer H, Kamp O, Stuurman L, van der Veen EA. Long-term effects of growth hormone (GH) replacement in men with childhood-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(7):2373-80.
- 129.** Fazio S, Sabatini D, Capaldo B, Vigorito C, Giordano A, Guida R, et al. A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1996;334(13):809-14.
- 130.** Genth-Zotz S, Zotz R, Geil S, Voigtlander T, Meyer J, Darius H. Recombinant growth hormone therapy in patients with ischemic cardiomyopathy : effects on hemodynamics, left ventricular function, and cardiopulmonary exercise capacity. *Circulation.* 1999;99(1):18-21.
- 131.** Yang R, Bunting S, Gillett N, Clark R, Jin H. Growth hormone improves cardiac performance in experimental heart failure. *Circulation.* 1995;92(2):262-7.
- 132.** Kanashiro-Takeuchi RM, Takeuchi LM, Rick FG, Dulce R, Treuer AV, Florea V, et al. Activation of growth hormone releasing hormone (GHRH) receptor stimulates cardiac reverse remodeling after myocardial infarction (MI). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(2):559-63.
- 133.** Castagnino HE, Milei J, Toranzos FA, Weiss V, Beigelman R. Bivalent effects of human growth hormone in experimental myocardial infarcts. Protective when administered alone and aggravating when combined with beta blockers. *Jpn Heart J.* 1990;31(6):845-55.
- 134.** Jin H, Yang R, Lu H, Ogasawara AK, Li W, Ryan A, et al. Effects of early treatment with growth hormone on infarct size, survival, and cardiac gene expression after acute myocardial infarction. *Growth Horm IGF Res.* 2002;12(4):208-15.
- 135.** Hatzistergos KE, Mitsi AC, Zachariou C, Skyrilas A, Kapatou E, Agelaki MG, et al. Randomised comparison of growth hormone versus IGF-1 on early post-myocardial infarction ventricular remodelling in rats. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18(2):157-65.
- 136.** Cittadini A, Grossman JD, Napoli R, Katz SE, Stromer H, Smith RJ, et al. Growth hormone attenuates early left ventricular remodeling and improves cardiac function in rats with large myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(5):1109-16.
- 137.** Shen YT, Wiedmann RT, Lynch JJ, Grossman W, Johnson RG. GH replacement fails to improve ventricular function in hypophysectomized rats with myocardial infarction. *Am J Physiol.* 1996;271(5 Pt 2):H1721-7.
- 138.** Chen DB, Wang L, Wang PH. Insulin-like growth factor I retards apoptotic signaling induced by ethanol in cardiomyocytes. *Life Sci.* 2000;67(14):1683-93.
- 139.** Bruel A, Christoffersen TE, Nyengaard JR. Growth hormone increases the proliferation of existing cardiac myocytes and the total number of cardiac myocytes in the rat heart. *Cardiovasc Res.* 2007;76(3):400-8.
- 140.** Perry JK, Emerald BS, Mertani HC, Lobie PE. The oncogenic potential of growth hormone. *Growth Horm IGF Res.* 2006;16(5-6):277-89.

141. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P, et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):193-9.
142. Maffei P, Martini C, Milanese A, Corfini A, Mioni R, de Carlo E, et al. Late potentials and ventricular arrhythmias in acromegaly. *Int J Cardiol.* 2005;104(2):197-203.
143. Elaiopoulos DA, Tsalikakis DG, Agelaki MG, Baltogiannis GG, Mitsi AC, Fotiadis DI, et al. Growth hormone decreases phase II ventricular tachyarrhythmias during acute myocardial infarction in rats. *Clin Sci.* 2007;112(7):385-91.
144. Ramunddal T, Gizurarson S, Lorentzon M, Omerovic E. Antiarrhythmic effects of growth hormone--in vivo evidence from small-animal models of acute myocardial infarction and invasive electrophysiology. *J Electrocardiol.* 2008;41(2):144-51.
145. Mao Y, Tokudome T, Otani K, Kishimoto I, Nakanishi M, Hosoda H, et al. Ghrelin prevents incidence of malignant arrhythmia after acute myocardial infarction through vagal afferent nerves. *Endocrinology.* 2012;153(7):3426-34.
146. Yuan MJ, Huang H, Tang YH, Wu G, Gu YW, Chen YJ, et al. Effects of ghrelin on Cx43 regulation and electrical remodeling after myocardial infarction in rats. *Peptides.* 2011;32(11):2357-61.
147. Yuan MJ, Huang CX, Tang YH, Wang X, Huang H, Chen YJ, et al. A novel peptide ghrelin inhibits neural remodeling after myocardial infarction in rats. *Eur J Pharmacol.* 2009;618(1-3):52-7.
148. Schwenke DO, Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, Cragg PA, Shirai M, et al. One dose of ghrelin prevents the acute and sustained increase in cardiac sympathetic tone after myocardial infarction. *Endocrinology.* 2012;153(5):2436-43.
149. Xu XP, Best PM. Increase in T-type calcium current in atrial myocytes from adult rats with growth hormone-secreting tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(12):4655-9.
150. Guo W, Kada K, Kamiya K, Toyama J. IGF-I regulates K(+)-channel expression of cultured neonatal rat ventricular myocytes. *Am J Physiol.* 1997;272(6 Pt 2):H2599-606.
151. Li D, Sweeney G, Wang Q, Klip A. Participation of PI3K and atypical PKC in Na⁺-K⁺-pump stimulation by IGF-I in VSMC. *Am J Physiol.* 1999;276(6 Pt 2):H2109-16.
152. Leong KS, Mann P, Wallymahmed M, MacFarlane IA, Wilding JP. The influence of growth hormone replacement on heart rate variability in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol.* 2001;54(6):819-26.
153. Tanriverdi F, Eryol NK, Atmaca H, Unluhizarci K, Ozdogru I, Sarikaya I, et al. The effects of 12 months of growth hormone replacement therapy on cardiac autonomic tone in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol.* 2005;62(6):706-12.
154. Bohlooly YM, Bollano E, Mobini R, Soussi B, Tornell J, Omerovic E. Selective cerebral overexpression of growth hormone alters cardiac function, morphology, energy metabolism and catecholamines in transgenic mice. *Growth Horm IGF Res.* 2005;15(2):148-55.
155. Omerovic E, Bollano E, Mobini R, Kujacic V, Madhu B, Soussi B, et al. Growth hormone improves bioenergetics and decreases catecholamines in postinfarct rat hearts. *Endocrinology.* 2000;141(12):4592-9.
156. Curtis MJ, Hancox JC, Farkas A, Wainwright CL, Stables CL, Saint DA, et al. The Lambeth Conventions (II): guidelines for the study of animal and human ventricular and supraventricular arrhythmias. *Pharmacol Ther.* 2013;139(2):213-48.

157. Breckenridge R. Heart failure and mouse models. *Dis Model Mech.* 2010;3(3-4):138-43.
158. Κυρλαγκίτης ΣΚ, Παπαϊωάννου, Θ.Γ, Γκατζούλης, Κ.Α., Γιαλάφος, Η.Ι., Στεφανάδης, Χ.Ι. Θεωρία του Χάους και Μεταβλητότητα της Καρδιακής Συχνότητας: Βασικές Αρχές και Κλινικές Εφαρμογές. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση.* 2011:329-43.
159. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT, Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10(1):88-101.
160. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation.* 1992;85(1):164-71.
161. Huikuri HV, Seppanen T, Koistinen MJ, Airaksinen J, Ikaheimo MJ, Castellanos A, et al. Abnormalities in beat-to-beat dynamics of heart rate before the spontaneous onset of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with prior myocardial infarction. *Circulation.* 1996;93(10):1836-44.
162. Nagasawa N, Mitomo H, Yoshii F, Kume T. Radiation-induced degradation of sodium alginate. *Polymer Degradation and Stability.* 2000;69(3):279-85.
163. Bouhadir KH, Hausman DS, Mooney DJ. Synthesis of cross-linked poly(aldehyde guluronate) hydrogels. *Polymer.* 1999;40(12):3575-84.
164. Belichard P, Savard P, Cardinal R, Nadeau R, Gosselin H, Paradis P, et al. Markedly different effects on ventricular remodeling result in a decrease in inducibility of ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(2):505-13.
165. Maniotis C, Tsalikakis DG, Tzallas AT, Varnavas V, Kontaras K, Glava C, et al. Chronic skeletal muscle ischemia in rats decreases the inducibility of ventricular tachyarrhythmias after myocardial infarction. *In Vivo.* 2011;25(5):781-6.
166. Kmecova J, Klimas J. Heart rate correction of the QT duration in rats. *Eur J Pharmacol.* 2010;641(2-3):187-92.
167. Mironov S, Jalife J, Tolkacheva EG. Role of conduction velocity restitution and short-term memory in the development of action potential duration alternans in isolated rabbit hearts. *Circulation.* 2008;118(1):17-25.
168. Moore HJ, Franz MR. Monophasic action potential recordings in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(7):787-90.
169. Jochim K, Katz LN, Mayne W. THE MONOPHASIC ELECTROGRAM OBTAINED FROM THE MAMMALIAN HEART. *American Journal of Physiology -- Legacy Content.* 1935;111(1):177-86.
170. Tse G, Wong ST, Tse V, Yeo JM. Monophasic action potential recordings: which is the recording electrode? *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2016;27(5):457-62.
171. Hondeghem LM, Carlsson L, Duker G. Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmia, but action potential duration prolongation is antiarrhythmic. *Circulation.* 2001;103(15):2004-13.
172. Maia FR, Barbosa M, Gomes DB, Vale N, Gomes P, Granja PL, et al. Hydrogel depots for local co-delivery of osteoinductive peptides and mesenchymal stem cells. *J Control Release.* 2014;189:158-68.
173. Pinto JM, Boyden PA. Electrical remodeling in ischemia and infarction. *Cardiovasc Res.* 1999;42(2):284-97.

- 174.** Ueyama T, Ohkusa T, Yano M, Matsuzaki M. Growth hormone preserves cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release channels (ryanodine receptors) and enhances cardiac function in cardiomyopathic hamsters. *Cardiovasc Res.* 1998;40(1):64-73.
- 175.** Rong SL, Wang YJ, Wang XL, Lu YX, Chang C, Wang FZ, et al. Recombinant human growth hormone secreted from tissue-engineered bioartificial muscle improves left ventricular function in rat with acute myocardial infarction. *Chin Med J.* 2009;122(19):2352-9.
- 176.** Mendes OC, Sugizaki MM, Campos DS, Damatto RL, Leopoldo AS, Lima-Leopoldo AP, et al. Exercise tolerance in rats with aortic stenosis and ventricular diastolic and/or systolic dysfunction. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1):44-51.
- 177.** Rostagno C, Gensini GF. Six minute walk test: a simple and useful test to evaluate functional capacity in patients with heart failure. *Intern Emerg Med.* 2008;3(3):205-12.
- 178.** Hsieh CH, Chia EM, Huang K, Lu J, Barry M, Pouliopoulos J, et al. Evolution of ventricular tachycardia and its electrophysiological substrate early after myocardial infarction: an ovine model. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(5):1010-7.
- 179.** Daubert JP, Zareba W, Hall WJ, Schuger C, Corsello A, Leon AR, et al. Predictive value of ventricular arrhythmia inducibility for subsequent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):98-107.
- 180.** Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, Gold MR, Greer GS, Prystowsky EN, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(26):1937-45.
- 181.** Kleber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev.* 2004;84(2):431-88.
- 182.** Pu J, Boyden PA. Alterations of Na⁺ currents in myocytes from epicardial border zone of the infarcted heart. A possible ionic mechanism for reduced excitability and postrepolarization refractoriness. *Circ Res.* 1997;81(1):110-9.
- 183.** Aiba T, Tomaselli GF. Electrical remodeling in the failing heart. *Curr Opin Cardiol.* 2010;25(1):29-36.
- 184.** Grant AO, Tranquillo J. Action potential and QT prolongation not sufficient to cause Torsade de Pointes: role of action potential triangulation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007 Feb;18(2):204-5. Epub 2007 Jan 10.
- 185.** Castagnino HE, Toranzos FA, Milei J, Weiss V, Beigelman R, Sarchi MI, et al. Preservation of the myocardial collagen framework by human growth hormone in experimental infarctions and reduction in the incidence of ventricular aneurysms. *Int J Cardiol.* 1992;35(1):101-14.
- 186.** Baudino TA, Carver W, Giles W, Borg TK. Cardiac fibroblasts: friend or foe? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(3):14.
- 187.** Li GR, Sun HY, Chen JB, Zhou Y, Tse HF, Lau CP. Characterization of multiple ion channels in cultured human cardiac fibroblasts. *PLoS One.* 2009;4(10):0007307.
- 188.** Turner NA, Porter KE. Function and fate of myofibroblasts after myocardial infarction. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2013;6(1):1755-536.
- 189.** Marmor A, Geltman EM, Biello DR, Sobel BE, Siegel BA, Roberts R. Functional response of the right ventricle to myocardial infarction: dependence of the site of left ventricular infarction. *Circulation.* 1981;64(5):1005-11.

- 190.** Hardziyenka M, Campian ME, Tan HL. 376 Right ventricular failure: electrophysiological remodeling in right ventricle precedes clinical signs. *European Journal of Heart Failure Supplements*. 2007;6:87-.
- 191.** Mueller EE, Momen A, Masse S, Zhou YQ, Liu J, Backx PH, et al. Electrical remodelling precedes heart failure in an endothelin-1-induced model of cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2011;89(3):623-33.
- 192.** Bleeker GB, Schalij MJ, Nihoyannopoulos P, Steendijk P, Molhoek SG, van Erven L, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts right ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(12):2264-9.
- 193.** Molina EJ, Palma J, Gupta D, Gaughan JP, Houser S, Macha M. Right ventricular effects of intracoronary delivery of mesenchymal stem cells (MSC) in an animal model of pressure overload heart failure. *Biomed Pharmacother*. 2009;63(10):767-72.
- 194.** Isgaard J, Arcopinto M, Karason K, Cittadini A. GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart. *Endocrine*. 2015;48(1):25-35.
- 195.** Smits PC, van Geuns RJ, Poldermans D, Bountiokos M, Onderwater EE, Lee CH, et al. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(12):2063-9.
- 196.** Anker SD, Coats AJ, Cristian G, Dragomir D, Pusineri E, Piredda M, et al. A prospective comparison of alginate-hydrogel with standard medical therapy to determine impact on functional capacity and clinical outcomes in patients with advanced heart failure (AUGMENT-HF trial). *Eur Heart J*. 2015;36(34):2297-309.

