



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ – ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ
ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Α΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**Σπινθηρογραφική μελέτη αιμάτωσης ήπατος και κεντρικού αγγειακού
διαμερίσματος αιμοδυναμικά σταθερών κίρρωτικών ασθενών με
πυλαία υπέρταση σε συνθήκες ηρεμίας και υπό την επίδραση
φαρμάκων χορηγούμενων σε κίρρωση**

ΣΠΥΡΙΔΩΝ Θ. ΤΣΙΟΥΡΗΣ

ΙΑΤΡΟΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ · 2019



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΤΟΜΕΑΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ – ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ
ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Α΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**Σπινθηρογραφική μελέτη αιμάτωσης ήπατος και κεντρικού αγγειακού
διαμερίσματος αιμοδυναμικά σταθερών κίρρωτικών ασθενών με
πυλαία υπέρταση σε συνθήκες ηρεμίας και υπό την επίδραση
φαρμάκων χορηγούμενων σε κίρρωση**

ΣΠΥΡΙΔΩΝ Θ. ΤΣΙΟΥΡΗΣ

ΙΑΤΡΟΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

*Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα.*

Νόμος 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)

Ημερομηνία αίτησης του κ. Τσιούρη Σπυρίδωνα: 7-12-2007

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 628^α/12-2-2008

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Φωτόπουλος Ανδρέας, Επίκουρος Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Τσιάνος Επαμεινώνδας, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τσαμπούλας Κωνσταντίνος, Καθηγητής Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 28-3-2008

«Σπινθηρογραφική μελέτη αιμάτωσης ήπατος και κεντρικού αγγειακού διαμερίσματος αιμοδυναμικά σταθερών κίρρωτικών ασθενών με πυλαία υπέρταση σε συνθήκες ηρεμίας και υπό την επίδραση φαρμάκων χορηγούμενων σε κίρσορραγία»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 895^α/19-6-2019

Αργυροπούλου Μαρία	Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Καλέφ-Εζρά Τζων	Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κιόρτσης Δημήτριος-Νικηφόρος	Καθηγητής Εργαστηριακής Ενδοκρινολογίας – Πυρηνικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσαμπούλας Κωνσταντίνος	Ομότιμος Καθηγητής Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσιάνος Επαμεινώνδας	Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Φωτόπουλος Ανδρέας	Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Καλαμπόκης Γεώργιος	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 11-7-2019

Ιωάννινα, 17-7-2019

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατισιάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



*Στην οικογένεια
στους δασκάλους
και στους ασθενείς μου*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η κίρρωση του ήπατος χαρακτηρίζεται από την παρουσία σημαντικών δομικών ανωμαλιών στο ηπατικό παρέγχυμα, που οδηγούν σε αλλοίωση της φυσιολογικής ανατομικής αρχιτεκτονικής και λειτουργίας του οργάνου, με αποτέλεσμα σημαντικές διαταραχές και στην ηπατική αγγείωση. Συνέπεια της διαταραχής της ενδοηπατικής κυκλοφορίας είναι η αύξηση της υδροστατικής πίεσης στο πυλαίο φλεβικό δίκτυο. Η πυλαία υπέρταση ευθύνεται για μια σειρά αιμοδυναμικών και μεταβολικών συνεπειών της κίρρωσης, τόσο σε τοπικό (σπλαγχνικό), όσο και σε συστηματικό επίπεδο. Οι οισοφαγογαστρικοί κίρσοι και ο ασκίτης συγκαταλέγονται μεταξύ των σοβαρών επιπλοκών της κίρρωσης. Η ρήξη των κίρσων με επακόλουθη αιμορραγία (κίρσορραγία) αντιπροσωπεύει μια απειλητική για τη ζωή δυνητική εξέλιξη της πυλαίας υπέρτασης.

Ο έλεγχος της κίρσορραγίας αποτελεί επείγουσα κατάσταση και γίνεται ενδοσκοπικώς και με αγγειοσυσταλτικά φάρμακα, τα οποία μειώνουν –μέσω σπλαγχνικής αγγειοσύσπασης– την εισροή αίματος στο πυλαίο φλεβικό δίκτυο, ελαττώνοντας έτσι την πυλαία υπέρταση και σταματώντας την αιμορραγία. Τα φάρμακα που κυρίως χρησιμοποιούνται είναι η σωματοστατίνη και το μακράς δράσης ανάλογό της οκτρεοτίδη, καθώς και η τερλιπρεσσίνη (μακράς δράσης ανάλογο της βαζοπρεσσίνης). Η χορήγηση όμως φαρμάκων με αρτηριοσυσταλτική σπλαγχνική δράση σε κίρρωτικούς ασθενείς μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική ισχαιμία (ισχαιμική ηπατίτιδα), ειδικά σε περιπτώσεις μη-αντιρροπούμενης κίρρωσης προχωρημένου σταδίου, όπου η ηπατική αιμάτωση είναι ήδη σημαντικά ελαττωμένη. Για το λόγο αυτό, η ιδιότητα ενός αγγειοσυσταλτικού φαρμάκου να σέβεται –παρά τη μείωση της πυλαίας φλεβικής ροής– τον ενδοηπατικό όγκο αίματος, θα είχε κλινική σημασία στην κίρσορραγία. Πέραν αυτού, η δυνατότητα αυτών των φαρμάκων να ασκούν και συστηματική δράση επί της κεντρικής (καρδιοθωρακικής) αιματικής δεξαμενής, βελτιώνοντας την υπερδυναμική κυκλοφορία της κίρρωσης, θα συνέβαλε ακόμα περισσότερο στην αιμοδυναμική σταθεροποίηση των ασθενών με κίρσορραγία.

Η παρούσα πιλοτική μελέτη διεξήχθη σε κίρρωτικούς ασθενείς με πυλαία υπέρταση και οισοφαγογαστρικούς κίρσους, με τους ασθενείς ευρισκόμενους σε αιμοδυναμική σταθερότητα. Χρησιμοποιώντας τεχνική ραδιοϊσοτοπικής επισήμανσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, έγινε ανάδειξη της αιματικής δεξαμενής και δυναμική απεικόνιση με γ-κάμερα. Σκοπός ήταν να εκτιμηθούν σπινθηρογραφικά η ηπατική αιμάτωση και η κεντρική (καρδιοθωρακική) αιματική δεξαμενή και να συγκριθούν μεταξύ των κλινικών σταδίων βαρύτητας της κίρρωσης. Επιπλέον, να εκτιμηθούν ενδεχόμενες μεταβολές που επιφέρει στην ηπατική και την κεντρική κυκλοφορία η ενδοφλέβια χορήγηση σωματοστατίνης και τερλιπρεσσίνης, δύο αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται κατεξοχήν στην κίρσορραγία των κίρρωτικών.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η ερευνητική εργασία που απετέλεσε τη βάση της διδακτορικής αυτής διατριβής πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, σε συνεργασία με την Α΄ Παθολογική Κλινική.

Επιθυμώ να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη στον επιβλέποντα τη διατριβή, Καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής και Διευθυντή του Εργαστηρίου κ. Ανδρέα Φωτόπουλο, για το αμέριστο ενδιαφέρον, την επιστημονική καθοδήγηση και τη συνεχή του υποστήριξη, που συνέβαλαν τα μέγιστα στην επιτυχή ολοκλήρωσή της. Δίχως τη δική του παρακίνηση, συμβολή και ανιδιοτελή συνεισφορά, η υλοποίηση και περάτωσή της δεν θα ήταν δυνατή.

Θερμότερες ευχαριστίες απευθύνω στα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, Ομότιμους Καθηγητές Παθολογίας κ. Επαμεινώνδα Τσιάνο και Ακτινολογίας κ. Κωνσταντίνο Τσαμπούλα, για την ουσιαστική συνεργασία μας και την ανεκτίμητη καθοδήγηση και συμβολή τους στην πραγματοποίηση και ολοκλήρωση της διατριβής.

Ιδιαίτερων ευχαριστιών χρήζει ο Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας κ. Γεώργιος Καλαμπόκης, υπεύθυνος του Εξωτερικού Ηπατολογικού Ιατρείου του Νοσοκομείου, για την πολύτιμη συνεισφορά του στην κλινική διαχείριση των ασθενών που απετέλεσαν τον πληθυσμό μελέτης της διατριβής, καθώς και για την ουσιαστική συμβολή του στην ανάλυση των δεδομένων και στη δημοσίευση των ευρημάτων της μελέτης.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα επίσης να απευθύνω στα μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής κ.κ. Ανδρέα Φωτόπουλο· Επαμεινώνδα Τσιάνο· Κωνσταντίνο Τσαμπούλα· Μαρία Αργυροπούλου, Καθηγήτρια Ακτινολογίας· Τζων Καλέφ – Εζρά, Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής· Δημήτριο – Νικηφόρο Κιόρτση, Καθηγητή Εργαστηριακής Ενδοκρινολογίας & Πυρηνικής Ιατρικής· και Γεώργιο Καλαμπόκη, για την ιδιαίτερη τιμή να αποτελέσουν τους κριτές της επιστημονικής αυτής εργασίας.

Ιδιαίτερος οφείλω να ευχαριστήσω τη συνάδελφο Επιμελήτρια Α΄ Ε.Σ.Υ. Πυρηνικής Ιατρικής του Εργαστηρίου κ. Ξανθή Ξουργιά, για την ουσιαστική συμβολή και πολύτιμη βοήθειά της στη στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων, καθώς και τον Φυσικό Ιατρικής κ. Δημήτριο Δριστιλιάρη, για τον ίδιο λόγο· τον Διευθυντή Ε.Σ.Υ. Καρδιολογίας κ. Κωνσταντίνο Παππά, για την πραγματοποίηση του καρδιολογικού υπερηχογραφικού ελέγχου των ασθενών της μελέτης· τον συνάδελφο Διευθυντή Ε.Σ.Υ. Πυρηνικής Ιατρικής κ. Τζιχάντ Αλ-Μπουχαραλή, για τη βοήθεια στην πραγματοποίηση των σπινθηρογραφικών εξετάσεων· τους Φυσικούς Ιατρικής του Νοσοκομείου κ.κ. Τζων Καλέφ – Εζρά, Αθανάσιο Παπαδόπουλο και Δημήτριο Δριστιλιάρη, για την πολύτιμη συμβολή τους στον ποιοτικό έλεγχο της απεικονιστικής διάταξης του Εργαστηρίου στην οποία πραγματοποιήθηκε η μελέτη, καθώς και στην ανάλυση των σπινθηρογραφικών εικόνων· την Προϊσταμένη Νοσηλεύτρια του Εργαστηρίου κ.

Πολυξένη Γιαντσούλη και τις Νοσηλεύτριες κ.κ. Βαρβάρα Πάκου, Αλεξάνδρα Κατσάνου και Βασιλική Στεργίου, για τη νοσηλευτική φροντίδα των ασθενών κατά τη διενέργεια των σπινθηρογραφικών εξετάσεων· και ιδιαίτέρως τους Τεχνολόγους – Ακτινολόγους Χειριστές του Εργαστηρίου κ.κ. Ευδοκία Κωλέτση, Μαρία Τσιρώνη και Χαράλαμπο Μπούγια, για την τεχνικώς άρτια πραγματοποίηση των σπινθηρογραφικών εξετάσεων των ασθενών.

Ιδιαίτερη θέση στις ευχαριστίες ανήκει στον συνεργάτη και δάσκαλό μου περί την πυρηνική ιατρική κ. Βασίλειο Παπαντωνίου, κοντά στον οποίο τέθηκαν οι βάσεις του ενδιαφέροντός μου για την ιατρική έρευνα.

Τέλος, είμαι αεί ευγνώμων προς τα μέλη της οικογενείας μου για τη βαθιά αγάπη, την ειλικρινή πίστη σε κάθε προσδοκία και την αμέριστη συμπαράσταση σε κάθε αγώνα, μικρό ή μεγάλο, επιστημονικό ή άλλο, που έχω κληθεί μέχρι σήμερα να δώσω.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	5
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ, ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	11
1.1. Ανατομία του ήπατος	11
1.1.1. Γενικά	11
1.1.2. Αγγείωση του ήπατος.....	13
1.2. Ιστολογία του ήπατος	15
1.2.1. Ηπατικό λόβιο.....	15
1.2.2. Χοληφόρος οδός.....	17
1.3. Φυσιολογία του ήπατος	17
1.3.1. Γενικά	17
2. ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ & ΠΥΛΑΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	19
2.1. Κίρρωση του ήπατος	19
2.1.1. Ορισμός & παθοφυσιολογία	19
2.1.2. Αίτια	21
2.1.3. Μορφολογική ταξινόμηση & ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά.....	22
2.1.4. Κλινική εικόνα.....	25
2.1.5. Διάγνωση, σταδιοποίηση & πρόγνωση.....	30
2.1.6. Γενικές αρχές αντιμετώπισης	32
2.2. Πυλαία υπέρταση	34
2.2.1. Ορισμός & παθοφυσιολογία	34
2.2.2. Αίτια	36
2.2.3. Κλινική εικόνα.....	38
2.2.4. Εργαστηριακός έλεγχος	39
2.2.5. Οισοφαγογαστρικοί κίρσοι & κίρσορραγία	41
2.2.6. Αντιμετώπιση οισοφαγογαστρικών κίρσων.....	45
2.2.7. Αντιμετώπιση κίρσορραγίας.....	51
3. ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ	57
3.1. Πυρηνική ιατρική	57
3.1.1. Ραδιενέργεια & ιοντίζουσες ακτινοβολίες.....	57
3.1.2. Ορολογία & αντικείμενο.....	58
3.1.3. Ιστορική αναδρομή.....	59
3.2. Σπινθηρογραφική απεικόνιση	61

3.2.1. γ-κάμερα	61
3.2.2. Συνήθεις σπινθηρογραφικές εξετάσεις του ήπατος	66
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	73
4. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ & ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	75
4.1. Θεωρητικό υπόβαθρο.....	75
4.2. Σκοπός της μελέτης.....	76
5. ΥΛΙΚΟ	77
5.1. Πληθυσμός & κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη.....	77
5.2. Κατηγοριοποίηση πληθυσμού μελέτης σε ομάδες.....	78
6. ΜΕΘΟΔΟΣ.....	79
6.1. Σπινθηρογραφικός έλεγχος.....	79
6.1.1. Προετοιμασία ασθενούς	79
6.1.2. Αναγωγική προετοιμασία & ραδιενεργός επισήμανση ερυθρών αιμοσφαιρίων .	80
6.1.3. Χορήγηση αγγειοδραστικών φαρμάκων.....	83
6.1.4. Παράμετροι σπινθηρογραφικής απεικόνισης & πρόσκτηση δεδομένων	84
6.1.5. Επεξεργασία & ανάλυση σπινθηρογραφικής εικόνας.....	84
6.2. Αιμοδυναμικές μετρήσεις	88
6.3. Στατιστική ανάλυση	90
7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	92
7.1. Χαρακτηριστικά πληθυσμού & ομάδων μελέτης	92
7.2. Συστηματική αιμοδυναμική επίδραση & ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων....	94
7.3. Σύγκριση ηπατικής αιματικής ενεργότητας (ΗπΑΕ) μεταξύ των σταδίων της κίρρωσης	96
7.4. Σύγκριση κεντρικής αιματικής ενεργότητας (ΚεΑΕ) μεταξύ των σταδίων της κίρρωσης	97
7.5. Επίδραση αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων στην ΗπΑΕ.....	98
7.6. Επίδραση αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων στην ΚεΑΕ.....	100
7.7. Σύγκριση επίδρασης αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων στην ΗπΑΕ.....	103
7.8. Σύγκριση επίδρασης αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων στην ΚεΑΕ.....	104
7.9. Συσχέτιση μεταβολής ΗπΑΕ/ΚεΑΕ & μεταβολής SVR	105
8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	107
8.1. Γενικά.....	107
8.2. Σύγκριση ηπατικής & κεντρικής αιμάτωσης μεταξύ των σταδίων της κίρρωσης	108

8.3. Επίδραση αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων στην ηπατική αιμάτωση	109
8.4. Επίδραση αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων στην κεντρική αιματική δεξαμενή...	114
8.5. Μεθοδολογικά ζητήματα & περιορισμοί της μελέτης.....	119
9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	126
10. ΠΕΡΙΛΗΨΗ & ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ.....	128
11. ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ, ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ, ΠΕΡΙΛΗΨΗ & ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ – DISSERTATION TITLE, DOCTOR’S FULL NAME, ABSTRACT & KEYWORDS IN ENGLISH.....	130
12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	133
13. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ & ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ	145

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ, ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

1.1. Ανατομία του ήπατος ^[1]

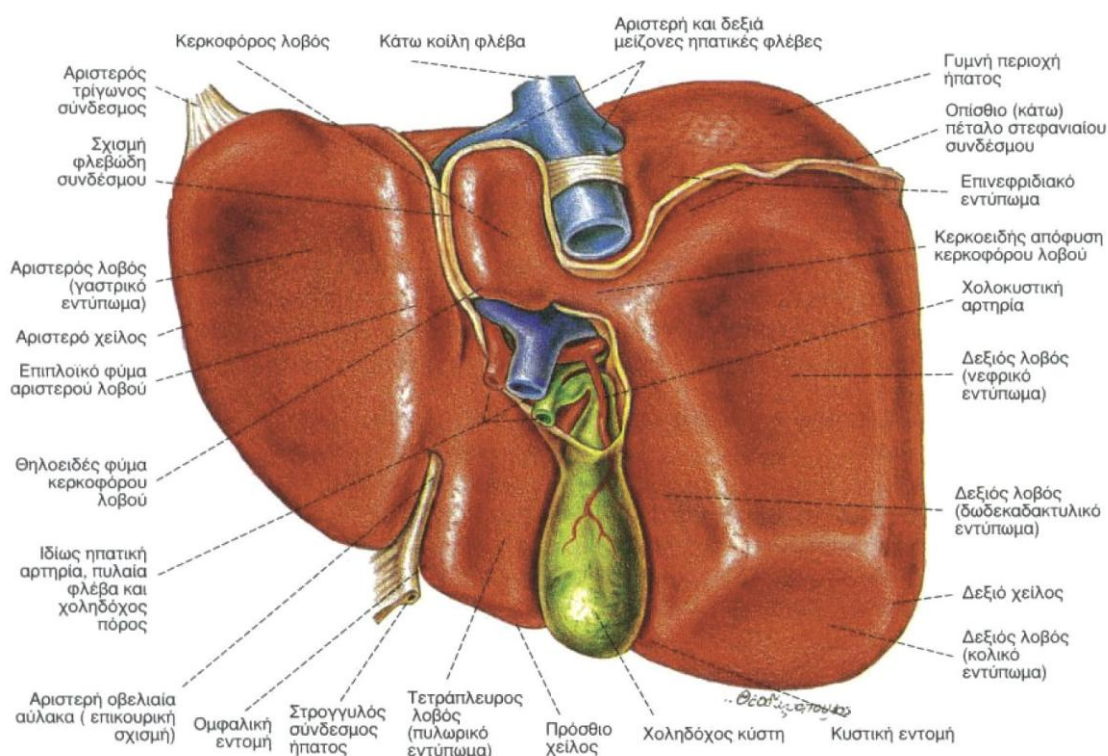
1.1.1. Γενικά

Το ήπαρ είναι ενδοκοιλιακό όργανο ευρισκόμενο υποδιαφραγματικά, το μεγαλύτερο μέρος του οποίου εντοπίζεται κάτω από το δεξί ημιδιάφραγμα. Καταλαμβάνει ολόκληρο το δεξιό υποχόνδριο, τμήμα του ιδίως επιγαστρίου, καθώς και τμήματα του αριστερού υποχονδρίου. Το σχήμα του είναι σφηνοειδές, με τη βάση προς τα δεξιά και την κορυφή προς τα αριστερά. Στο ήπαρ διακρίνονται τρεις επιφάνειες, η *άνω (διαφραγματική)*, η *κάτω (σπλαχνική)* και η *οπίσθια* και τρία χείλη, το *πρόσθιο*, το *δεξιό* και το *αριστερό*.

Στη μεγαλύτερή του έκταση το όργανο περιβάλλεται από το περισπλάγγνιο πέταλο του περιτοναίου, με εξαίρεση μια «γυμνή» περιοχή αντίστοιχα προς τμήμα της οπίσθιας επιφάνειάς του, όπου συνεχεται μέσω συνδετικού ιστού με το τενόντιο κέντρο του δεξιού ημιδιαφράγματος. Οι ανακάμψεις του περισπλάγγνιου πετάλου του περιτοναίου γύρω από τη «γυμνή» περιοχή της οπίσθιας επιφάνειας του ήπατος αποτελούν το πρόσθιο και το οπίσθιο πέταλο του *στεφανιαίου συνδέσμου*. Τα δύο πέταλα του στεφανιαίου συνδέσμου συναντώνται στα δύο άκρα τους, σχηματίζοντας τον *δεξιό* και τον *αριστερό τρίγωνο σύνδεσμο* του ήπατος. Το οπίσθιο πέταλο του στεφανιαίου συνδέσμου ανακάμπει προς τα πίσω και σχηματίζει τον *ηπατονεφρικό σύνδεσμο*, ενώ το πρόσθιο πέταλο ανακάμπει προς τα εμπρός, περίπου στη μεσότητά του, σχηματίζοντας τον *δρεπανοειδή σύνδεσμο*. Αυτός προς τα άνω και εμπρός προσφύεται στο διάφραγμα και στο κοιλιακό τοίχωμα, ενώ παρουσιάζει και ένα ελεύθερο χείλος, το οποίο εκτείνεται μέχρι τον ομφαλό και περιέχει τον *στρογγύλο σύνδεσμο* (που προέρχεται από την απόφραξη της εμβρυϊκής ομφαλικής φλέβας) και τις παρομφάλιες φλέβες.

Στην κάτω επιφάνεια του ήπατος υπάρχουν οι *πύλες*, δια των οποίων εισέρχονται η πυλαία φλέβα και η ηπατική αρτηρία και εξέρχεται ο χοληδόχος πόρος. Οι πύλες συνδέουν τις δύο οβελιαίες αύλακες της κάτω επιφάνειας. Η *αριστερή οβελιαία*

αύλακα φιλοξενεί υπολείμματα δύο εμβρυϊκών αγγείων, τον στρογγύλο σύνδεσμο (αποφραχθείσα ομφαλική φλέβα) προς τα εμπρός και τον φλεβώδη σύνδεσμο (αποφραχθείς φλεβώδης πόρος του εμβρύου) προς τα πίσω. Η δεξιά οβελιαία αύλακα προς τα εμπρός διευρύνεται, σχηματίζοντας τον κυστικό βόθρο, που φιλοξενεί τη χοληδόχο κύστη, ενώ το πίσω μέρος της αύλακας υποδέχεται την κάτω κοίλη φλέβα. Οι δύο οβελιαίες αύλακες της κάτω επιφάνειας εκτείνονται και στην οπίσθια επιφάνεια του ήπατος. Ο ηπατοδωδεκαδακτυλικός σύνδεσμος μεταφέρει στην πύλη του ήπατος την ηπατική αρτηρία και την πυλαία φλέβα (Εικόνα 1.1) [2].

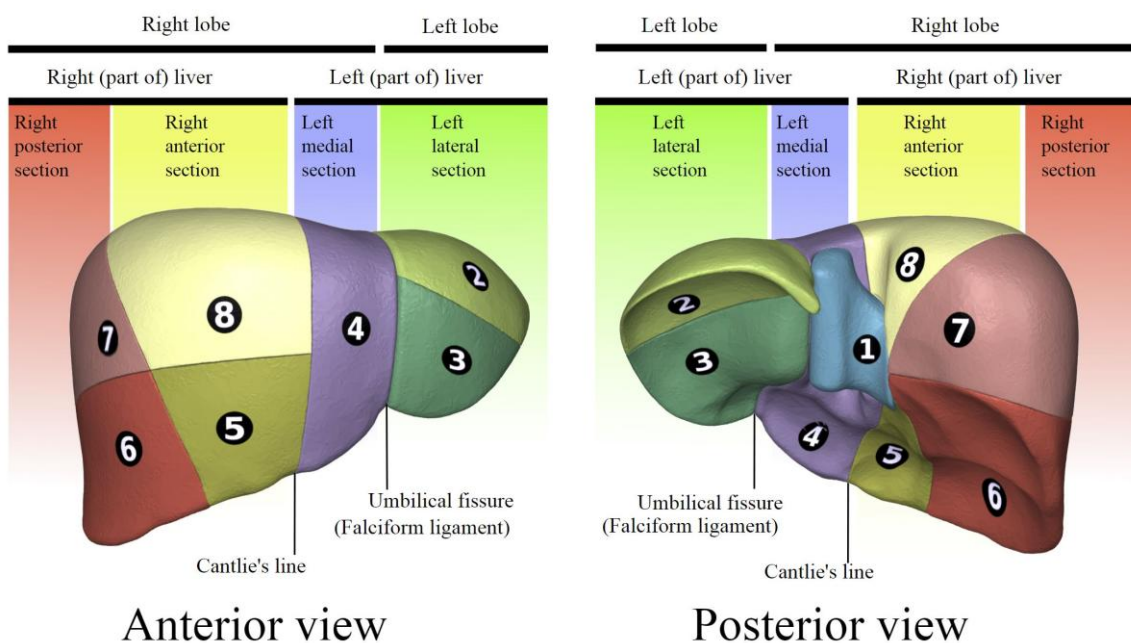


Εικόνα 1.1 Ανατομία της κάτω επιφάνειας του ήπατος [2].

Βασιζόμενη στα επιφανειακά χαρακτηριστικά, η μακροσκοπική ανατομική διαιρεί το ήπαρ σε τέσσερις λοβούς. Κατά την άνω (διαφραγματική) επιφάνεια του οργάνου, ο δρεπανοειδής σύνδεσμος το διαιρεί σε *δεξιό* και *αριστερό λοβό*. Αν ανασπαστεί το ήπαρ, ώστε να αποκαλυφθεί η κάτω (σπλαγχνική) του επιφάνεια, μεταξύ δεξιού και αριστερού λοβού διακρίνονται οι άλλοι δύο λοβοί, ο *κερκοφόρος* (προς τα άνω-πίσω) και ο *τετράπλευρος* (προς τα κάτω – πρόσω). Μεταξύ των δύο οβελιαίων αυλάκων, μπροστά από τις πύλες σχηματίζεται ο τετράπλευρος λοβός και πίσω τους ο κερκοφόρος. Στην οπίσθια επιφάνεια ο αριστερός λοβός αφορίζεται από τον φλεβώδη

σύνδεσμο και τον στρογγύλο σύνδεσμο (εντός της αριστερής οβελιαίας αύλακας), οι πύλες χωρίζουν τον κερκοφόρο από τον τετράπλευρο λοβό, ενώ η δεξιά οβελιαία αύλακα (που υποδέχεται τη διερχόμενη κάτω κοίλη φλέβα) χωρίζει αυτούς τους δύο από τον δεξιό λοβό.

Πέραν του ανατομικού διαχωρισμού του ήπατος σε δεξιό, αριστερό, κερκοφόρο και τετράπλευρο λοβό, υπάρχει και ο χειρουργικός διαχωρισμός κατά Couinaud, βάσει του οποίου το όργανο διαιρείται σε οκτώ τμήματα (I έως VIII) [3,4]. Συγκεκριμένα, ο κερκοφόρος λοβός αποτελεί το τμήμα I, ο αριστερός λοβός απαρτίζεται από τα τμήματα II και III, ο τετράπλευρος από το τμήμα IV (υποδιαιρούμενο σε IVa & IVb), ενώ ο μεγαλύτερος όλων δεξιός λοβός από τα τμήματα V, VI, VII και VIII (Εικόνα 1.2) [5].

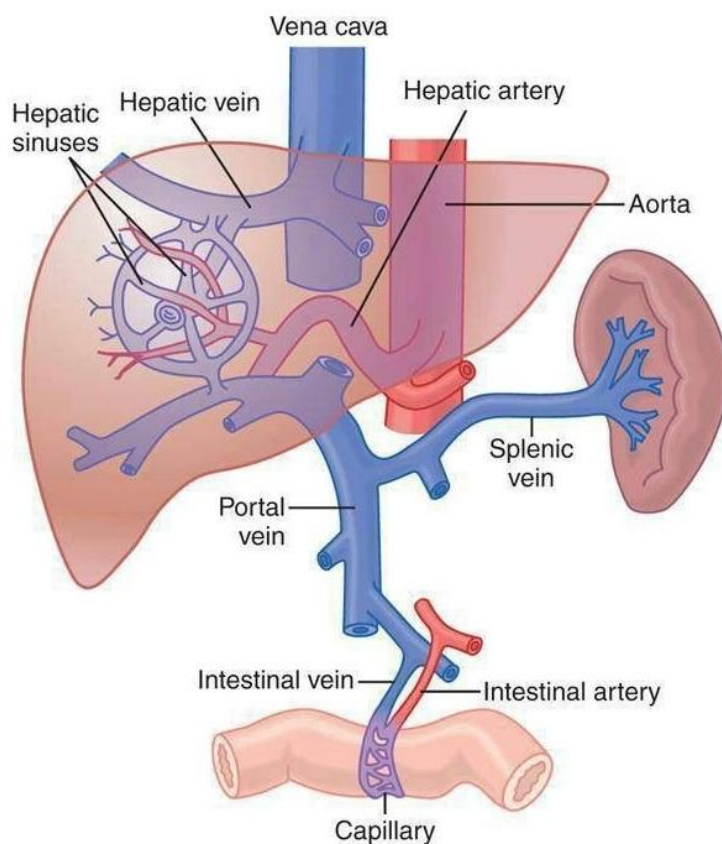


Εικόνα 1.2 Ανατομική διαίρεση του ήπατος σε λοβούς και σε χειρουργικά τμήματα (κατά Couinaud) [5].

1.1.2. Αγγείωση του ήπατος

Το ήπαρ έχει διπλή αιματική παροχή, από την ηπατική αρτηρία και από την πυλαία φλέβα (Εικόνα 1.3) [6]. Περίπου 75-80% της αιμάτωσης του φυσιολογικού ήπατος προέρχεται από την πυλαία φλέβα και το υπόλοιπο 20-25% από την ηπατική αρτηρία. Η **κοινή ηπατική αρτηρία** αποτελεί έναν από τους τρεις κλάδους της κοιλιακής αρτηρίας (τρίποδας του Haller), η οποία εκφύεται από την κοιλιακή αορτή. Οι άλλοι

δύο κλάδοι του Αλλήρειου τρίποδα είναι η αριστερή γαστρική και η σπληνική αρτηρία, για την αιμάτωση στομάχου και σπλήνα αντίστοιχα. Η κοινή ηπατική αρτηρία, αφού χορηγήσει τη γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία (για την αιμάτωση του δωδεκαδακτύλου και της κεφαλής του παγκρέατος), συνεχίζει προς το ήπαρ ως **ιδίως ηπατική αρτηρία** διαμέσου του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου (επί τα εντός του χοληδόχου πόρου). Στο ύψος των ηπατικών πυλών διαιρείται σε αριστερό και δεξιό κλάδο, από τον οποίο εκφύεται η κυστική αρτηρία (για την αιμάτωση της χοληδόχου κύστης).



Εικόνα 1.3 Αρτηριακή και πυλαία αιμάτωση του ήπατος [6].

Η **πυλαία φλέβα** σχηματίζεται πίσω από την κεφαλή του παγκρέατος, μέσω της συμβολής της σπληνικής με την άνω μεσεντέριο φλέβα. Η σπληνική φλέβα δέχεται τη συμβολή της κάτω μεσεντερίου φλέβας, ενώ στο στέλεχος της πυλαίας φλέβας εκβάλλουν επίσης οι φλέβες δεξιά και αριστερή γαστρική, κυστική, πυλωρική και οι παρομφάλιες, οι οποίες συνοδεύουν τον στρογγύλο σύνδεσμο και απαρτίζουν δίκτυο πυλαιοσυστηματικής αναστόμωσης με τις υποδόριες φλέβες του κοιλιακού

τοιχώματος. Το φλεβικό αίμα από τα κοιλιακά σπλάγχνα (κατώτερη μοίρα οισοφάγου, στόμαχος, λεπτό και παχύ έντερο μέχρι το άνω τμήμα του ορθού, πάγκρεας, σπλήνας) συλλέγεται στο πυλαίο φλεβικό σύστημα και φέρεται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας. Ενδοηπατικώς το φλεβικό αίμα διέρχεται από το κολποειδικό σύστημα και, διαμέσου των **ηπατικών φλεβών** στην οπίσθια επιφάνεια του ήπατος, εκχέεται στην κάτω κοίλη φλέβα.

1.2. Ιστολογία του ήπατος ^[7]

1.2.1. Ηπατικό λόβιο

Το ήπαρ οργανώνεται σε μικρές λειτουργικές μονάδες με μέγεθος 1,5-2,0 mm και πολυεδρικό σχήμα, που ονομάζονται ηπατικά λόβια. Από την κάψα του Glisson, η οποία περιβάλλει εξωτερικά το ήπαρ, εκφύονται τα έλυτρα του Glisson, που αποτελούν προσεκβολές συνδετικού ιστού εντός του ηπατικού παρεγχύματος, σχηματίζοντας ένα χαλαρό δίκτυο. Στα μεσοδιαστήματα αυτού του δικτύου διατάσσονται ακτινωτά από το κέντρο προς την περιφέρεια τα επιθηλιακά ηπατικά κύτταρα (ηπατοκύτταρα), σχηματίζοντας αναστομούμενες δοκίδες πάχους ενός έως δύο κυττάρων, δημιουργώντας έτσι το **ηπατικό λόβιο**. Στις γωνίες κάθε πολυεδρικού ηπατικού λοβίου τα μεσολόβια διαστήματα διευρύνονται και εμπεριέχουν έναν κλαδίσκο της ηπατικής αρτηρίας, έναν της πυλαίας φλέβας, έναν χοληφόρο πόρο και λεμφαγγεία, απαρτίζοντας έτσι ανατομική δομή που καλείται **πυλαία τριάδα (Εικόνα 1.4^A)** [8].

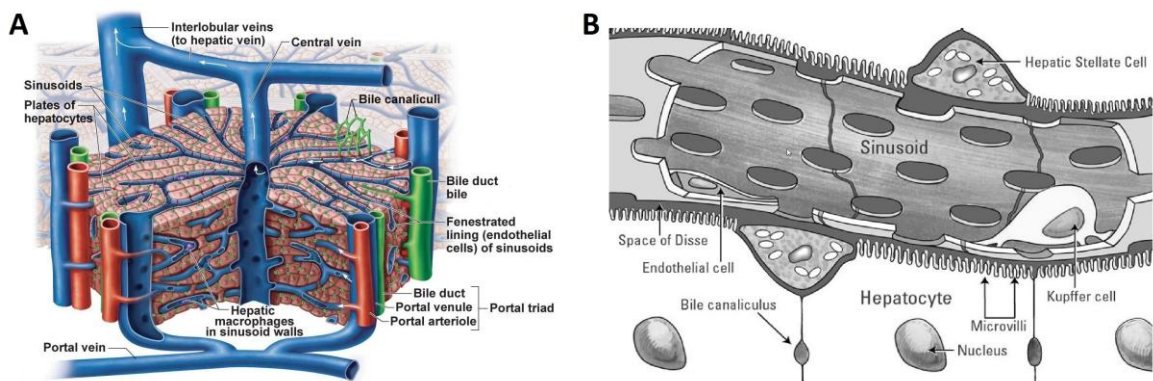
Μεταξύ των ηπατοκυτταρικών δοκίδων σχηματίζονται τριχοειδή αγγεία, τα **ηπατικά κολποειδή**, που αποτελούν τα ηπατικά ισοδύναμα των τριχοειδών αιμοφόρων αγγείων. Ο αυλός των κολποειδών αφορίζεται από ενδοθηλιακά κύτταρα χωρίς βασική μεμβράνη, με πολυάριθμες οπές αναμεσά τους (θυριδωτό ενδοθήλιο) (**Εικόνα 1.4^B)** [9]. Οι θυρίδες των αποπλατυσμένων ενδοθηλιακών κυττάρων είναι τόσο άφθονες, ώστε το μεγαλύτερο μέρος των κυττάρων ομοιάζει με δίχτυ. Η διάταξη αυτή επιτρέπει στο πλάσμα να διέρχεται ελεύθερα διαμέσου των κολποειδών στο χώρο μεταξύ των κολποειδικών ενδοθηλιακών κυττάρων και των ηπατοκυττάρων, επονομαζόμενο και χώρο του Disse, και να έρχεται σε επαφή με τα ηπατοκύτταρα, επιτρέποντας έτσι τη διέλευση ουσιών προς και από αυτά [10].

Ο **χώρος του Disse** σχηματίζεται μεταξύ της κολποειδικής επιφανείας των

ηπατοκυττάρων και του τοιχώματος του κολποειδούς και είναι ο κύριος χώρος στον οποίο επιτελείται η ανταλλαγή ουσιών μεταξύ αίματος και ηπατοκυττάρου. Στην ουσία αποτελεί ένα λεμφικό αγγείο χωρίς βασική μεμβράνη, που επιτρέπει τη μέγιστη έκθεση των ηπατοκυττάρων στην κυκλοφορία. Μέσα στο χώρο του Disse εντοπίζονται τα **ηπατικά αστεροειδή κύτταρα** (ή **κύτταρα Ito**), τα οποία ομοιάζουν με περικύτταρα και έχουν ως κύριες λειτουργίες την αποθήκευση βιταμίνης A και την παραγωγή πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Στο ινωτικό και κίρρωτικό ήπαρ τα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα παίζουν κομβικό ρόλο στην παραγωγή κολλαγόνου και στην αγγειοσύσπαση των ηπατικών κολποειδών.

Στο τοίχωμα των κολποειδών, εκτός από τα αποπλατυσμένα ενδοθηλιακά κύτταρα εδράζονται και τα **αστεροειδή μακροφάγα** (ή **κύτταρα Kupffer**), που ανήκουν στο σύστημα των μονοπύρηνων μακροφάγων και συμμετέχουν στην καταστροφή των γηρασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και στην απομάκρυνση αχρήστων σωματιδίων από το κολποειδικό αίμα.

Τα ηπατικά κολποειδή είναι περιοχές χαμηλής πίεσης, στις οποίες καταλήγει το αίμα από την πυλαία φλέβα και την ηπατική αρτηρία (διαμέσου των αγγειακών κλαδίσκων κάθε πυλαίας τριάδας). Στη συνέχεια το αίμα ρέει μεταξύ των δοκίδων μέσα στα κολποειδή με κατεύθυνση προς το κέντρο του λοβίου, όπου σχηματίζεται το **τελικό ηπατικό φλεβίδιο** (ή **κεντρική φλέβα**). Οι κεντρικές φλέβες όλων των λοβίων συνενούμενες σχηματίζουν τις μεσολοβιδικές φλέβες, από τη συμβολή των οποίων προκύπτουν οι ηπατικές φλέβες. Η συγκέντρωση οξυγόνου, θρεπτικών συστατικών και ορμονών είναι μεγαλύτερη πέριξ της πυλαίας τριάδας και βαθμιαία μειώνεται, καθώς το αίμα ρέει διαμέσου των κολποειδών προς την κεντρική φλέβα.



Εικόνα 1.4 Σχηματική απεικόνιση ηπατικού λοβίου [8] (A) & κολποειδούς (B) [9].

1.2.2. Χοληφόρος οδός

Η εντός του ηπατικού λοβίου εκκρινόμενη χολή ακολουθεί αντίθετη φορά από εκείνη του αίματος, δηλαδή απάγεται από το κέντρο του λοβίου προς την περιφέρειά του. Τα *χοληφόρα τριχοειδή* σχηματίζονται μεταξύ δύο γειτονικών ηπατοκυττάρων και δεν διαθέτουν δικό τους ενδοθήλιο. Στην περιφέρεια του λοβίου τα τριχοειδή συνενώνονται σχηματίζοντας χολαγγεία με ενδοθηλιακό τοίχωμα, από τα οποία προκύπτει ο *μεσολόβιος χοληφόρος πόρος* κάθε πυλαίας τριάδας (**Εικόνα 1.4**). Οι μεσολόβιοι χοληφόροι πόροι συνενώνονται διαρκώς με παρακείμενους, καθώς συγκλίνουν προς τις πύλες του ήπατος, σχηματίζοντας τον *δεξιό και τον αριστερό ηπατικό πόρο*. Στο ύψος αυτό, από τη συνένωσή τους, δημιουργείται ο *κοινός ηπατικός πόρος* (μήκους 4-6 cm) και ξεκινά η *εξωηπατική χοληφόρος οδός*. Με τη συμβολή κοινού ηπατικού και κυστικού πόρου της χοληδόχου κύστης (μήκους 3-4 cm) προκύπτει ο *χοληδόχος πόρος* (μήκους 6-8 cm), ο οποίος διέρχεται πίσω από την πρώτη μοίρα του δωδεκαδακτύλου μέσω του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου, για να καταλήξει στο πίσω μέρος του έσω τοιχώματος της κατιούσας μοίρας του δωδεκαδακτύλου, όπου εκβάλλει –στην πλειονότητα των περιπτώσεων– από κοινού με τον παγκρεατικό πόρο στη *μείζονα δωδεκαδακτυλική θηλή (φύμα του Vater)*.

1.3. Φυσιολογία του ήπατος ^[11]

1.3.1. Γενικά

Το ήπαρ διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιοστασίας του οργανισμού, ρυθμίζοντας το σύνολο του μεταβολισμού. Εκεί γίνεται ο ενδιάμεσος μεταβολισμός σακχάρων, αμινοξέων και λιπιδίων. Στο ήπαρ πραγματοποιείται νεογλυκογένεση και η γλυκόζη υφίσταται οξειδωτική φωσφορυλίωση για την παραγωγή ενέργειας ή για τη σύνθεση αποθηκεύσιμου γλυκογόνου, προκειμένου αυτό να χρησιμοποιηθεί αργότερα σε κατάσταση ένδειας του οργανισμού. Μετά την απορρόφησή τους από το πεπτικό, τα αμινοξέα εισέρχονται με την πυλαία κυκλοφορία στο ήπαρ, για να χρησιμοποιηθούν για τη σύνθεση πολυπεπτιδικών μορίων και πρωτεϊνών, ενώ από τη διάσπασή τους στον κύκλο της ουρίας (Krebs) απομακρύνονται από τον οργανισμό οι μεταβολίτες της αμμωνίας. Στο ήπαρ συντίθενται οι παράγοντες πήξης I, II, V, VII, IX, X, XI, η αντιπηκτική πρωτεΐνη S και η αντιθρομβίνη. Τα λιπίδια

υφίστανται σύνδεση σε λιποπρωτεΐνες μέσω εστεροποίησης και τελική οξείδωση και χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση χοληστερόλης. Εκτός από τη μεταβολική επεξεργασία, το ήπαρ αποθηκεύει βιταμίνες (A, D, B12), σίδηρο, χαλκό κ.λπ.

Το ήπαρ συμβάλλει στη βιομετατροπή φαρμακευτικών μορίων και πιθανώς και άλλων τοξικών ουσιών. Τα ηπατοκύτταρα προσλαμβάνουν τα συγκεκριμένα μόρια μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας και τα μεταβολίζουν. Ορισμένα εξ αυτών καθίστανται ενεργά, ενώ άλλα αποκτούν υδατοδιαλυτές ιδιότητες, προκειμένου να απεκκριθούν από τον οργανισμό. Πρωταρχικό ρόλο στον μεταβολισμό των φαρμάκων διαδραματίζει το κυττόχρωμα P450 (CYPs). Φάρμακα που κατά την πρώτη κυκλοφορία τους στο αίμα δεν είναι ενεργά, προσλαμβάνόμενα από το ήπαρ και διασπώμενα, απελευθερώνουν τον φαρμακευτικά δραστικό μεταβολίτη τους.

Το ήπαρ μπορεί να θεωρηθεί λειτουργικά ως ο μεγαλύτερος μικτός αδένας (ενδοκρινούς και εξωκρινούς έκκρισης). Η χολή αποτελεί το προϊόν της εξωκρινούς μοίρας του ήπατος και παροχετεύεται στο δωδεκαδάκτυλο. Περιέχει νερό, ηλεκτρολύτες, χολικά οξέα, χοληστερόλη, φωσφολιπίδια, λεκιθίνη και γλυκουρονιωμένη χολερυθρίνη από την αποδόμηση της αιμοσφαιρίνης και της μυοσφαιρίνης, καθώς και τα αναγκαία ένζυμα για την πέψη των λιπών και των λιποδιαλυτών βιταμινών.

Όσον αφορά στη συμμετοχή του στην ενδοκρινική λειτουργία, το ήπαρ παρουσιάζει παρακρινή, αυτοκρινή και ενδοκρινή λειτουργία. Είναι υπεύθυνο για τον μεταβολισμό των περισσότερων ορμονικών δρώντων μορίων που εκκρίνει ο οργανισμός, όπως της ινσουλίνης. Σε αυτό παράγονται αυξητικοί παράγοντες (σωματομεδίνες), θρομβοποιητίνη και αγγειοτενσινογόνο, το οποίο μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη υπό την επίδραση της ρενίνης. Εκεί συντίθενται πρωτεΐνες μη-ειδικές (λευκωματίνη) και ειδικές δεσμευτικές – μεταφορικές πολλών ορμονών, όπως των θυρεοειδικών, των στεροειδών και των φυλετικών. Με τον τρόπο αυτό το ήπαρ ρυθμίζει την επίδραση των παραπάνω ορμονών, οι οποίες συγχρόνως καταβολίζονται συνήθως σε αυτό.

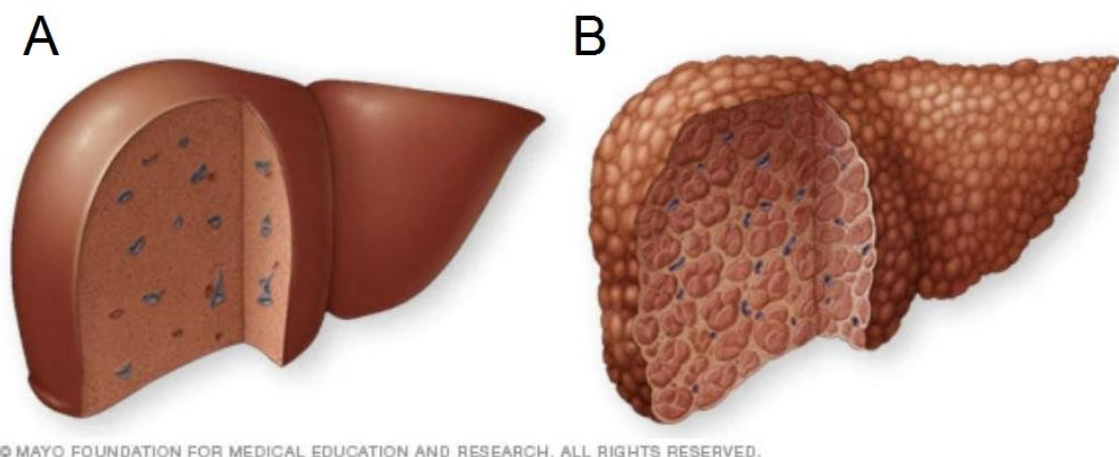
Τέλος, το ήπαρ συμμετέχει στο ανοσοποιητικό σύστημα και στην άμυνα του οργανισμού. Ανοσολογική δράση παρουσιάζουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα των ηπατικών κολποειδών, τα αστεροειδή κύτταρα Ito, τα κύτταρα Kupffer και τα μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα.

2. ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ & ΠΥΛΑΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

2.1. Κίρρωση του ήπατος

2.1.1. Ορισμός & παθοφυσιολογία

«Το ήπαρ, μειωμένο στο ένα τρίτο του συνηθισμένου μεγέθους του, [...] φαίνεται ότι αποτελείται εξ ολοκλήρου από ένα πλήθος μικρών κόκκων, στρογγυλών ή ωσειδών στη μορφή, το μέγεθος των οποίων ποίκιλε από αυτόν ενός σπόρου κεχριού, ως αυτόν ενός σπόρου κάνναβης. Αυτοί οι κόκκοι, που εύκολα ξεχωρίζουν ο ένας από τον άλλο, έδειξαν ότι μεταξύ τους δεν αφήνουν καθόλου χώρο μέσα στον οποίο θα μπορούσε κανείς να διακρίνει υπόλειμμα φυσιολογικού ηπατικού ιστού...» — Laënnec, 1826 (Εικόνα 2.1) [12,13].



Εικόνα 2.1 Φυσιολογικό (A) και κίρρωτικό ήπαρ (B) [13].

Η ηπατική κίρρωση, που με παραστατική ακρίβεια περιγράφεται στην κλασική μονογραφία του Laënnec, χαρακτηρίζεται από την παρουσία σημαντικών δομικών ανωμαλιών στο ηπατικό παρέγχυμα, που οδηγούν σε διαταραχή της φυσιολογικής ανατομικής αρχιτεκτονικής και λειτουργίας του οργάνου, με επακόλουθο σημαντικές διαταραχές και της ενδοηπατικής αιματικής κυκλοφορίας [12]. Η νόσος χαρακτηρίζεται από την εκτεταμένη παρουσία ίνωσης και πολυάριθμων αναγεννητικών οζιδίων, που αντικαθιστούν προοδευτικά το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα. Τα χαρακτηριστικά αυτά γνωρίσματα αποτελούν την τελική έκβαση

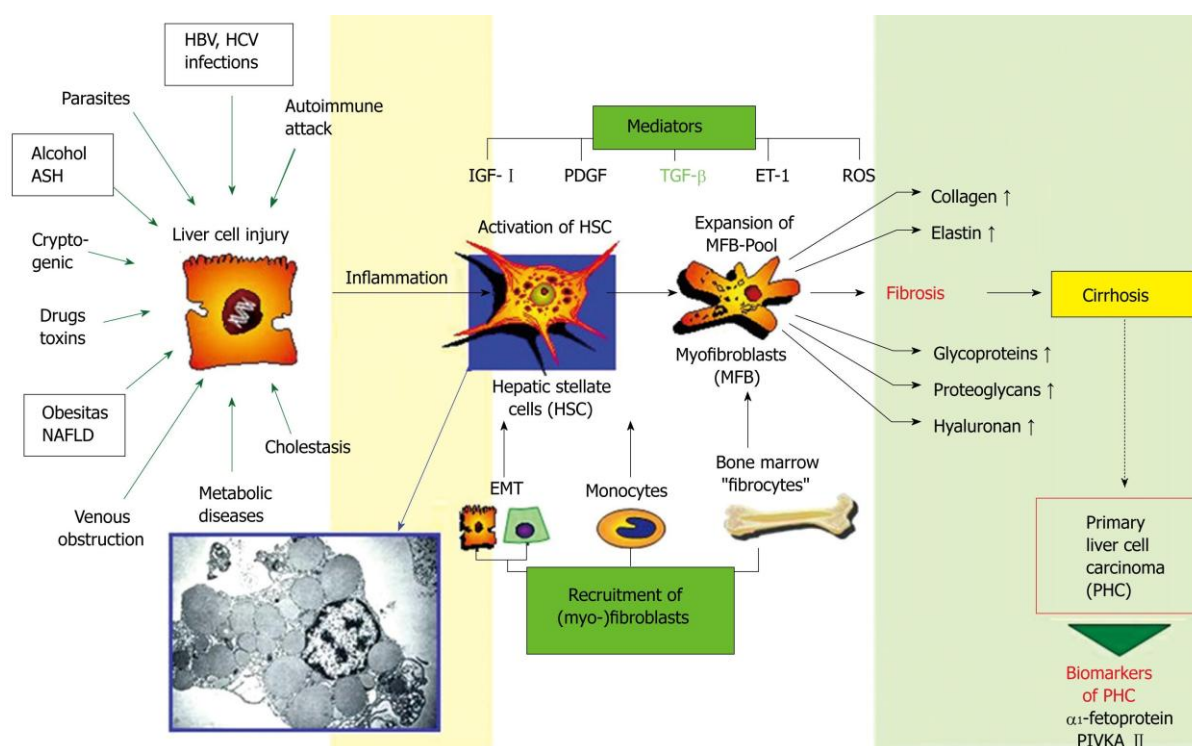
χρόνιου «τραυματισμού» του ήπατος από ποικίλα αίτια, όπως η κατάχρηση οινοπνεύματος (αλκοολισμός), οι χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες Β και C και διάφορα ανοσολογικά, μεταβολικά και χολοστατικά νοσήματα του ήπατος.

Κάθε βλαπτικός παράγων που αποτελεί αίτιο της νόσου προκαλεί αρχικά οξειδωτικό stress στο ηπατικό παρέγχυμα, φλεγμονή ή και απευθείας νέκρωση των ηπατοκυττάρων. Τα ανωτέρω έχουν ως συνέπεια την παραγωγή κυτταροκινών από τα κύτταρα Kupffer και τα αιμοπετάλια (όπως ιντερλευκίνης-1 [interleukin-1, IL-1], ενδοθηλίνης-1 [endothelin-1, ET-1], ινσουλινικού αυξητικού παράγοντος-I [insulin-like growth factor-I, IGF-I], μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντος-β [transforming growth factor-β, TGF-β], αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντος [platelet-derived growth factor, PDGF]), καθώς και ουσιών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των κολποειδών και από τα ηπατοκύτταρα, που ενεργοποιούν τα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα Ito, οδηγώντας στον πολλαπλασιασμό και τη μετατροπή τους σε μυοϊνοβλάστες (**Εικόνα 2.2**) [14]. Αυτές αφενός υπερπαραγωγή και εναποθέτουν κολλαγόνο και αφετέρου εμφανίζουν αυξημένη συσπαστικότητα, προκαλώντας σύσπαση των κολποειδών. Συγχρόνως, ενεργοποιούνται και οι ήδη υπάρχουσες ινοβλάστες και μυοϊνοβλάστες, ασκώντας αντίστοιχες δράσεις.

Η διαδικασία της ίνωσης και μετέπειτα της κίρρωσης ξεκινά από την εναπόθεση του παραγόμενου κολλαγόνου στο χώρο του Disse, που έχει ως συνέπεια την απώλεια των κολποειδικών οπών. Παράλληλα δημιουργούνται ινώδη διαφράγματα, τα οποία αρχικά δημιουργούν ενδολοβιακές πυλαιοκεντρικές γέφυρες και στη συνέχεια εκτείνονται μεταξύ των αναγεννητικών όζων και τους περιβάλλουν. Λόγω της επελθούσας δομικής διαταραχής του ινώδους σκελετού του λοβίου, η αναγέννηση των ηπατικών κυττάρων, που έπεται της ηπατοκυτταρικής νέκρωσης, ακολουθεί πλέον μη-φυσιολογική μικροαρχιτεκτονική, με αποτέλεσμα να λαμβάνει τη μορφή οζιδίων. Τα αναγεννητικά οζίδια, όπως και το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα, εξακολουθούν να αιματώνονται στο μεγαλύτερο ποσοστό από την πυλαία φλέβα.

Σαν συνέπεια των ανωτέρω, επέρχεται προφανώς διαταραχή και της φυσιολογικής αγγειακής αρχιτεκτονικής του ηπατικού λοβίου [15]. Αποτέλεσμα αυτών των μεταβολών είναι ο περιορισμός της ελεύθερης ροής του πλάσματος στον εξωαγγειακό χώρο του Disse, οδηγώντας έτσι σε παρακώλυση της ανταλλαγής μεταβολιτών μεταξύ πλάσματος και ηπατοκυττάρων, σε αύξηση της ενδοκολποειδικής αντίστασης στη ροή

του αίματος και σε αύξηση της ενδοκολλοειδικής υδροστατικής πίεσης [16]. Η κατ' αυτό τον τρόπο προκαλούμενη **πυλαία υπέρταση** χαρακτηρίζεται από επιβράδυνση και μείωση της πυλαίας φλεβικής αιματικής ροής, η οποία αρχίζει πλέον να παρακάμπτει το ήπαρ, μέσω της διάνοιξης πολλαπλών μικρών πυλαιοσυστηματικών αγγειακών αναστομώνσεων [17]. Οι κλινικές εκδηλώσεις της κίρρωσης συσχετίζονται πρωτίστως με την έκπτωση της ηπατοκυτταρικής λειτουργίας, αλλά και με τις επακόλουθες λειτουργικές συνέπειες και επιπλοκές που επιφέρει η πυλαία υπέρταση.



Εικόνα 2.2 Σύνοψη του παθογενετικού μηχανισμού πρόκλησης ηπατικής ίνωσης και ακολούθως κίρρωσης [14]. Στην ένθετη φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο απεικονίζεται ηπατικό αστεροειδές κύτταρο Ito περιέχον λιποσταγονίδια. (Συντομογραφίες: ASH – αλκοολική στεατοηπατίτιδα [alcoholic steatohepatitis], NAFLD – μη-αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος [non-alcoholic fatty liver disease])

2.1.2. Αίτια

Μολονότι η ακριβής αιτία που πυροδοτεί τη διαδικασία ανάπτυξης της κίρρωσης είναι άγνωστη, η πρόκλησή της συνδέεται με διάφορες μορφές χρόνιου ηπατοκυτταρικού «τραυματισμού», μεταξύ των οποίων από υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος, ιογενείς ηπατίτιδες (B, C, B+D), αυτοάνοσες ηπατοπάθειες, χρόνια χολόσταση (πρωτοπαθής χολική κίρρωση, σκληρυντική χολαγγειίτιδα, απόφραξη των

εξωηπατικών χοληφόρων), μεταβολικά νοσήματα (μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα, αιμοχρωμάτωση, νόσος του Wilson, έλλειψη α1-αντιθρυψίνης, κυστική ίνωση, γαλακτοζαιμία, νόσος Gaucher, γλυκογονώσεις), παρασιτώσεις (σχιστοσωμίαση), ηπατοτοξικότητα από φάρμακα και τοξικές ουσίες και από κώλυμα στην ηπατική φλεβική αποχέτευση (θρόμβωση ηπατικών φλεβών, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια) [18]. Στη Βόρεια Αμερική περίπου το 75% των κίρρωτικών ασθενών είναι χρόνιοι αλκοολικοί [15]. Η χρόνια ιογενής ηπατίτιδα και άλλες αναγνωρίσιμες αιτίες ευθύνονται για περίπου 15% των περιπτώσεων, ενώ το υπόλοιπο 10% αφορά σε ιδιοπαθή αίτια (κρυψιγενής κίρρωση). Στην Ασία και την Αφρική η κίρρωση οφείλεται κατά κύριο λόγο στη χρόνια ιογενή ηπατίτιδα.

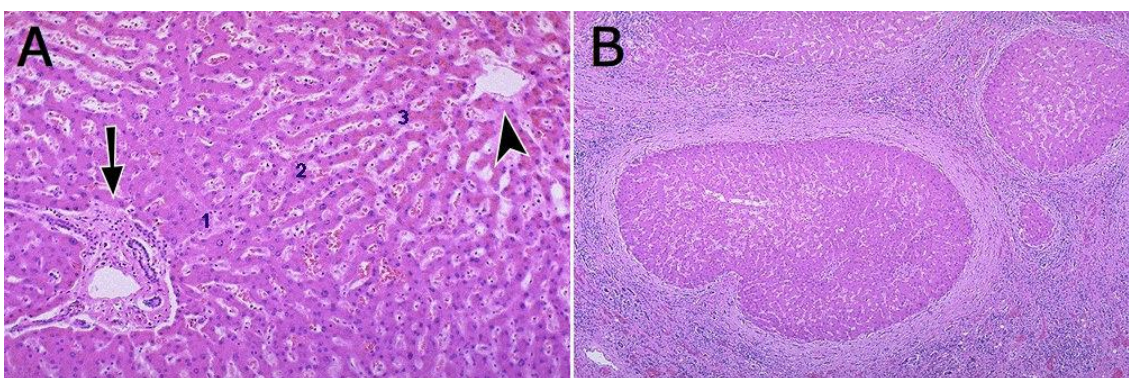
Αν και ευρέως γνωστή, η συσχέτιση μεταξύ λήψης οινοπνεύματος και κίρρωσης είναι ωστόσο ατελώς κατανοητή. Η αλκοολική κίρρωση αναπτύσσεται μετά από υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος κατά τη διάρκεια πολλών ετών. Το ισοδύναμο ενός ποτηριού ούισκι ημερησίως επί 15 έτη αποτελεί προσεγγιστικά ένα κρίσιμο όριο, εντούτοις μόνο ένα ποσοστό των βαρέων χρηστών αλκοόλ αναπτύσσει τελικά κίρρωση [18]. Είναι πιθανό ότι απαιτείται κάποια γενετική προδιάθεση ή και κάποιος άλλος παράγοντας, ώστε τελικά να αναπτυχθεί κίρρωση. Ο υποσιτισμός που συχνά συνοδεύει τον αλκοολισμό ενδέχεται να διαδραματίζει κάποιο ρόλο, χωρίς ωστόσο αυτό να έχει αποδειχθεί.

Η χρόνια ηπατική φλεγμονή από τον ιό της ηπατίτιδας Β (hepatitis B virus, HBV) ή C (hepatitis C virus, HCV) μπορεί να οδηγήσει σε μεθηπατική κίρρωση (βλέπε παρακάτω [2.1.3]). Σε περίπου 10% των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας Β η νόσος μεταπίπτει σε χρονιότητα· από αυτούς τους ασθενείς το 1/3 θα αναπτύξει προοδευτική νόσο, που ενδέχεται να καταλήξει σε κίρρωση εντός 2-5 ετών. Η ηπατίτιδα C έχει μεγαλύτερη τάση μετάπτωσης σε χρονιότητα, οδηγώντας υψηλότερο ποσοστό ασθενών σε κίρρωση. Υπολογίζεται ότι χωρίς την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή, ποσοστό 20-50% των περιστατικών με λοίμωξη από HCV θα αναπτύξει κίρρωση [19].

2.1.3. Μορφολογική ταξινόμηση & ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά

Τα κοινά χαρακτηριστικά ιστοπαθολογικά γνωρίσματα σε όλες τις μορφές κίρρωσης περιλαμβάνουν την τριάδα της παρεγχυματικής νέκρωσης, της ηπατοκυτταρικής

αναγέννησης και της ίνωσης [18]. Ο **αναγεννητικός όζος** της κίρρωσης διαμορφώνεται από τον εντοπισμένο πολλαπλασιασμό των ηπατοκυττάρων και του συνδετικού ιστού (κολλαγόνου) που τα υποστηρίζει, περιβάλλεται δε από ινώδη ιστό κατά ένα μεγάλο μέρος ή και συνολικά (**Εικόνα 2.3**) [20]. Η ηπατοκυτταρική αναγεννητική απάντηση στην ηπατοκυτταρική νέκρωση θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα της τοπικής ανόδου των επιπέδων αναγεννητικών παραγόντων, ως αντιρροπιστική ρύθμιση στη μείωση της λειτουργικής μάζας του ήπατος [21]. Οι αναγεννητικοί όζοι μπορεί να είναι μονολοβιακοί, που σημαίνει ότι περιέχουν ένα πυλαίο διάστημα, ή πολυλοβιακοί, όταν περιέχουν πολλαπλά πυλαία διαστήματα.



Εικόνα 2.3 Ιστολογική εμφάνιση φυσιολογικού ηπατικού λόβιου, όπου διακρίνονται η πυλαία τριάδα [βέλος], η κεντρική φλέβα [κεφαλή θέλους] και οι μεταξύ τους ζώνες [1, 2, 3]) (**A**), σε αντιπαραβολή με τους αναγεννητικούς όζους της κίρρωσης, οι οποίοι περιβάλλονται από διαφραγμάτια πυκνού συνδετικού ιστού (**B**) [20].

Η κίρρωση μπορεί να ταξινομηθεί σύμφωνα με το μορφολογικό της τύπο και τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της γνωρίσματα. Αναλόγως του μεγέθους των αναγεννητικών παρεγχυματικών όζων του κίρρωτικού ήπατος, η νόσος διακρίνεται σε *μικροζώδη*, *μακροζώδη* και *μικτή* [12]. Η **μικροζώδης** κίρρωση χαρακτηρίζεται από την παρουσία αναγεννητικών όζων διαμέτρου έως 3 mm, με σχετικά ομοιόμορφο μέγεθος. Εμφανίζεται χαρακτηριστικά στους χρόνιους αλκοολικούς, αλλά συναντάται επίσης σε ασθενείς με κίρρωση από χολική απόφραξη, αιμοχρωμάτωση, απόφραξη της φλεβικής απορροής και προηγηθείσα χειρουργική παράκαμψη του λεπτού εντέρου [18]. Στη **μακροζώδη** κίρρωση οι αναγεννητικοί όζοι είναι μεγαλύτεροι σε μέγεθος (διάμετρος 3-5 mm) και περισσότερο ανισομεγέθεις. Η συνηθέστερη αιτία της μακροζώδους κίρρωσης είναι η χρόνια ιογενής ηπατίτιδα. Μπορεί επίσης να

αναπτυχθεί στο τελικό στάδιο της νόσου του Wilson και στην ανεπάρκεια της α1-αντιθρυψίνης. Δεν είναι ασύνηθες στο ίδιο ήπαρ να συνυπάρχουν στοιχεία μικροοζώδους και μακροοζώδους κίρρωσης, λόγος για τον οποίο αποδίδεται ο όρος **μικτή** κίρρωση στις περιπτώσεις που εμφανίζουν έκδηλα χαρακτηριστικά και από τις δύο μορφολογικές κατηγορίες.

Διάφορα άλλα παθολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα ποικίλουν μεταξύ των διαφορετικών μορφών της νόσου. Αν και στην κίρρωση εμφανίζεται μια πλειάδα ιστοπαθολογικών τύπων, αυτή μπορεί να διαιρεθεί στις ακόλουθες βασικές κατηγορίες: πυλαία, μετανεκρωτική (ή μεθηπατική), χολική και καρδιακή.

Η **πυλαία κίρρωση** καλείται επίσης αλκοολική, μικροοζώδης ή διατροφική. Το ήπαρ είναι συνήθως μέτρια διογκωμένο, ενώ η ηπατική επιφάνεια καλύπτεται από μικρούς όζους, που κυμαίνονται από 1 έως 5 mm και διαχωρίζονται από ένα λεπτό δίκτυο ινώδους ιστού [18]. Στη μικροσκοπική εξέταση οι πυλαίες ζώνες συνδέονται με λεπτές ζώνες συνδετικού ιστού, που διαχωρίζουν την κανονική λοβιακή δομή σε παρεγχυματικές νησίδες. Στα χαρακτηριστικά ιστολογικά γνωρίσματα της πυλαίας κίρρωσης συμπεριλαμβάνονται η κολαγονοποίηση των διαστημάτων του Disse, τα σωματίδια Mallory και τα γιγαντιαία μιτοχόνδρια [22]. Ο βαθμός κολαγονοποίησης του χώρου του Disse συσχετίζεται πολύ καλά με την κλινική δριμύτητα της νόσου. Αν και η κατανομή της ίνωσης ποικίλει, αυτή γενικά τείνει να επινεμηθεί στις κεντρολοβιακές περιοχές και είναι συχνά περικυτταρική. Μεγάλοι αριθμοί λεμφοκυττάρων και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα μπορούν να εντοπισθούν στις πυλαίες περιοχές και στις περιοχές της ηπατοκυτταρικής νέκρωσης. Η λιπώδης διήθηση συχνά συνυπάρχει στην αλκοολική κίρρωση, χωρίς ωστόσο να απαντάται πάντα.

Η **μετανεκρωτική κίρρωση**, καλούμενη και **μεθηπατική**, είναι η ανομοιογενής μακροοζώδης κίρρωση και χαρακτηρίζεται από ρικνό και ινωμένο ήπαρ. Πλατιές ινώδεις ταινίες συνδετικού ιστού διαιρούν το ηπατικό παρέγχυμα σε μεγάλους αναγεννητικούς όζους, που είναι χαρακτηριστικοί αυτής της μορφής. Οι όζοι ποικίλλουν από μερικά mm έως πάνω από 3 cm σε διάμετρο. Μεγάλα τμήματα του ήπατος μπορεί να αντικατασταθούν ολοκληρωτικά από πυκνό ουλώδη ιστό. Στη μικροσκοπική εξέταση ο συνδετικός ιστός αποτελεί το κυρίαρχο χαρακτηριστικό γνώρισμα, με αδρά ανώμαλα διαφράγματα και μερικές λεπτές ινώδεις δοκίδες. Ανώμαλες αθροίσεις από πυλαία τμήματα εγκλωβίζονται μέσα στον εκτεταμένο

ουλώδη ιστό. Θεωρείται χαρακτηριστικό γνώρισμα όταν τρεις ή περισσότερες πυλαίες τριάδες περιέχονται σε ένα ουλώδες χώρισμα [23]. Ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν την μεθηπατική κίρρωση ως ξεχωριστή υποκατηγορία μεταξύ πυλαίας και μετανεκρωτικής, χαρακτηριζόμενη από λεπτότερα ινώδη διαφράγματα που περιβάλλουν τους όζους και συνδέουν μεμονωμένες πυλαίες περιοχές [18].

Η **χολική κίρρωση** προκαλείται από βαριά χολόσταση και προσομοιάζει με την πυλαία κίρρωση, δεδομένου ότι οι όζοι τείνουν να είναι μικροί και ομοιόμορφοι (μικροοζώδης κίρρωση). Στη μικροσκοπική εξέταση οι ινώδεις ταινίες του ουλώδους ιστού εμφανίζονται αδρές, όπως και στη μετανεκρωτική μορφή. Το χαρακτηριστικό της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης είναι η φλεγμονώδης διήθηση και καταστροφή των μεσολόβιων και των διαφραγματικών χοληφόρων πόρων [24]. Αντιθέτως, η κίρρωση που οφείλεται σε χρόνια απόφραξη του χοληφόρου συστήματος χαρακτηρίζεται από διάταση των μεσολόβιων χοληφόρων πόρων, χωρίς αυτοί να εκφυλίζονται.

Τέλος, η **καρδιακή κίρρωση** είναι μια σπάνια διαταραχή, που αναπτύσσεται σε έδαφος παρατεταμένης δεξιάς συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, που συνήθως οφείλεται σε συμφυτική περικαρδίτιδα ή ανεπάρκεια της τριγλώχινος βαλβίδος. Το βασικό της μοτίβο αποτελείται από πολύ μικρούς όζους (μικροοζώδης). Στην ιστολογική εξέταση χαρακτηρίζεται από διάταση των ηπατικών φλεβών, κολοπειδική συμφόρηση με κεντρική ατροφία και νέκρωση [18]. Ινωτικές προσεκβολές συνδέουν τις κεντρικές περιοχές των παρακείμενων λοβίων, σεβόμενες ωστόσο τις πυλαίες περιοχές, εν αντιθέσει με αυτό που συμβαίνει στην πυλαία κίρρωση. Με την πρόοδο της νόσου μεγαλύτερες ουλές τείνουν να εξαλείψουν αυτό το χαρακτηριστικό σχέδιο.

2.1.4. Κλινική εικόνα [18]

Τα κλινικά γνωρίσματα της κίρρωσης είναι ποικίλα και αρκετά ετερογενή, δεδομένου ότι αφορούν σε πολλαπλά συστήματα. Η νόσος παρουσιάζει εκδηλώσεις τόσο λόγω της επίπτωσής της στο ήπαρ και σε άλλα όργανα (**Εικόνα 2.4**) [25], όσο και εξαιτίας των επιπλοκών της, με βασικότερη την πυλαία υπέρταση, η οποία θα συζητηθεί αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο. Η κλινικώς χρησιμότερη διάκριση της κίρρωσης είναι σε **επαρκώς αντιρροπούμενη** και **μη-αντιρροπούμενη**. Ως μη-αντιρροπούμενη χαρακτηρίζεται η κίρρωση η οποία εμφανίζει μία ή περισσότερες από

τις ακόλουθες κλινικές εκδηλώσεις: (1) ίκτερο (χολερυθρίνη ορού >3 mg/dl)· (2) ασκίτη· (3) αιμορραγία εκ του γαστρεντερικού οφειλόμενη σε πυλαία υπέρταση (κιρσορραγία)· και (4) ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Οι εκδηλώσεις αυτές επέρχονται εξαιτίας της ηπατικής ανεπάρκειας και της πυλαίας υπέρτασης και σηματοδοτούν την επιδείνωση της κίρρωτικής διαδικασίας. Ο ρυθμός μετάπτωσης από αντιρροπούμενη σε μη-αντιρροπούμενη κίρρωση υπολογίζεται σε 5-7% ετησίως.



Εικόνα 2.4 Κλινικά σημεία της κίρρωσης [25].

Το πιο κοινό κλινικό γνώρισμα της νόσου είναι η γενική επιδείνωση της υγείας και η διαταραχή της θρέψης, που κλινικά εκφράζεται ως ανορεξία, αδυναμία, αίσθημα κόπωσης, μείωση της μυϊκής μάζας και απώλεια βάρους. Η τελευταία ενδέχεται να διαλάθει της προσοχής, καθώς μπορεί να συγκαλυφθεί από την ανάπτυξη ασκίτη και περιφερικού οιδήματος. Στην ανωτέρω κλινική εικόνα συνεισφέρουν τόσο η υπολευκωματιναιμία (λόγω μειωμένης ηπατικής πρωτεϊνοσύνθεσης), όσο και η αναιμία που ανευρίσκεται στα 3/4 των ασθενών. Η αναιμία των κίρρωτικών είναι πολυπαραγοντική, καθώς στη δημιουργία της μπορεί να συμμετέχουν η αύξηση του όγκου του πλάσματος, η βράχυνση του χρόνου ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ο υπερσπληνισμός, η μυελοκαταστολή, αλλά και η αιμορραγία από το πεπτικό.

Πυρετός εμφανίζεται συχνά στη μη-αντιρροπούμενη αλκοολική κίρρωση· είναι χαρακτηριστικά χαμηλός, συνεχής και δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με αντιβιοτικά. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή προκειμένου να διαφοροδιαγνωσθεί από πυρετό στα πλαίσια λοίμωξης, περίπτωση στην οποία απαιτείται άμεση θεραπευτική παρέμβαση.

Οι διαταραχές του αιμοστατικού μηχανισμού της πήξης του αίματος είναι πολλαπλές και αποτελούν άλλο ένα σημαντικό χαρακτηριστικό γνώρισμα της κίρρωσης, λόγω του ότι το ήπαρ αποτελεί το αποκλειστικό όργανο σύνθεσης της πλειοψηφίας των παραγόντων της πήξης (πλην του παράγοντα von Willebrand και του παράγοντα VIII, οι οποίοι συντίθενται και σε εξωηπατικές θέσεις), αλλά και των αναστολέων της πήξης και των παραγόντων του ινωδολυτικού μηχανισμού. Στη μη-αντιρροπούμενη κίρρωση η ανεπάρκεια σύνθεσης των παραγόντων πήξης τόσο της ενδογενούς, όσο και της εξωγενούς οδού, εκφράζεται εργαστηριακά ως παράταση του χρόνου προθρομβίνης (prothrombin time, PT) και του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (partial thromboplastin time, PTT), διαταραχές που έχουν δυσμενή προγνωστική αξία, καθώς σηματοδοτούν τον επηρεασμό της πρωτεϊνοσυνθετικής ικανότητας του ήπατος. Παρά την παράταση του PT, οι ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη κίρρωση δεν διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο για ανάπτυξη θρόμβωσης. Τουναντίον, προδιατίθενται για θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, εξαιτίας και της μειωμένης ταχύτητας ροής σε αυτή, στα πλαίσια της πυλαίας υπέρτασης. Θρόμβωση της πυλαίας συμβαίνει στο 1% των ασθενών με επαρκώς αντιρροπούμενη κίρρωση και στο 8-25% των κίρρωτικών που είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση

ήπατος. Το πρόβλημα της δυσλειτουργίας του αιμοστατικού μηχανισμού μπορεί να επιταθεί από την ανάπτυξη θρομβοκυττοπενίας, στα πλαίσια του κίρρωτικού υπερσπληνισμού.

Ο υπερσπληνισμός αποτελεί βασικό κλινικό γνώρισμα των κίρρωτικών ασθενών, με χαρακτηριστικό μηχανισμό πρόκλησής του τη συμφορητική σπληνομεγαλία που αναπτύσσεται λόγω της πυλαίας υπέρτασης. Χαρακτηρίζεται από τη συνύπαρξη σπληνομεγαλίας, πενίας μίας ή περισσότερων εκ των κυτταρικών σειρών του περιφερικού αίματος (αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία), νορμοκυτταρικού ή υπερκυτταρικού μυελού των οστών, ενώ όλες οι παραπάνω διαταραχές διορθώνονται μετά από σπληνεκτομή. Η αναιμία του υπερσπληνισμού είναι ήπια και οφείλεται κυρίως σε αυξημένη καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων στον σπλήνα. Όταν υπάρχει λευκοπενία (60% των ασθενών με υπερσπληνισμό) δεν διαταράσσεται ο τύπος των λευκών αιμοσφαιρίων και δεν υπάρχει σημαντική αύξηση της ευαισθησίας στις λοιμώξεις. Η θρομβοπενία του κίρρωτικού υπερσπληνισμού είναι μέτρια (50.000-140.000/μL).

Η επίπτωση της κίρρωσης στο ενδοκρινικό σύστημα εκδηλώνεται συνήθως με διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, εκφραζόμενη ως παθολογική καμπύλη ανοχής γλυκόζης στο 60-80% των κίρρωτικών, ενώ σακχαρώδης διαβήτης τύπου II εμφανίζεται περίπου στο 10-30%. Σε κίρρωτικούς άνδρες υπάρχει υπογοναδισμός και έκπτωση της σεξουαλικής επιθυμίας (libido), με κύρια ευρήματα τη γυναικομαστία και την ατροφία των όρχεων, διαταραχές που συσχετίζονται με υπεριοιστρογοναιμία και εμφανίζονται σε μη-αντιρροπούμενη κίρρωση αλκοολικής κυρίως αιτιολογίας.

Από το καρδιαγγειακό σύστημα, οι ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη κυρίως κίρρωση εμφανίζουν μειωμένες περιφερικές αντιστάσεις και υπόταση, με αντιδραστική αύξηση της καρδιακής παροχής και μεγάλο εύρος σφυγμού (υπερκινητική κυκλοφορία). Οι διαταραχές οφείλονται σε έντονη συστηματική αγγειοδιαστολή –ιδίως κατά τη σπλαχνική κυκλοφορία–, εξαιτίας της αυξημένης παραγωγής του ισχυρού αγγειοδιασταλτικού μονοξειδίου του αζώτου (NO), με αποτέλεσμα τη μη-ανταπόκριση των αγγείων στα πάσης φύσεως αγγειοσυσταλτικά ερεθίσματα. Επιπλέον, οι κυτταροκίνες που παράγονται από την ενδοτοξιναιμία της κίρρωσης μπορεί να επιδράσουν βλαπτικά απευθείας στη μεμβράνη του μυοκαρδιακού κυττάρου, προκαλώντας κίρρωτική μυοκαρδιοπάθεια. Ο συνδυασμός των ανωτέρω επιδράσεων

μπορεί σε χρόνια βάση να οδηγήσει στην ανάπτυξη κλινικά έκδηλης καρδιακής ανεπάρκειας και να συμμετάσχει στην παθογένεια της ανάπτυξης ηπατονεφρικού συνδρόμου.

Η κλινική εικόνα της κίρρωσης συμπληρώνεται από δερματικές εκδηλώσεις, χαρακτηριστικότερες των οποίων είναι ο χολοστατικός ίκτερος με συνοδό κνησμό, το παλαμιαίο ερύθημα σε θέναρ και οπισθέναρ («ηπατικές παλάμες»), τα αραχνοειδή αγγειώματα (spider naevi), με κεντρικό αρτηρίδιο από το οποίο εκκινούν λεπτά αγγεία, τα οποία εξαφανίζονται όταν πιεσθεί το κεντρικό, και η λευκονυχία [26]. Οι «ηπατικές παλάμες» και τα αραχνοειδή αγγειώματα έχουν συσχετισθεί με την υπεροιστρογοναιμία της κίρρωσης, αναφέρονται δε και ως «στίγματα» της ηπατικής νόσου. Άλλα ευρήματα τα οποία ανευρίσκονται συχνότερα σε κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας είναι η πληκτροδακτυλία, η ίνωση της παλαμιαίας απονεύρωσης (σύσπαση του Dupuytren) και η διόγκωση των παρωτίδων και των δακρυϊκών αδένων. Στις επιπρόσθετες διαταραχές που συνδέονται συνήθως με την κίρρωση περιλαμβάνονται η γαστρίτιδα (πυλαία γαστροπάθεια), το πεπτικό έλκος και η χολολιθίαση. Κατά την κλινική εξέταση μπορεί να διαπιστωθεί ασκίτης, οίδημα και σπληνομεγαλία, ενδεχομένως δε και ηπατομεγαλία, ενώ το ήπαρ, ακόμα κι αν δεν είναι διογκωμένο, είναι σκληρό και με οξύαιχο χείλος.

Οι σοβαρότερες κλινικές εκδηλώσεις της κίρρωσης σχετίζονται με την πυλαία υπέρταση και περιλαμβάνουν την ανάπτυξη ασκίτη, την αιμορραγία από το ανώτερο γαστρεντερικό εξαιτίας ρήξης κισσών του οισοφάγου και του στομάχου, και την ηπατική εγκεφαλοπάθεια [15]. Η αιμορραγία των οισοφαγογαστρικών κισσών μπορεί να προκαλέσει μαζική αιμόπτυση και να απειληθεί ακόμα και η ζωή του ασθενούς. Η αιμορραγία που προκύπτει από άλλες πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις του γαστρεντερικού, όπως οι πρωκτικοί κισσοί, τείνει να είναι λιγότερο απειλητική. Όσον αφορά στον ασκίτη, ενώ στην επαρκώς αντιρροπούμενη κίρρωση η συστηματική αγγειοδιαστολή ανατάσσεται αποτελεσματικά μέσω κινητοποίησης μηχανισμών αγγειοσύσπασης (διέγερση συμπαθητικού συστήματος) και νεφρικής κατακράτησης νατρίου και ύδατος (ενεργοποίηση άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης), με αποτέλεσμα την αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου, σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική ανεπάρκεια και υψηλότερες πιέσεις στην πυλαία κυκλοφορία η αγγειοδιαστολή είναι εντονότερη και διαρκής. Ταυτόχρονα, οι αυξημένες πιέσεις στα

ηπατικά κολποειδή και στα τριχοειδή των σπλάγχνων, σε συνδυασμό με τη σοβαρότερη υπολευκωματιναίμια, προκαλούν διίδρωση υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα, όπου κυρίως αθροίζονται το κατακρατούμενο νερό και νάτριο, οδηγώντας στη δημιουργία ασκίτη. Κατ' αυτό τον τρόπο εγκαθίσταται ένας φαύλος κύκλος διαρκούς ενεργοποίησης του μηχανισμού κατακράτησης νατρίου και ύδατος, δίχως να επιτυγχάνεται αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου. Τέλος, η ηπατική εγκεφαλοπάθεια αναπτύσσεται σε έδαφος σοβαρής ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας με συνυπάρχουσα σημαντική πυλαιοσυστηματική διαφυγή αίματος μέσω εκτεταμένων παράπλευρων αναστομώνσεων. Η ακριβής αιτία της παραμένει άγνωστη, εικάζεται ωστόσο ότι πιθανότατα σχετίζεται με τη διέλευση τοξικών ουσιών διά της συστηματικής κυκλοφορίας στον εγκέφαλο και την απευθείας επίδρασή τους σε αυτόν. Υπό φυσιολογικές συνθήκες αυτές οι ουσίες διέρχονται διά της πυλαίας κυκλοφορίας από το ήπαρ, όπου αδρανοποιούνται.

2.1.5. Διάγνωση, σταδιοποίηση & πρόγνωση ^[27]

Γενικά και ανεξαρτήτως αιτιολογικού παράγοντα, η διάγνωση του σταδίου της κίρρωσης βασίζεται στην κλινική, εργαστηριακή, απεικονιστική και ιστολογική εξέταση. Κλινικά, η κίρρωση εμφανίζεται ως ένα σύνδρομο αποτελούμενο από τις ήδη περιγραφείσες εκδηλώσεις της ηπατικής ανεπάρκειας, τις εξωηπατικές εκδηλώσεις και τις εκδηλώσεις της πυλαίας υπέρτασης. Ενώ η ύπαρξη σπληνομεγαλίας, ασκίτη και κλινικών «στιγμάτων» χρόνιας ηπατικής νόσου αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό στοιχείο, η απουσία αυτών δεν μπορεί ασφαλώς να αποκλείσει την ύπαρξη πρώιμου σταδίου επαρκώς αντιροπούμενης κίρρωσης.

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο είναι δυνατόν να παρουσιαστούν διαταραχές των ηπατικών ενζύμων του ορού, οι οποίες μπορεί να είναι ενδεικτικές του ηπατικού νοσήματος που προκάλεσε την κίρρωση. Συνήθης είναι η ήπια αύξηση της γλουταμυλικής οξαλοξικής τρανσαμινάσης (glutamyl oxaloacetic transaminase, GOT), της γ-γλουταμυλικής τρανσπεπτιδάσης (γ-glutamyl transpeptidase, γ-GT) και της αλκαλικής φωσφατάσης (alkaline phosphatase, ALP). Πάντως, κίρρωση του ήπατος ενδέχεται να υπάρχει ακόμα και σε ασθενείς με φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα. Συχνό, αλλά μη-ειδικό εύρημα, είναι η πολυκλωνική αύξηση των γάμμα κυρίως σφαιρινών. Σημαντικότερες βιοχημικές διαταραχές με μεγάλη προγνωστική αξία είναι εκείνες που

υποδηλώνουν έκπτωση της πρωτεϊνοσυνθετικής ικανότητας του ήπατος, δηλαδή η παράταση των χρόνων προθρομβίνης (PT) και μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT), η υπερχολερυθριναιμία και η υπολευκωματιναιμία. Όσον αφορά στα επίπεδα λευκωματίνης, θα πρέπει να έχει κανείς υπόψη ότι χαμηλά επίπεδα δεν αποτελούν πάντοτε ένδειξη μειωμένης συνθετικής ικανότητας του ήπατος, αλλά ανευρίσκονται και σε καταστάσεις απώλειας λευκωμάτων από το πεπτικό και τα νεφρά ή μπορεί να συσχετίζονται με κακή θρέψη. Η πολυπαραγοντικής αιτιολογίας αναιμία αναφέρθηκε ήδη ότι αποτελεί πολύ συχνό εύρημα της κίρρωσης, ενώ και η θρομβοπενία (<90.000/μL) αποτελεί επίσης στοιχείο υπέρ της κίρρωσης, υποδηλώνουσα υπερσπληνισμό.

Από τις απεικονιστικές μεθόδους, τόσο το υπερηχογράφημα (ultrasound, US), όσο και η υπολογιστική τομογραφία (computed tomography, CT) έχουν υψηλή ευαισθησία (80-90%) στη διάγνωση της κίρρωσης, ιδίως σε προχωρημένα στάδια, μέσω της ανίχνευσης των επιπλοκών της (πυλαίας υπέρτασης, ασκίτη και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος). Απεικονιστικά στοιχεία συνηγορούντα υπέρ κίρρωσης αποτελούν η ύπαρξη υβώδους ηπατικού περιγράμματος, η έντονη ανομοιογένεια του ηπατικού παρεγχύματος με ανάδειξη αναγεννητικών όζων, η υπερτροφία του αριστερού και του κερκοφόρου λοβού, η διάταση της πυλαίας φλέβας, η ύπαρξη σπληνομεγαλίας και ασκίτικης συλλογής. Η ελαστογραφία, υπερηχογραφική μέθοδος εκτίμησης της ίνωσης, όταν δίδει τιμή >15 kPa, θέτει με υψηλή πιθανότητα τη διάγνωση της κίρρωσης. Η αξιολόγηση της ροής στην πυλαία φλέβα –βραδεία ή ανάστροφος– με εξέταση Doppler και η παρουσία παράπλευρης κυκλοφορίας αποτελούν επιπρόσθετα διαγνωστικά υπερηχογραφικά στοιχεία. Το US υπερτερεί λόγω του χαμηλού κόστους και της μη-χρήσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας και σκιαγραφικού, αλλά η ευαισθησία του υπολείπεται εκείνης της CT για τη διάγνωση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Τα παραπάνω κλινικοεργαστηριακά και απεικονιστικά στοιχεία τις περισσότερες φορές αρκούν προκειμένου να στοιχειοθετηθεί η διάγνωση της κίρρωσης και του σταδίου αυτής, ανεξαρτήτως του υποκείμενου αιτιολογικού παράγοντα, ειδικά στην προχωρημένη (μη-αντιρροπούμενη) φάση της νόσου. Η βιοψία του ήπατος για ιστολογική επιβεβαίωση αποτελεί την ακριβέστερη μέθοδο διάγνωσης, δεν είναι ωστόσο απαραίτητη παρά μόνο στις περιπτώσεις εκείνες που υπάρχει διαγνωστική αμφιβολία, ειδικά κατά την πρώιμη επαρκώς αντιρροπούμενη φάση. Παρέχει

σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη διάγνωση της κίρρωσης και τον καθορισμό της έκτασης της ινωτικής διαδικασίας, το βαθμό ενεργότητας αυτής (μέσω εκτίμησης της βαρύτητας της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας), ενώ μπορεί να αναδείξει και στοιχεία δηλωτικά της αιτιολογίας της νόσου.

Η κίρρωση αποτελεί μια δυναμική κατάσταση, της οποίας η εξέλιξη εξαρτάται από τον υποκείμενο αιτιολογικό παράγοντα και την ενδεχόμενη συνύπαρξη περισσοτέρων του ενός παραγόντων, οι οποίοι μπορεί να δρουν συνεργικά (π.χ. υπερκατανάλωση οινοπνεύματος επί χρόνιας λοίμωξης από τους ιούς HBV, HCV κ.λπ.), από τις δυνατότητες αποτελεσματικής θεραπευτικής παρέμβασης, από το βαθμό ενεργότητας της νόσου (όπως αποκαλύπτεται μέσω ηπατικής βιοψίας), αλλά πρωτίστως από τη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου κατά το χρόνο της διάγνωσης. Ασθενείς με επαρκώς αντιρροπούμενη κίρρωση μεταπίπτουν σε μη-αντιρροπούμενη με μέση ετήσια συχνότητα μόλις 5-7%. Αντιθέτως, η πενταετής επιβίωση της μη-αντιρροπούμενης νόσου κυμαίνεται μεταξύ 20-50% μόνο. Επί τη βάση των κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων της κίρρωσης έχουν αναπτυχθεί διάφορα συστήματα αξιολόγησης του βαθμού της ηπατικής λειτουργικής επάρκειας και της βαρύτητας της νόσου, τα οποία σχετίζονται άμεσα με το ρυθμό φυσικής εξέλιξής της, την πρόγνωση και την επιβίωση των ασθενών. Η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη σταδιοποίηση της κλινικής βαρύτητας της κίρρωσης είναι η βαθμονόμηση κατά Child–Pugh (**Πίνακας 2.1**) [28-30].

2.1.6. Γενικές αρχές αντιμετώπισης ^[31]

Όπου είναι εφικτό, θα πρέπει να γίνεται αιτιολογική θεραπεία της υποκείμενης νόσου, με προφανή στόχο την άρση του ηπατοκυτταρικού «τραυματισμού» και την επιβράδυνση της εξέλιξης της κίρρωσης. Ταυτόχρονα επιβάλλεται να αναγνωρίζεται και να αποφεύγεται κάθε επιπρόσθετος επιβαρυντικός παράγοντας της ηπατικής λειτουργίας. Απαγορεύεται η κατανάλωση οινοπνεύματος και πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση ηπατοτοξικών φαρμάκων, φαρμάκων που μεταβολίζονται αποκλειστικά στο ήπαρ, μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) και αναστολέων της αντλίας πρωτονίων. Το κάπνισμα θεωρείται ότι επιδεινώνει την ίνωση και αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και πρέπει να διακόπτεται.

Πίνακας 2.1 Σταδιοποίηση κλινικής βαρύτητας της κίρρωσης κατά Child–Pugh [28-30].
(Συντομογραφίες: PT – χρόνος προθρομβίνης [prothrombin time]· INR – διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο [international normalized ratio])

Βαθμονόμηση βαρύτητας κίρρωσης κατά Child–Pugh				
5 παράμετροι (εργαστηριακές & κλινικές)	Μονάδες	1 βαθμός	2 βαθμοί	3 βαθμοί
Λευκωματίνη	g/dl	>3,5	3,5-2,8	<2,8
Χολερυθρίνη ολική	mg/dl	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Χρόνος PT (ως INR)	–	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Ασκίτης	–	Όχι	Μικρός – μέτριος, αναστρέψιμος με διουρητικά	Μεγάλος, ανθεκτικός στα διουρητικά
Εγκεφαλοπάθεια	–	Όχι	Ήπια – μέτρια (Βαθμού I-II)	Σοβαρή (Βαθμού III-IV)
Αθροιστική βαθμολογία των 5 παραμέτρων	Κλινικό στάδιο		Ετήσιο προσδόκιμο επιβίωσης	
5-6	A		100%	
7-9	B		80%	
10-15	C		45%	

Σε προληπτική βάση θα πρέπει να γίνεται εμβολιασμός για τις ηπατίτιδες A και B, τη γρίπη και τον πνευμονιόκοκκο. Οι χειρουργικές επεμβάσεις που δεν είναι απολύτως απαραίτητες θα πρέπει να αποφεύγονται, γιατί ακόμα και στους ασθενείς σταδίου A η θνητότητα των ενδοκοιλιακών επεμβάσεων μπορεί να φθάσει το 5%. Ιδιαίτερα δυσμενές προγνωστικό εύρημα προεγχειρητικά είναι η παράταση του χρόνου PT (INR).

Κατά τη διάγνωση πρέπει να διενεργείται οισοφαγογαστροσκόπηση με σκοπό τη διαπίστωση υπάρξεως κισών, προκειμένου να χορηγείται προφυλακτικά προπρανολόλη. Ο ενδοσκοπικός έλεγχος επαναλαμβάνεται κάθε 1-3 έτη. Οι κίρρωτικοί οφείλουν να παρακολουθούνται τακτικά κάθε 6 μήνες, κλινικά και εργαστηριακά, με σκοπό τον έγκαιρο εντοπισμό ενδείξεων επιπλοκών και προόδου της νόσου, που μπορεί να σηματοδοτούν άρση της αντιρρόπησης. Ο έλεγχος οφείλει να περιλαμβάνει

υπερηχογράφημα και μέτρηση της α-εμβρυϊκής σφαιρίνης (α-fetoprotein, αFP), με σκοπό την πρόωμη διάγνωση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Στην επαρκώς αντιρροπούμενη κίρρωση, πέραν του περιορισμού της πρόσληψης νατρίου δεν χρειάζεται κάποια άλλο διαιτητικό μέτρο. Καλό είναι να καταναλώνεται μικτή δίαιτα με 1,0-1,5 gr πρωτεΐνης ανά kg βάρους σώματος (ΒΣ) ημερησίως, ενώ ένα υδατανθρακούχο γεύμα το βράδυ μειώνει τη νεογλυκογένεση από καταβολισμό πρωτεϊνών. Γενικά επιδιώκεται να διατηρείται το ιδανικό σωματικό βάρος, αλλά στη μη-αντιρροπούμενη κίρρωση δεν επιτρέπεται δίαιτα αδυνατίσματος.

2.2. Πυλαία υπέρταση ^[32]

2.2.1. Ορισμός & παθοφυσιολογία

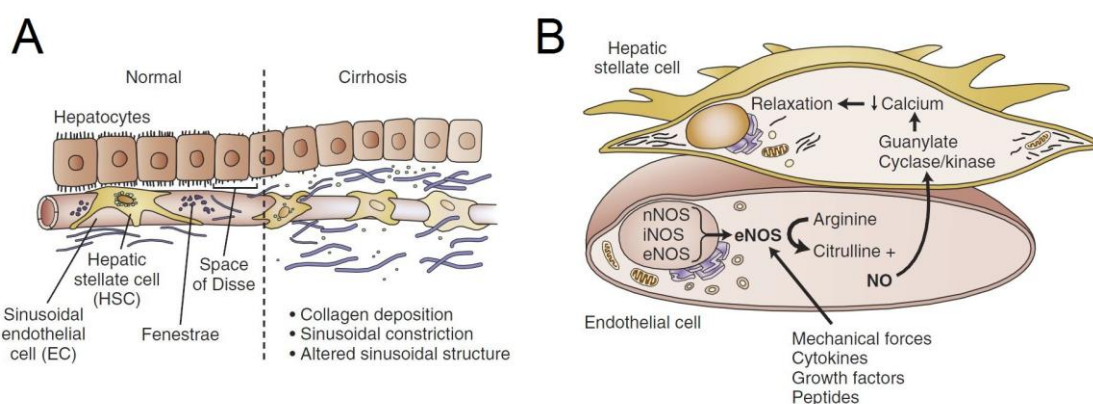
Ως πυλαία υπέρταση ορίζεται η αύξηση της υδροστατικής πίεσης του αίματος που κυκλοφορεί εντός του πυλαίου φλεβικού δικτύου και κυρίως η αύξηση της διαφοράς πίεσεως μεταξύ της πυλαίας και της κάτω κοίλης φλέβας. Το φαινόμενο της αυξημένης πίεσης στην πυλαία φλεβική κυκλοφορία προκαλεί μια σειρά αιμοδυναμικών και μεταβολικών συνεπειών, που μπορούν να οδηγήσουν σε θανατηφόρες επιπλοκές της κίρρωσης του ήπατος.

Σύμφωνα με το νόμο του Ohm η πίεση στην πυλαία κυκλοφορία (όπως και σε κάθε αγγειακό σύστημα) ισούται με το γινόμενο του όγκου του διερχόμενου αίματος επί τις αγγειακές αντιστάσεις στην αιματική ροή. Πυλαία υπέρταση εμφανίζεται όταν, εξαιτίας μιας σειράς αιτίων που θα αναφερθούν παρακάτω, αυξηθούν είτε οι αντιστάσεις σε οποιοδήποτε σημείο του πυλαιοηπατικού φλεβικού δικτύου είτε/και ο εισερχόμενος όγκος αίματος εντός του δικτύου (φυσιολογική πυλαία φλεβική ροή: 1,0-1,2 L/min).

Η ενδοηπατική αγγειακή αντίσταση αυξάνεται μέσω δύο μηχανισμών, μηχανικού και δυναμικού. Η μηχανική παράμετρος αφορά στη διαταραχή της φυσιολογικής κολποειδικής αρχιτεκτονικής λόγω της φλεγμονώδους κίρρωτικής διεργασίας, με εναπόθεση κολλαγόνου στους χώρους του Disse και ανάπτυξη ινώδους ιστού εντός και μεταξύ των αναγεννητικών όζων της κίρρωσης [22]. Το δυναμικό στοιχείο αφορά στην αγγειοσύσπαση των πυλαίων φλεβιδίων, εξαιτίας της σύσπασης τόσο των λείων μυϊκών ινών και των γηγενών λοβιακών μυοϊνοβλαστών, όσο και των υπερπλαστικών

νέων μυοϊνοβλαστών που παράγονται από τη φλεγμονώδη ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων Ito, ως απάντηση στον ηπατοκυτταρικό «τραυματισμό» (**Εικόνα 2.5^A**) [32]. Στην κίρρωση διαταράσσεται η ενδοηπατική ισορροπία αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών μηχανισμών υπέρ των τελευταίων, μέσω αύξησης της νοραδρεναλίνης, της αγγειοτενσίνης II και της ενδοθηλίνης, τη στιγμή που τα ενδοηπατικά επίπεδα του ισχυρότατου αγγειοδιασταλτικού μονοξειδίου του αζώτου (NO) είναι σημαντικά μειωμένα [14,32-35]. Το NO φυσιολογικά παράγεται από τα κύτταρα του ενδοθηλίου των ηπατικών κολποειδών και, διαχεόμενο στις παρακείμενες μυοϊνοβλάστες και στα αστεροειδή κύτταρα Ito, προκαλεί χάλασή τους και κολποειδική αγγειοδιαστολή (**Εικόνα 2.5^B**) [32].

Εκτός από τις ενδοηπατικές αντιστάσεις, στην κίρρωση αυξάνεται και ο εισερχόμενος όγκος αίματος εντός της πυλαίας κυκλοφορίας. Παραδόξως και σε αντιδιαστολή με όσα συμβαίνουν ενδοηπατικώς αναφορικά με τη μείωση του κολποειδικού NO, στη συστηματική –και ιδίως στη σπλαγχνική– κυκλοφορία παρατηρείται αυξημένη παραγωγή ενδογενών αγγειοδιασταλτικών παραγόντων (NO [κυρίως], γλυκαγόνης), οι οποίοι δρουν τοπικά αυξάνοντας την κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) των αγγειακών λείων μυϊκών ινών, προκαλώντας συστηματική και σπλαγχνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή. Η τελευταία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του επιστρέφοντος φλεβικού αίματος προς την πυλαία κυκλοφορία, συνεισφέροντας στη διατήρηση και επίταση της πυλαίας υπέρτασης [35].



Εικόνα 2.5 Μεταβολές που επέρχονται στα ηπατικά κολποειδή κατά τη διαδικασία της κίρρωσης (**A**). Τοπική παραγωγή και αγγειοδιασταλτική δράση του μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO) στα ηπατικά κολποειδή (**B**) [32].

Η σπλαγχνική και η συστηματική αρτηριακή αγγειοδιαστολή προκαλούν πτώση της αρτηριακής πίεσης, με επακόλουθη μείωση του δραστικού ενδοαγγειακού όγκου αίματος. Αυτό διεγείρει τόσο το συμπαθητικό σύστημα, όσο και το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, οδηγώντας αφενός σε υπερέκκριση ενδογενών αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (νοραδρεναλίνης, αγγειοτενσίνης II), αφετέρου δε σε νεφρική κατακράτηση νατρίου και ύδατος, αυξάνοντας έτσι τον όγκο του πλάσματος και την καρδιακή παροχή. Κατ’ αυτό τον τρόπο εγκαθίσταται η *υπερδυναμική κυκλοφορία* της κίρρωσης, ευνοώντας παράλληλα τη δημιουργία ασκίτη [36].

Ανεξαρτήτως του αιτίου της η πυλαία υπέρταση οδηγεί στην ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας, η οποία επιτρέπει τη διοχέτευση του αίματος της πυλαίας προς τη συστηματική κυκλοφορία (πυλαιοσυστηματική διαφυγή), σε μια προσπάθεια αποσυμφόρησης του πυλαίου φλεβικού δικτύου. Αυτή η διαφυγή επιτυγχάνεται κυρίως μέσω διάνοιξης πυλαιοσυστηματικών αναστομών που προϋπάρχουν και δευτερευόντως μέσω μηχανισμού αγγειογένεσης [17]. Και στις δύο διεργασίες βασικό ρόλο παίζει το υπερπαραγόμενο NO. Συνέπειες της ανάπτυξης παράπλευρης κυκλοφορίας είναι η δημιουργία κισμών και η αποστέρηση του ήπατος από σημαντικό μέρος (έως και 80%) του παρεχόμενου φλεβικού αίματος προς την πυλαία φλέβα, με αποτέλεσμα την παράκαμψη του από ουσίες οι οποίες φυσιολογικά μεταβολίζονται σε αυτό.

2.2.2. Αίτια

Δεδομένου ότι η πίεση στην πυλαία κυκλοφορία είναι προϊόν της πυλαίας αιματικής ροής και της ενδοηπατικής παρεγχυματικής αγγειακής αντίστασης, οποιοδήποτε αίτιο προκαλεί αύξηση της ροής ή της αντίστασης θα οδηγήσει στην εγκατάσταση πυλαίας υπέρτασης (**Πίνακας 2.2**) [32]. Παράδειγμα «καθαρής» αύξησης της φλεβικής ροής αποτελεί η τραυματική ή μετεγχειρητική σπληνική αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία (arteriovenous fistula), όπου η σημαντική αύξηση της σπληνικής και κατά συνέπεια της πυλαίας ροής οδηγεί στην ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης. Όλες σχεδόν οι άλλες αιτίες πυλαίας υπέρτασης πρωτίστως σχετίζονται με αυξημένη αγγειακή αντίσταση, αν και τα στοιχεία δείχνουν ότι τα περισσότερα σύνδρομα υψηλής αντίστασης συνοδεύονται δευτερογενώς και από αύξηση της πυλαίας φλεβικής αιματικής ροής. Όπως ήδη περιγράφηκε, οι καταστάσεις αυξημένης

ενδοηπατικής αγγειακής αντίστασης επάγουν την παραγωγή NO στη συστηματική κυκλοφορία, προκαλώντας έτσι σπλαγχνική αγγειοδιαστολή και αύξηση της μεσεντερίου αρτηριακής αιματικής ροής, με επακόλουθη αύξηση της πυλαίας φλεβικής ροής.

Πίνακας 2.2 Αιτιολογική ταξινόμηση της πυλαίας υπέρτασης [32].

Αίτια Πυλαίας Υπέρτασης	
Προηπατικά	
	Σπληνική αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία
	Θρόμβωση πυλαίας ή σπληνικής φλέβας
	Σπληνομεγαλία (εκσεσημασμένη)
Ενδοηπατικά	
Προκολποειδικά	Κίρρωση ήπατος
	Σαρκοείδωση
	Σχιστοσωμίαση
	Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία
	Συγγενής ηπατική ίνωση
	Πρωτοπαθής χολική κίρρωση (πρώιμη)
	Χρόνια ενεργός ηπατίτιδα
	Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
Κολποειδικά	Κίρρωση ήπατος
	Αλκοολική ηπατοπάθεια
Μετακολποειδικά	Κίρρωση ήπατος
	Θρομβωτική φλεβοαποφρακτική νόσος
Μεθηπατικά	
	Θρόμβωση ηπατικών φλεβών (σύνδρομο Budd – Chiari)
	Βαλβίδες κάτω κοίλης φλέβας
	Δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια
	Συμπιεστική περικαρδίτιδα

2.2.3. Κλινική εικόνα

Η κλινική διάγνωση της πυλαίας υπέρτασης είναι συνήθως εύκολη, από τη στιγμή που διαπιστωθεί ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας μέσω των πυλαιοσυστηματικών φλεβικών αναστομώνσεων (**Πίνακας 2.3**). Η σπληνομεγαλία αποτελεί σταθερό εύρημα, συχνά δε υπάρχει και ασκίτης, εφόσον το αίτιο της πυλαίας υπέρτασης προκαλεί ταυτόχρονα και ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια (π.χ. κίρρωση). Σε αυτές τις περιπτώσεις σημαντική είναι η διαγνωστική συμβολή των «στιγμάτων» χρόνιας ηπατοπάθειας [26]. Πρέπει ωστόσο να έχουμε υπόψη ότι σε όλα τα προηπατικά και σε πολλά από τα προκολποειδικά αίτια πυλαίας υπέρτασης η ηπατική λειτουργία διατηρείται σε ικανοποιητικά επίπεδα, με αποτέλεσμα να μην εμφανίζουν ασκίτη (ή, εφόσον σπανίως υπάρχει, είναι μικρός σε ποσότητα).

Πίνακας 2.3 Περιοχές σχηματισμού των σημαντικότερων πυλαιοσυστηματικών φλεβικών αναστομώνσεων.

Θέση	Φλέβες πυλαίας κυκλοφορίας	Φλέβες συστηματικής κυκλοφορίας	Κλινική εκδήλωση
Κατώτερος οισοφάγος Θόλος & έλασσον τόξο στομάχου	Αριστερή γαστρική φλέβα	Άζυγος φλέβα	Οισοφαγογαστρικοί κερσοί (υποβλεννογόνιοι)
Πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα	Παρομφάλιες φλέβες (στον στρογγύλο σύνδεσμο του ήπατος)	Επιγαστρικές φλέβες Φλέβες κοιλιακού τοιχώματος	Διάταση φλεβών επιγαστρίου Περιομφαλικό επίφλεβο δίκην «Κεφαλής Μέδουσας»
Οπισθοπεριτόναιο	Σπληνική φλέβα Φλέβες του Sappey (γύρω από το ήπαρ και το διάφραγμα)	Αριστερή νεφρική φλ. Φλέβα του Retzius	Συνήθως καμία
Ορθοπρωκτική χώρα	Άνω αιμορροϊδικό φλεβικό πλέγμα	Μέσο & κάτω αιμορροϊδικό φλεβικό πλέγμα	Ενδέχεται να εκληφθούν ως αιμορροΐδες

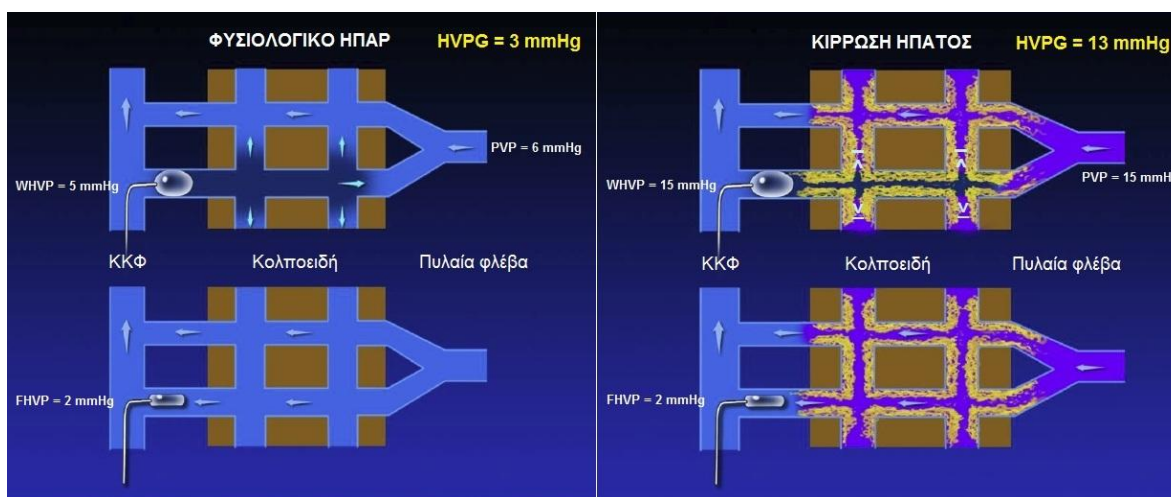
2.2.4. Εργαστηριακός έλεγχος

Η πίεση στο πυλαίο φλεβικό δίκτυο μπορεί να μετρηθεί με διάφορες μεθόδους. Το ήπαρ, ο σπλήνας, αλλά και καθαυτό το στέλεχος της πυλαίας φλέβας μπορούν να παρακεντηθούν διαδερμικώς με λεπτή βελόνα (19-22 gauge), προκειμένου να μετρηθεί απευθείας η πυλαία φλεβική πίεση. Θεωρώντας την πίεση στον δεξιό καρδιακό κόλπο ως πίεση αναφοράς ίση με μηδέν, η φυσιολογική πυλαία φλεβική πίεση (σε απόλυτη τιμή) κυμαίνεται μεταξύ 5-10 mmHg. Η άμεση μέτρηση της πυλαίας πίεσης χρησιμοποιείται κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς, επειδή αποτελεί μια όχι άμοιρη κινδύνων επεμβατική αιματηρή μέθοδο, γεγονός που αποτρέπει την ευρεία χρήση της στην καθημερινή κλινική πράξη.

Ο ακριβέστερος τρόπος διαπίστωσης της ύπαρξης πυλαίας υπέρτασης, αλλά και της βαρύτητάς της, είναι η μέτρηση της *διαφοράς πίεσης* μεταξύ πυλαίας και κάτω κοίλης φλέβας (ΚΚΦ), επονομαζόμενη και **ηπατική φλεβική κλίση πίεσης** (hepatic venous pressure gradient, HVPG) [37]. Η μέτρηση της HVPG γίνεται διά καθετηριασμού της ΚΚΦ, με προώθηση του ειδικού καθετήρα μέχρι το επίπεδο των ηπατικών φλεβών, όπου λαμβάνονται δύο μετρήσεις: η **ελευθέρα πίεση** σε μια ηπατική φλέβα (ή στην ΚΚΦ, καθώς είναι ίσες)· στη συνέχεια, διά της εκπτώξεως ειδικού αεροθαλάμου ο καθετήρας ενσφηνώνεται στην ηπατική φλέβα και η καταγραφική του ακίδα είναι πλέον απομονωμένη από το σύστημα ηπατικής & ΚΚΦ, καταγράφοντας έτσι την **πίεση ενσφήνωσης** της ηπατικής φλέβας, η οποία ισούται με την πίεση στα ηπατικά κολποειδή και θεωρείται αντιπροσωπευτική της πίεσης στην πυλαία φλέβα. Ως ηπατική φλεβική κλίση πίεσης (HVPG) ορίζεται η διαφορά που προκύπτει όταν από τη φλεβική πίεση ενσφήνωσης αφαιρεθεί η ελευθέρα φλεβική πίεση, φυσιολογικά δε κυμαίνεται μεταξύ 3-5 mmHg (**Εικόνα 2.6**) [38]. Πυλαία υπέρταση είναι η άνοδος της HVPG σε επίπεδα >5 mmHg, ενώ κάνουμε λόγο για *κλινικά σημαντική* πυλαία υπέρταση –που προδιαθέτει για ανάπτυξη κίρσων και λοιπών επιπλοκών– όταν HVPG >10 mmHg [32].

Η HVPG θεωρείται αντιπροσωπευτική της διαφοράς πιέσεων μεταξύ πυλαίας και ΚΚΦ στην πλειονότητα των περιπτώσεων, πλην δύο: όταν η θέση ανάπτυξης της αγγειακής αντίστασης εντοπίζεται κεντρικότερα του ενδοηπατικού πυλαίου φλεβιδίου της πυλαίας τριάδας, δηλαδή προκολποειδικά και προηπατικά, και στην πυλαία υπέρταση μεθηπατικής αιτιολογίας. Στην πρώτη περίπτωση, όπως π.χ. συμβαίνει στη

Θρόμβωση του στελέχους της πυλαίας, παρά την ανάπτυξη σημαντικής πυλαίας υπέρτασης η πίεση ενσφήνωσης που μετρά ο καθετήρας στις ηπατικές φλέβες είναι φυσιολογική. Στην περίπτωση μεθηπατικής πυλαίας υπέρτασης (λόγω δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, συμπιεστικής περικαρδίτιδας κ.λπ.) αυξάνεται τόσο η πίεση ενσφήνωσης των ηπατικών φλεβών, όσο και η ελευθέρα φλεβική πίεση στην ΚΚΦ και τις ηπατικές φλέβες, με αποτέλεσμα η διαφορική πίεση HVPG να διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα. Στην περίπτωση μεθηπατικής πυλαίας υπέρτασης λόγω θρόμβωσης των ηπατικών φλεβών (σύνδρομο Budd – Chiari) είναι προφανώς ανέφικτος ο καθετηριασμός των ηπατικών φλεβών για μέτρηση της HVPG.



Εικόνα 2.6 Μέτρηση της ηπατικής φλεβικής κλίσης πίεσης σε φυσιολογικό ήπαρ και σε πυλαία υπέρταση λόγω κίρρωσης (προσαρμογή από [38]).

(Συντομογραφίες: HVPG – ηπατική φλεβική κλίση πίεσης [hepatic vein pressure gradient], WHVP – ηπατική φλεβική πίεση ενσφήνωσης [wedged hepatic venous pressure], FHVP – ηπατική φλεβική ελευθέρα πίεση [free hepatic venous pressure], PVP – πίεση πυλαίας φλέβας [portal vein pressure], ΚΚΦ – κάτω κοίλη φλέβα)

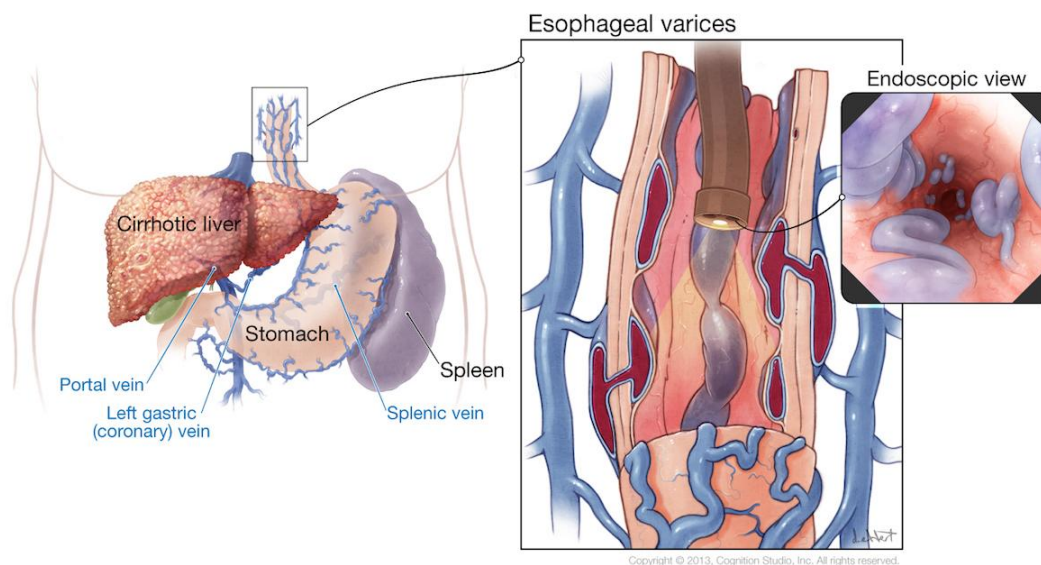
Υπερηχογραφικώς είναι δυνατό να εκτιμηθεί το εύρος της πυλαίας φλέβας (φυσιολογικά <13 mm), η ύπαρξη θρόμβου εντός αυτής και η ύπαρξη παράπλευρης κυκλοφορίας, ενώ με τη μέθοδο Doppler εκτιμώνται οι συνθήκες ροής στην πυλαία κυκλοφορία. Όσον αφορά στην ηπατική υπερηχογραφική ελαστογραφία τάσης (strain elastography) και την ελαστογραφία εγκαρσίου κύματος σε πραγματικό χρόνο (real-time shear wave elastography), έχει βρεθεί ότι για τιμές ηπατικής σκληρότητας $\geq 13,6$ kPa και $\geq 15,4$ kPa αντίστοιχα (δύο μετρήσεις νηστείας σε διαφορετικές ημέρες)

ανιχνεύουν την ύπαρξη κλινικά σημαντικής πυλαίας υπέρτασης με ευαισθησία $\geq 90\%$, αποτελώντας έτσι μια σημαντική, μη-επεμβατική διαγνωστική επιλογή. Η υπολογιστική τομογραφία (CT) με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού υπερέχει των υπερήχων (US) στην ανάδειξη της παράπλευρης κυκλοφορίας [32].

Η σημαντικότερη, από κλινικής απόψεως, εκδήλωση της πυλαίας υπέρτασης είναι η ανάπτυξη οισοφαγογαστρικών κισμών, η διάγνωση των οποίων τίθεται ενδοσκοπικώς. Στην οισοφαγογαστροσκόπηση εκτιμάται το μέγεθος των κισμών, καθώς και η ύπαρξη ερυθρών στιγμάτων επί αυτών, εύρημα που υποδηλώνει υψηλή πιθανότητα ρήξης και αιμορραγίας. Η πρώτη ενδοσκόπηση γίνεται μόλις διαγνωσθεί η κίρρωση και ο έλεγχος πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά τρία έτη σε ασθενείς χωρίς κισμούς και ανά δύο έτη σε ασθενείς με μικρούς κισμούς. Ασθενείς με κισμούς μεσαίου & μεγάλου μεγέθους δεν χρήζουν τακτικής ενδοσκόπησης και πρέπει να τους χορηγείται προφυλακτική αγωγή με β -αποκλειστές. Με την ενδοσκόπηση διαπιστούται επίσης η ύπαρξη πυλαίας γαστροπάθειας, που οφείλεται σε συμφόρηση των αγγείων του γαστρικού βλεννογόνου. Αυτή μπορεί να προκαλέσει χρόνια μικροσκοπική απώλεια αίματος αλλά και οξεία αιμορραγία. Η αγγειεκτασία του γαστρικού άντρου είναι άλλη μια μορφή γαστροπάθειας ασθενών με πυλαία υπέρταση και σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, ενέχουσα υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας [32].

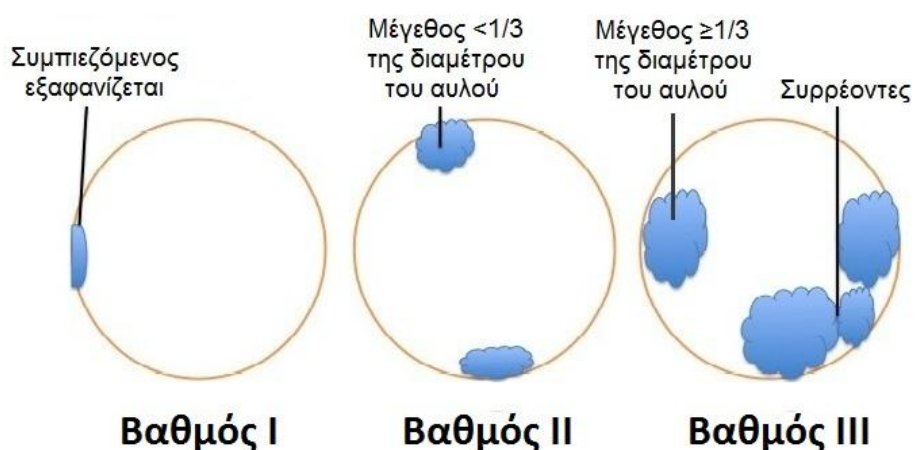
2.2.5. Οισοφαγογαστρικοί κισμοί & κισσορραγία

Οι κισμοί του οισοφάγου είναι πυλαιοσυστηματικές αγγειακές επικοινωνίες, που σχηματίζονται λόγω της πυλαίας υπέρτασης σε έδαφος προϋπαρχουσών φλεβικών αναστομώνσεων. Τα κατώτερα 2-5 cm του οισοφάγου είναι η πιο συχνή θέση σχηματισμού κισμών, επειδή εκεί το υποβλεννογόνιο φλεβικό πλέγμα βρίσκεται πιο επιφανειακά, ενώ και ο συνδετικός ιστός στην περιοχή είναι πιο αραιός (**Εικόνα 2.7**) [39]. Οι κισμοί αναπτύσσονται επί κλινικά σημαντικής πυλαίας υπερτάσεως, όταν η ηπατική φλεβική κλίση πίεσης (HVPG) είναι ≥ 12 mmHg [40,41]. Παροχετεύουν κυρίως στην άζυγο φλέβα και αποτελούν την κλινικά σημαντικότερη εκδήλωση της πυλαίας υπέρτασης, καθώς αντιπροσωπεύουν το συχνότερο σημείο ρήξης και αιμορραγίας. Αναλόγως του μεγέθους τους ταξινομούνται σε μικρούς (βαθμού I), μεσαίους (βαθμού II) και μεγάλους (βαθμού III) (**Εικόνα 2.8**) [42].



Εικόνα 2.7 Κιρσοί του οισοφάγου [39].

Οι κιρσοί του στομάχου αναπτύσσονται συνήθως μαζί με κιρσούς του οισοφάγου και σπανίως μεμονωμένα. Εντοπίζονται κυρίως στο θόλο ή στο έλασσον τόξο του στομάχου. Μεμονωμένοι κιρσοί του θόλου θέτουν υπόνοια απόφραξης της σπληνικής φλέβας, εύρημα το οποίο έχει κλινική σημασία, καθώς αποτελεί τη μόνη αιτία πυλαίας υπέρτασης της οποίας οι κλινικές εκδηλώσεις δύναται να αντιμετωπιστούν με τη σπληνεκτομή.



Εικόνα 2.8 Βαθμονόμηση των κιρσών του οισοφάγου βάσει του μεγέθους (προσαρμογή από [42]).

Η επίπτωση των κιρσών είναι υψηλή· όταν διαγνωσθεί κίρρωση, υπάρχουν ήδη σχηματισμένοι κιρσοί σε ποσοστό 40% των ασθενών με αντιρροπούμενη και 60% με

μη-αντιρροπούμενη νόσο. Αφότου τεθεί η διάγνωση, τόσο το ετήσιο ποσοστό νεοεμφανιζόμενων κισρών, όσο και το ποσοστό αύξησης του μεγέθους αυτών από μικρό σε μεσαίο και μεγάλο, ανέρχονται σε 7-8%. Η ανάπτυξη κισρών σχετίζεται με την αιτία της πυλαίας υπέρτασης, καθώς και με την ύπαρξη, διάρκεια και σοβαρότητα της ηπατικής δυσπραγίας, κυμαινόμενη από 40% στο στάδιο Child–Pugh A έως 85% στο στάδιο C. Η επιδεινούμενη ηπατική ανεπάρκεια φαίνεται πως είναι ο παράγοντας με τη μεγαλύτερη συσχέτιση με την ανάπτυξη κισρών μεγάλου μεγέθους. Αντιστρόφως, βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας και αποχή από την κατανάλωση οινοπνεύματος μπορεί να οδηγήσει σε μείωση, έως και σε πλήρη υποστροφή τους [40,41,43,44].

Η ρήξη των κισρών με επακόλουθη αιμορραγία (κισσορραγία) αποτελεί μια σοβαρή και απειλητική για τη ζωή επιπλοκή της πυλαίας υπέρτασης, η οποία παρατηρείται στην κίρρωση του ήπατος και αντιπροσωπεύει το 80-90% του συνόλου των αιμορραγικών επεισοδίων αυτών των ασθενών από το ανώτερο γαστρεντερικό. Η αιμορραγία από ρήξη οισοφαγικών και γαστρικών κισρών εκδηλώνεται κυρίως ως αιματέμεση και μέλαινα και σπανίως μόνο ως μέλαινα. Παρά την υψηλή επίπτωση της εμφάνισης κισρών στους κίρρωτικούς, κισσορραγία επέρχεται ετησίως μόνο στο 5-15% των ασθενών με κισσούς (5% στους μικρούς και 15% στους μεσαίους & μεγάλους), ενώ μετά τη διάγνωση των κισμών οισοφάγου η συνολική επίπτωση της κισσορραγίας στη διαιτία ανέρχεται σε 25%. Φυσικοί παράγοντες όπως η ενδοαυλική πίεση των κισμών, σε συνδυασμό με τις ελαστικές ιδιότητες των αγγείων, παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρήξη. Μελέτες έχουν δείξει ότι κισσορραγία δεν επέρχεται όταν η ηπατική φλεβική κλίση πίεσης (HVPG) είναι μικρότερη από 10-12 mmHg. Για το λόγο αυτό η μείωση της HVPG σε επίπεδα <12 mmHg (ή κατά ποσοστό >20% της προ θεραπείας τιμής) αποτελεί βασικό θεραπευτικό στόχο στην πυλαία υπέρταση [40,41,43,44].

Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση κισσορραγίας είναι το μέγεθος των κισμών, η παρουσία ερυθρών κηλίδων στην επιφάνειά τους και το στάδιο της κίρρωσης κατά Child–Pugh. Οι δύο πρώτοι παράγοντες σχετίζονται με την αύξηση της τάσης του αγγειακού τοιχώματος των κισμών. Στους μικρούς κισσούς (<5 mm) ο κίνδυνος κισσορραγίας στη διαιτία είναι περίπου 7% και αυξάνει σε 30% στους μεγάλους κισσούς. Παράγοντες που επιδρούν επιβαρυντικά επί του τοιχώματος των αγγείων (π.χ. λήψη ασπιρίνης και άλλων ΜΣΑΦ) μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο κισσορραγίας.

Μολονότι στο 40-50% των περιπτώσεων η κίρσορραγία σταματά αυτόματα (πιθανώς εκ της επερχόμενης υποογκαιμίας με επακόλουθη σπλαγχνική αγγειοσύσπαση και μείωση της ροής αίματος στην πυλαία φλέβα), εντούτοις σχετίζεται με το μεγαλύτερο ποσοστό θνητότητας από κάθε άλλη αιμορραγία του γαστρεντερικού. Η ενεργός απώλεια αίματος κατά την επείγουσα ενδοσκόπηση εισαγωγής, η υψηλή πυλαία υπέρταση (HVPG >20 mmHg), η βαρύτητα της ηπατικής ανεπάρκειας, η συνύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας και βακτηριακής λοίμωξης αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες αποτυχίας ελέγχου της κίρσορραγίας. Η θνητότητα του πρώτου αιμορραγικού επεισοδίου είναι 5-30% στην οξεία φάση (0% σε στάδιο Child–Pugh A και 30% σε στάδιο C) και 10-20% εντός των προσεχών έξι εβδομάδων.

Η οξεία απώλεια αίματος λόγω κίρσορραγίας προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια και επιδείνωση της προϋπάρχουσας υπερδυναμικής κυκλοφορίας, που σε ακραίες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμικές επιπλοκές από διάφορα όργανα, μεταξύ των οποίων και το ήπαρ. *Ισχαιμική ηπατίτιδα* παρατηρείται συχνά σε κίρρωτικούς ασθενείς με κίρσορραγία, όπως και δημιουργία *εμφράκτων στα αναγεννητικά οζίδια*, αποδίδεται δε στην αιφνίδια πτώση της πυλαίας φλεβικής και της ηπατικής αρτηριακής ροής αίματος [45-47]. Ασθενείς που παρουσιάζουν αύξηση της ολικής χολερυθρίνης ή/και των τρανσαμινασών εντός 24/ώρου από την έναρξη της αιμορραγίας θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ακόμα και αν η αιμορραγία έχει ελεγχθεί [45]. Ως παράγοντες κινδύνου ισχαιμικής ηπατίτιδας σε κίρρωτικούς ασθενείς με κίρσορραγία έχουν αναφερθεί η νεαρή ηλικία και η μειωμένη ηπατική εφεδρεία (Child–Pugh B ή C), ενώ η θνητότητά της είναι υψηλή [45,47].

Αν οι ασθενείς που επιβιώσουν της οξείας αιμορραγικής φάσης αφεθούν χωρίς θεραπεία, η πιθανότητα υποτροπής ανέρχεται σε 60-70%, λόγος για τον οποίο όλοι οι ασθενείς με επεισόδιο κίρσορραγίας πρέπει να λαμβάνουν φαρμακευτική προφύλαξη. Συνήθως η επανααιμορραγία επέρχεται πρώιμα, εντός των πρώτων έξι εβδομάδων (30-40%), με τις περισσότερες εξ αυτών να συμβαίνουν εντός της πρώτης εβδομάδας (40%). Η μέση επίπτωση υποτροπής μέσα στη διατία είναι 63% και η θνητότητα 33%. Η επιβίωση το πρώτο έτος μετά το πρώτο αιμορραγικό επεισόδιο κυμαίνεται μεταξύ 32 και 80% και εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τη βαρύτητα της ηπατικής ανεπάρκειας [40,41,43,48].

2.2.6. Αντιμετώπιση οισοφαγογαστρικών κισρών

Ο ενδοσκοπικός έλεγχος για τη διαπίστωση της παρουσίας και του μεγέθους οισοφαγογαστρικών κισρών είναι επιβεβλημένος σε όλους τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με κίρρωση και πυλαία υπέρταση. Ο έλεγχος πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε τρία έτη σε ασθενείς χωρίς κισσούς και κάθε δύο έτη σε ασθενείς με μικρούς κισσούς (βαθμού I). Δεδομένης της υψηλής θνητότητας ήδη από το πρώτο επεισόδιο κισσορραγίας, είναι ιδιαίτερα σημαντική η **πρωτογενής πρόληψη** αυτού, που επιτυγχάνεται κατά βάση φαρμακευτικώς, αλλά επίσης και με ενδοσκοπική παρέμβαση επί συγκεκριμένων ενδείξεων.

Στόχος της φαρμακευτικής θεραπείας είναι η μείωση της ηπατικής φλεβικής κλίσης πίεσης (HVPG) κατά ποσοστό >20% της προ θεραπείας τιμής ή σε επίπεδα κάτω των 12 mmHg, οπότε υπάρχει πλήρης προφύλαξη από την πιθανότητα αιμορραγίας. Αν και η πίεση στην πυλαία φλέβα μειώνεται φαρμακευτικά στο 60-70% των ασθενών, ποσοστό μείωσης >20% επιτυγχάνεται στο 10-30% των περιπτώσεων [49-51]. Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές μειώνουν τη σπλαχνική αιματική ροή, την πίεση στην πυλαία φλέβα και κατά συνέπεια τη ροή του αίματος εντός του παράπλευρου αναστομωτικού φλεβικού δικτύου. Προτιμώνται οι μη-καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές προπρανολόλη και ναδολόλη, λόγω της διπλής τους δράσης: αφενός αναστολή των β₂ υποδοχέων, οδηγώντας σε σπλαχνική και περιφερική αγγειοσύσπαση και αφετέρου αναστολή των β₁ υποδοχέων, οδηγώντας σε σπλαχνική αγγειοσύσπαση (μέσω αντανακλαστικής ενεργοποίησης των α-υποδοχέων) και σε μείωση του καρδιακού όγκου παλμού.

Το μέγεθος των κισρών καθορίζει πότε ένας ασθενής θα πάρει προφυλακτική θεραπεία, καθώς το όφελός της έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με κισσούς μεγάλου ή μεσαίου μεγέθους, μειώνοντας σημαντικά τον κίνδυνο πρώτου επεισοδίου κισσορραγίας στη διετία από 25% χωρίς θεραπεία σε 15%, με οριακή μείωση και της θνητότητας (από 27 σε 23%) [52]. Σε ασθενείς με μικρού μεγέθους κισσούς η χορήγηση β-αποκλειστών συνιστάται εφόσον εμφανίζουν κριτήρια υψηλού κινδύνου (ερυθρά στίγματα, σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια [Child-Pugh C]). Αν και β-αποκλειστές μπορούν να χορηγηθούν και σε κισσούς βαθμού I χωρίς κριτήρια υψηλού κινδύνου, δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια σαφής ευεργετική επίδραση.

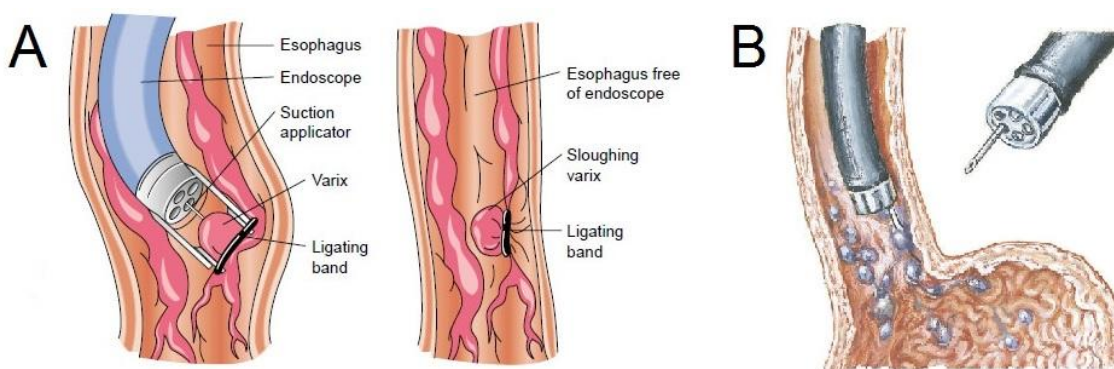
Επειδή η άμεση μέτρηση της επίτευξης του θεραπευτικού στόχου (ΔHVPG >20% ή

HVPG <12 mmHg) αποτελεί επεμβατική πράξη, συνήθως επιδιώκεται ο ισοδύναμος κλινικός στόχος, που είναι η ελάττωση των καρδιακών σφύξεων ηρεμίας σε επίπεδα $\leq 55/\text{min}$ ή σε επίπεδα συχνότητας $\leq 75\%$ της προ θεραπείας τιμής. Η προπρανολόλη χορηγείται σε αρχική ημερήσια δοσολογία 20 mg κατανεμημένα σε δύο δόσεις και αυξάνεται βαθμιαία έως 160 mg, ανάλογα με τις σφύξεις του ασθενούς, μέχρι επιτεύξεως του κλινικού στόχου. Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί εφ' όρου ζωής, καθώς με τη διακοπή της ο κίνδυνος κίρσορραγίας επανέρχεται στα προ θεραπείας επίπεδα. Οι συχνότερες παρενέργειες των β-αποκλειστών είναι συμπτωματική βραδυκαρδία, αίσθημα κόπωσης, δύσπνοια, διαταραχές ύπνου και στυτικής λειτουργίας. Αντενδείξεις για τη χορήγησή τους είναι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), ο ισουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) με τάση για υπογλυκαιμία, ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός, η μη-ελεγχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια, η σημαντική περιφερική αρτηριοπάθεια και η ψύχωση.

Πέραν των β-αποκλειστών, και άλλες αγγειοδιασταλτικές ουσίες έχουν μελετηθεί για προφύλαξη από κίρσορραγία στην πυλαία υπέρταση. Ο μονονιτρικός ισοσορβίτης έχει τύχει της μεγαλύτερης προσοχής, κυρίως λόγω του μακρού χρόνου ημιζωής (≈ 5 ώρες). Ο μηχανισμός δράσης των νιτρωδών δεν είναι ξεκάθαρος. Πιστεύεται ότι μειώνουν τις ενδοηπατικές αγγειακές αντιστάσεις καθώς και την πίεση της πυλαίας φλέβας μέσω σπλαγγνικής αρτηριακής αγγειοσύσπασης, ως απάντηση στην αγγειοδιαστολή σε άλλα αρτηριακά πεδία. Ωστόσο, επιδεινώνουν τη συστηματική αιμοδυναμική σε κίρρωτικούς ασθενείς, ενώ έχουν συσχετισθεί και με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών. Από μόνα τους τα νιτρώδη είναι αναποτελεσματικά για την προστασία από κίρσορραγία και η χρήση τους στην πρωτογενή προφύλαξη δεν συστήνεται. Αν και η συγχορήγησή τους με β-αποκλειστές μειώνει σημαντικά την πίεση στην πυλαία φλέβα, γενικά δεν γίνεται καλά ανεκτή από ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (στάδιο Child–Pugh C) [48,53-56].

Στους ασθενείς όπου η φαρμακευτική θεραπεία με β-αποκλειστές δεν γίνεται καλά ανεκτή ή αντενδείκνυται, συστήνεται η εφαρμογή ενδοσκοπικών μεθόδων, που περιλαμβάνουν την απολίνωση και τη σκληροθεραπεία (Εικόνα 2.9) [25,57]. Αυτές οι μέθοδοι αποσκοπούν στην εκρίζωση των κίρσων, χωρίς ωστόσο να επιδρούν στην αυξημένη πυλαία πίεση [47,52,53]. Για πρωτογενή πρόληψη της κίρσορραγίας, η απολίνωση των κίρσων αποτελεί την ενδοσκοπική θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με

μεγάλους κισσούς, ειδικά επί συνύπαρξης δυσμενών προγνωστικών παραγόντων (ερυθρά στίγματα, στάδιο Child–Pugh B ή C). Η διαδικασία περιλαμβάνει την εφαρμογή ελαστικού δακτυλίου στον κισσό και περίδεση αυτού κατά τη βάση του. Σε κάθε ενδοσκόπηση τοποθετείται ένας μέγιστος αριθμός 5-8 δακτυλίων. Οι συνεδρίες επαναλαμβάνονται ανά 2-3 εβδομάδες, μέχρις ότου οι κισσοί εξαλειφθούν ή το μέγεθός τους μειωθεί σε επίπεδα ώστε να μη μπορούν πλέον να τοποθετηθούν δακτύλιοι. Είναι περισσότερο αποτελεσματική από τη σκληροθεραπεία, αποτελώντας την κατεξοχήν χρησιμοποιούμενη σήμερα μέθοδο ενδοσκοπικής θεραπείας. Η συχνότερη σοβαρή επιπλοκή της απολίνωσης είναι η αιμορραγία στη θέση προηγούμενης τοποθέτησης δακτυλίου, εντούτοις οι επιπλοκές της είναι πολύ λιγότερες από εκείνες της σκληροθεραπείας και του εμβολισμού, μεθόδους τις οποίες έχει πρακτικά αντικαταστήσει [53,54,58,59]. Η σκληροθεραπεία αποτελεί μέθοδο που έχει κατά κύριο λόγο εφαρμοσθεί επί κισσών που έχουν ήδη αιμορραγήσει, με σκοπό την πρόληψη της υποτροπής της αιμορραγίας (δευτερογενής πρόληψη) και πρόκειται να συζητηθεί στη συνέχεια.



Εικόνα 2.9 Τεχνική ενδοσκοπικής απολίνωσης (A) [57] και σκληροθεραπείας των οισοφαγικών κισσών (B) [25].

Οι ασθενείς που επιβιώνουν από ένα επεισόδιο κισσορραγίας πρέπει να προφυλάσσονται από την υποτροπή αυτής. Όπως ήδη αναφέρθηκε, χωρίς την εφαρμογή κατάλληλης θεραπείας ο κίνδυνος υποτροπής είναι ιδιαίτερα υψηλός (60-70%), με τη συχνότητα των υποτροπών να είναι ανάλογη της βαρύτητας του πρώτου επεισοδίου, της βαρύτητας της πυλαίας υπέρτασης και του βαθμού της ηπατικής ανεπάρκειας. Λόγω διατήρησης της υψηλής θνητότητας και στην περίπτωση

υποτροπής της αιμορραγίας, η **δευτερογενής πρόληψη** της επαναιμορραγίας αποκτά εξίσου μεγάλη σημασία με την πρωτογενή πρόληψη του πρώτου επεισοδίου. Τόσο η φαρμακευτική θεραπεία με μη-εκλεκτικούς β-αποκλειστές (προπρανολόλη, ναδολόλη), όσο και η ενδοσκοπική εκρίζωση των κισμών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για δευτερογενή πρόληψη. Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη φαρμακευτική προφύλαξη μπορούν να χρησιμοποιηθούν β-αποκλειστές, ενδοσκοπική θεραπεία ή και τα δύο. Οι β-αποκλειστές μειώνουν την πιθανότητα υποτροπής αλλά όχι όσο οι ενδοσκοπικές θεραπείες, λόγος για τον οποίο είναι προτιμότερο στη δευτερογενή πρόληψη να μη χρησιμοποιούνται μόνοι τους αλλά σε συνδυασμό με αυτές, καθώς βελτιώνουν τα αποτελέσματα της ενδοσκοπικής θεραπείας (λιγότερες υποτροπές) [48,53,54].

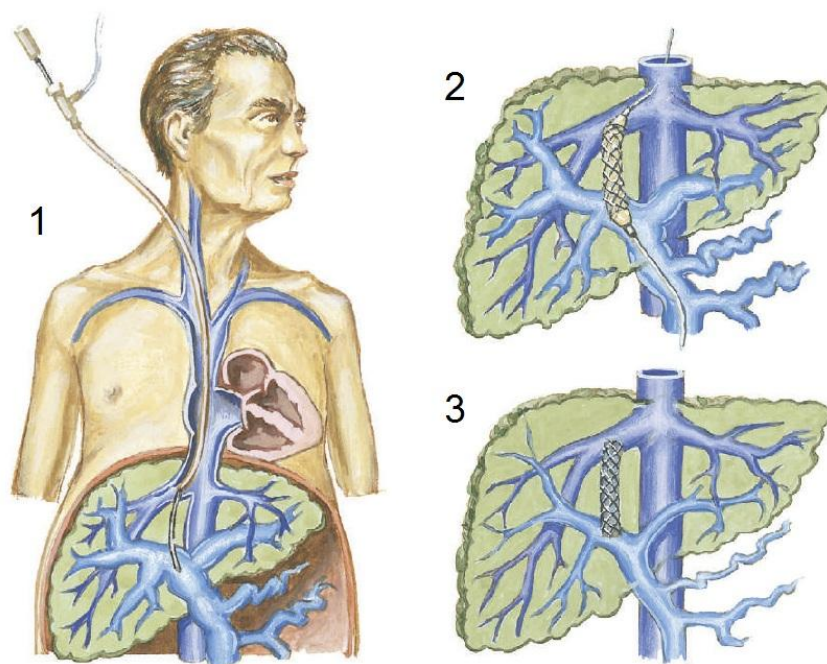
Η ενδοσκοπική απολίνωση των κισμών προτιμάται σήμερα έναντι της σκληροθεραπείας, καθώς είναι πιο αποτελεσματική στη δευτερογενή προφύλαξη από υποτροπή και συνοδεύεται από λιγότερες παρενέργειες [60]. Μελέτη έδειξε πως ο συνδυασμός ενδοσκοπικής απολίνωσης και β-αποκλειστών είναι πιο αποτελεσματικός σε σύγκριση με την ενδοσκοπική απολίνωση ως μονοθεραπεία αντιμετώπισης, ενώ δεν τεκμηριώθηκε ανάλογο όφελος για το συνδυασμό β-αποκλειστών με σκληροθεραπεία [61]. Ακόμα και με αυτές τις θεραπείες πάντως, το ποσοστό επαναιμορραγίας παραμένει υψηλό (30-50% στη διαιτία) [53].

Η σκληροθεραπεία αποσκοπεί στην εξάλειψη των κισμών μέσω της έγχυσης ερεθιστικών ουσιών πέριξ ή εντός αυτών. Η έγχυση σκληρυντικού υλικού πέριξ των κισμών προάγει την υποβλεννογόνια ίνωση, αποσκοπώντας έτσι στον περιορισμό του μεγέθους και τελικά στην εξαφάνισή τους. Χορηγούνται 10-30 ml ανά συνεδρία, με επανάληψη της διαδικασίας κάθε 1-3 εβδομάδες έως ότου οι κισσοί εξαλειφθούν. Ασθενείς που έλαβαν σκληροθεραπεία παρουσίασαν σημαντικά ελαττωμένη υποτροπή της αιμορραγίας και θνητότητα [60]. Δεδομένου ότι οι κισσοί υποτροπιάζουν στο 50-70% των περιπτώσεων, πρέπει να πραγματοποιείται ενδοσκοπικός επανέλεγχος κάθε 3-6 μήνες. Οπισθοστερνικό άλγος, δυσφαγία και δεκατική πυρετική κίνηση συγκαταλέγονται στις συνηθέστερες παρενέργειες της σκληροθεραπείας, ενώ σπανιότερα έχουν αναφερθεί σοβαρότερες επιπλοκές, όπως οισοφαγικό έλκος (που μπορεί να αιμορραγήσει), στένωση, διάτρηση και επιπλοκές από το αναπνευστικό [53,54]. Η σκληροθεραπεία με έγχυση εντός των κισμών αφορά στη χορήγηση ειδικής

βιολογικής κόλλας, η οποία όταν έρθει σε επαφή με το αίμα πολυμερίζεται, οδηγώντας τοπικά σε θρόμβωση και απόφραξη τους. Σε κάθε συνεδρία ενίεται όγκος 1 ml του υλικού, με μέγιστο τις τρεις ενέσεις. Σημαντικότερη επιπλοκή είναι η διαφυγή του πολυμεριζόμενου υλικού από τους κισσούς και ο εμβολισμός αυτού στους πνεύμονες, στο σπλήνα και –επί ηπατοπνευμονικού συνδρόμου ή σημαντικής ενδοκαρδιακής επικοινωνίας– στον εγκέφαλο [62].

Εφόσον η δευτερογενής προφύλαξη με χρήση β-αποκλειστών, ενδοσκοπικής θεραπείας ή συνδυασμού τους δεν αποτρέψει τελικά την υποτροπή της κισσορραγίας, η επεμβατική αποσυμφόρηση της πυλαίας μέσω διάνοιξης πυλαιοσυστηματικής αναστόμωσης αποτελεί τον μόνο αποτελεσματικό τρόπο πρόληψης νέας υποτροπής [48,53,54]. Η πυλαιοσυστηματική παροχέτευση επιτυγχάνεται τόσο διασφαγιτιδικώς (ελάχιστα επεμβατική μέθοδος), όσο και χειρουργικώς. Η διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) αφορά στην εισαγωγή οδηγού καθετήρα διαμέσου της σφαγίτιδας στην ΚΚΦ και από εκεί σε ηπατική φλέβα, ακολουθούμενη από ενδοηπατική διάνοιξη καναλιού το οποίο ενώνει κλάδο της ηπατικής φλέβας με έναν κλάδο της πυλαίας και τοποθέτηση ειδικού μεταλλικού πλέγματος (πρόθεση, stent) (Εικόνα 2.10) [25]. Η ενδοηπατική ηπατοπυλαία πρόθεση εκτρέπει μέρος της πυλαίας αιματικής ροής από το συμφορημένο παράπλευρο φλεβικό δίκτυο προς τη συστηματική κυκλοφορία, οδηγώντας σε σημαντική μείωση της πυλαίας φλεβικής πίεσης.

Η μέθοδος μειώνει την πιθανότητα υποτροπής της κισσορραγίας έως και 20%, αλλά ταυτόχρονα προδιαθέτει στην εμφάνιση ή την επιδείνωση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας στο 25% των περιπτώσεων. Αν και στις περισσότερες περιπτώσεις η εγκεφαλοπάθεια ανταποκρίνεται στη θεραπεία, στο 5% των περιπτώσεων αυτή δεν ελέγχεται και είναι επιβεβλημένη η διακοπή της λειτουργίας της αναστόμωσης. Όσον αφορά στην επιβίωση, αυτή δεν φαίνεται να βελτιώνεται με την TIPS· τουναντίον, σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια η θνητότητα φαίνεται να αυξάνει. Άλλες επιπλοκές της μεθόδου είναι η στένωση και η θρόμβωση της προθέσεως. Η διατήρηση της βατότητας της προθέσεως έχει βελτιωθεί σημαντικά με τη χρήση ειδικά επενδεδυμένων stents. Στις περισσότερες περιπτώσεις η TIPS αποτελεί λύση – γέφυρα έως τη μεταμόσχευση ήπατος.



Εικόνα 2.10 Διαδικασία διασφαγιτιδικής ενδοηπατικής πυλαιοσυστηματικής αναστόμωσης (TIPS) σε τρία βήματα: (1) διασφαγιτιδικός καθετηριασμός ηπατικής φλέβας και δίοδος του καθετήρα εντός κλάδου της πυλαίας (διάνοιξη καναλιού επικοινωνίας). (2) διάταση του καναλιού επικοινωνίας μέσω έκπτυξης ειδικού αεροθαλάμου, ο οποίος περιβάλλεται από το stent. (3) τοποθέτηση του stent και αφαίρεση του καθετήρα (προσαρμογή από [25]).

Η χειρουργική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση έχει περιοριστεί σημαντικά με την έλευση της ελάχιστα επεμβατικής διασφαγιτιδικής προσπέλασης. Η εφαρμογή της περιορίζεται σε περιπτώσεις υποτροπής της αιμορραγίας παρά την εφαρμογή της TIPS ή όταν η τελευταία είναι τεχνικά δύσκολο να πραγματοποιηθεί. Λόγω της υψηλής θνητότητας των ενδοκοιλιακών επεμβάσεων στους ασθενείς με κίρρωση και πυλαία υπέρταση, προϋπόθεση για την εφαρμογή χειρουργικής πυλαιοσυστηματικής παράκαμψης είναι ο ασθενής να διατηρεί καλή ηπατική εφεδρεία (Child–Pugh A ή τω πολύ B). Γενικά προτιμώνται οι εκλεκτικές αναστομώσεις (κυρίως η άπω σπληνονεφρική παράκαμψη), επειδή μειώνουν την πιθανότητα υποτροπής όσο και η TIPS, δεν παραβλάπτουν τη λειτουργική επάρκεια του ήπατος και δεν αποτελούν κώλυμα για μελλοντική μεταμόσχευση [48,53,54].

2.2.7. Αντιμετώπιση κίρσοραγίας

Η κίρσοραγία είναι μια επείγουσα κατάσταση, της οποίας η αντιμετώπιση απαιτεί εξειδικευμένη μονάδα και προσωπικό που να περιλαμβάνει κλινικούς ηπατολόγους, ενδοσκόπους, χειρουργούς και εκπαιδευμένους νοσηλευτές. Πρωταρχικό μέλημα αποτελεί η διόρθωση της υποογκαιμίας, η επίτευξη αιμόστασης στο σημείο της αιμορραγίας και η προφύλαξη ανάπτυξης επιπλοκών που συνδέονται με την αιμορραγία του γαστρεντερικού. Λόγω του επείγοντος της καταστάσεως, στην πορεία της αιμορραγίας η φαρμακευτική θεραπεία συνήθως ξεκινά πριν ακόμα την ενδοσκοπική επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Η μη-ειδική θεραπεία αποσκοπεί πρωταρχικά στη διόρθωση της υποογκαιμίας, παράμετρος ιδιαίτερα σημαντική για την αποφυγή επιπλοκών όπως η επιλοίμωξη, το ηπατονεφρικό σύνδρομο και η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, που σχετίζονται με υψηλή πιθανότητα επανααιμορραγίας και υψηλή θνητότητα. Η αποκατάσταση του όγκου του αίματος πρέπει να ξεκινήσει όσο το δυνατό νωρίτερα με χορήγηση παραγόντων που αυξάνουν τον όγκο του πλάσματος, όπως φυσιολογικού ορού και κολλοειδών διαλυμάτων, αποσκοπώντας στη διατήρηση αιμοδυναμικής σταθερότητας (συστολική πίεση 100 mmHg χωρίς σημεία ορθοστατισμού) και της νεφρικής αιμάτωσης (ωριαία διούρηση ≥ 40 ml). Η υπεραναπλήρωση του απολεσθέντος όγκου αίματος πρέπει να αποφεύγεται, καθώς υπάρχει ο κίνδυνος αύξησης της πυλαίας φλεβικής πίεσης, ευνοώντας έτσι τη συνέχιση ή την υποτροπή της αιμορραγίας. Εφόσον χρειαστεί μετάγγιση αίματος, αυτή θα πρέπει να γίνεται στοχεύοντας σε τιμή αιμοσφαιρίνης 7,0-8,0 g/l (αιματοκρίτης 25-30%), ενώ υψηλότερος στόχος επιδιώκεται σε περίπτωση στεφανιαίας νόσου ή επίμονης αιμοδυναμικής αστάθειας. Τυχόν διαταραχή της πήκτικότητας (παράταση χρόνου προθρομβίνης [PT] >3 sec) διορθώνεται με χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και 10 mg βιταμίνης K, ενώ σπάνια ενδέχεται να χρειαστεί και μετάγγιση αιμοπεταλίων.

Όπως αναφέρθηκε, η προσπάθεια πρόληψης των επιπλοκών της οξείας απώλειας αίματος εντός του γαστρεντερικού του κίρρωτικού ασθενούς ξεκινά ήδη με τη διόρθωση της υποογκαιμίας, περιορίζοντας κατ' αυτό τον τρόπο την πιθανότητα εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου και επιλοίμωξης. Η επιλοίμωξη είναι κάτι συχνό (25-50%) στους ασθενείς με κίρρωση και κίρσοραγία, ιδίως επί συνυπάρχοντος ασκίτη (ανάπτυξη αυτόματης μικροβιακής περιτονίτιδας), προδιαθέτοντας σε αποτυχία

ελέγχου της αιμορραγίας και επιβαρύνοντας σημαντικά την πρόγνωση (υψηλή θνητότητα). Η πρώιμη έναρξη χορήγησης προφυλακτικής αντιβίωσης ωφελεί το σύνολο των ασθενών με κίρσορραγία και βελτιώνει την επιβίωση. Λόγω της ηπατικής ανεπάρκειας προτιμάται η χορήγηση μιας κινολόνης, όπως νορφλοξασίνη (400 mg από του στόματος δις ημερησίως επί επτά ημέρες) ή κεφτριαξόνη (1 gr ενδοφλεβίως ημερησίως επί επτά ημέρες). Τέλος, το εντός του εντέρου διαφυγόν αίμα θα πρέπει να απομακρύνεται, με σκοπό την πρόληψη ανάπτυξης ή επιδείνωσης ήδη υπάρχουσας ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Η κένωση του εντέρου από το αιματηρό περιεχόμενο επιτυγχάνεται με υποκλυσμούς λακτουλόζης [48,53,54].

Αφού ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα για τη διασφάλιση της αιμοδυναμικής σταθερότητας του ασθενούς, ο έλεγχος της αιμορραγίας αποτελεί την επόμενη προτεραιότητα. Αυτό επιδιώκεται τόσο ενδοσκοπικώς, όσο και με φαρμακευτικά μέσα. Βασικός στόχος της φαρμακευτικής παρέμβασης στην κίρσορραγία είναι η ταχεία μείωση της πυλαίας φλεβικής πίεσης, με σκοπό να μειωθεί η ενδοαυλική πίεση των κίρσων και να ανασχεθεί η απώλεια αίματος. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χρήση αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων για την πρόκληση σπλαγχνικής αγγειοσύσπασης, ώστε να επέλθει ελάττωση της εισροής αίματος στο πυλαίο φλεβικό δίκτυο [54]. Η χορήγηση των αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων πρέπει να ξεκινάει το συντομότερο δυνατό, ταυτόχρονα με τον ενδοσκοπικό έλεγχο για αιμοστατική παρέμβαση ή ακόμα και πριν από αυτόν, αν είναι δυνατόν κατά τη μεταφορά του ασθενούς στο νοσοκομείο, ενώ θα πρέπει να περατείνεται έως και πέντε ημέρες από το επεισόδιο, με σκοπό την προφύλαξη από πρώιμη επαναιμορραγία [63,64].

Με αυτή την αγωγή η αιμορραγία ελέγχεται στο 75% των περιπτώσεων. Η φαρμακευτική θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι είναι εξίσου αποτελεσματική με την ενδοσκοπική παρέμβαση ως μονοθεραπεία [65]. Ο λόγος για το συνδυασμό ενδοσκοπικής παρέμβασης και αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων προέρχεται από έναν αριθμό τυχαιοποιημένων μελετών, που έδειξαν ότι η πρώιμη χορήγηση αγγειοσυσταλτικών παραγόντων διευκολύνει την ενδοσκόπηση, βελτιώνει τον ενδοσκοπικό έλεγχο της αιμορραγίας και μειώνει τον κίνδυνο πρώιμης επαναιμορραγίας [66,67]. Ενδέχεται ωστόσο με τη φαρμακευτική και μόνο παρέμβαση να επιτευχθεί αποτελεσματική μείωση της HVPG (>20% της προ θεραπείας τιμής ή <12 mmHg), με αποτέλεσμα να μη χρειαστεί ενδοσκοπική θεραπευτική

παρέμβαση σε επείγουσα βάση. Αν ο συνδυασμός ενδοσκοπικής θεραπείας και αγγειοσυσταλτικού παράγοντα αποτύχει να ελέγξει την αιμορραγία, μπορεί να δοκιμαστεί επαναληπτική ενδοσκόπηση εφόσον η αιμορραγία είναι ήπια και η πρόγνωση δεν επιβαρύνεται [48,53,54].

Η βαζοπρεσσίνη με το μακράς δράσης ανάλογό της τερλιπρεσσίνη και η σωματοστατίνη με το μακράς δράσης ανάλογό της οκτρεοτίδη είναι τα αγγειοσυσταλτικά φάρμακα που έχουν κατεξοχήν χρησιμοποιηθεί για την επίτευξη αιμόστασης στην κίρσορραγία. Στην κλινική πράξη τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα σήμερα είναι η σωματοστατίνη και η τερλιπρεσσίνη. Η **βαζοπρεσσίνη** αποτέλεσε ιστορικά το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς για τον έλεγχο της κίρσορραγίας. Προκαλεί έντονη απευθείας αγγειοσυσταλτική δράση όχι μόνο στα αγγεία της σπλαγχνικής, αλλά και της συστηματικής κυκλοφορίας, γι' αυτό παρουσιάζει σημαντικές και ενίοτε θανατηφόρες παρενέργειες (ισχαιμικά επεισόδια από την καρδιά, το μεσεντέριο, τα άκρα και τον εγκέφαλο), λόγος για τον οποίο η χρήση της έχει πλέον εγκαταλειφθεί [32].

Κατ' αναλογία με τη βαζοπρεσσίνη, η **τερλιπρεσσίνη** (ή τριγλυκ-λυσινο-βαζοπρεσσίνη ή γλυπρεσσίνη) προκαλεί ισχυρή αγγειοσύσπαση της σπλαγχνικής κυκλοφορίας, μειώνοντας την πυλαία φλεβική αιματική ροή και επιτυγχάνοντας έλεγχο της κίρσορραγίας στο 75-80% των περιπτώσεων. Αν και *in vivo* μεταβολίζεται αργά σε βαζοπρεσσίνη, φαίνεται ότι ασκεί και απευθείας αγγειοσυσπαστική δράση. Σημαντικότερα πλεονεκτήματά της έναντι της βαζοπρεσσίνης είναι το πολύ μικρότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών και η μεγαλύτερη διάρκεια δράσης (έως 4 ώρες μετά τη χορήγηση), με αποτέλεσμα να μη χρειάζεται συνεχή ενδοφλέβια έγχυση [68]. Η τερλιπρεσσίνη χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 2 mg ανά 4/ωρο. Μετά από 24 ώρες και εφόσον η αιμορραγία έχει τεθεί υπό έλεγχο, η δόση μπορεί να μειωθεί σε 1 mg ανά 4/ωρο [32]. Από τη χορήγησή της έχουν περιγραφεί ισχαιμικές επιπλοκές, ειδικά σε περιπτώσεις υποογκαιμικής καταπληξίας (shock), γι' αυτό θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε αιμοδυναμικώς ασταθείς ασθενείς, ενώ αντενδείκνυται σε περιπτώσεις ισχαιμικής καρδιακής νόσου, καρδιακής αρρυθμίας, περιφερικής αγγειοπάθειας και επί ιστορικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Άλλο ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο είναι η **σωματοστατίνη**, η οποία μειώνει τη ροή αίματος στην πυλαία φλέβα και ελέγχει την κίρσορραγία στο 80% των ασθενών.

Η δράση της έχει αποδοθεί στην πρόκληση εκλεκτικής αγγειοσυσπασσης στη σπλαγχνική αρτηριακή κυκλοφορία, μέσω αναστολής της παραγωγής ενδογενών αγγειοδιασταλτικών πεπτιδίων, όπως η γλυκαγόνη. Έχει προταθεί η θεωρία ότι η μείωση της γλυκαγόνης οδηγεί σε αγγειοσυσπασση με άμεσο μηχανισμό είτε εμμέσως, μέσω ευαισθητοποίησης της σπλαγχνικής αρτηριακής κυκλοφορίας στην επίδραση ενδογενών αγγειοσυσπαστικών παραγόντων [69]. Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα είναι εφάπαξ bolus χορήγηση 250 μg και στη συνέχεια συνεχής στάγδην έγχυση 250 μg/h. Η διάρκεια της χορήγησης είναι πέντε ημέρες, αποσκοπώντας στην προφύλαξη από πρώιμη υποτροπή της αιμορραγίας, όπως ήδη αναφέρθηκε. Επί υποτροπής της αιμορραγίας είναι δυνατόν η χορηγούμενη δόση να διπλασιαστεί (500 μg/h) ή/και να επαναληφθεί η εφάπαξ χορήγηση 250 μg. Υψηλή δόση σωματοστατίνης συνιστάται επίσης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως όσοι εμφανίζουν ενεργό αιμορραγία κατά την ενδοσκόπηση. Οι παρενέργειές της είναι ελάχιστες και αφορούν κυρίως σε ήπια υπερ- ή υπογλυκαιμία και κωλικό του εντέρου [32,69].

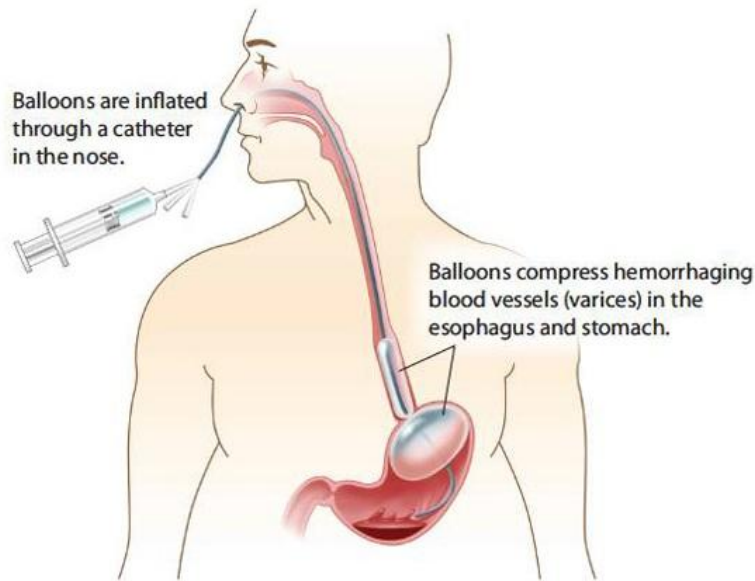
Η **οκτρεοτίδη**, οκταπεπτιδικό συνθετικό ανάλογο της σωματοστατίνης, χορηγείται επίσης για την επίσχεση της κίρρωσης. Έχει την ίδια δράση αλλά σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και χορηγείται εφάπαξ bolus σε δόση 50 μg και εν συνεχεία σε στάγδην έγχυση 50 μg/h. Απευθείας αγγειοσυσπαστική δράση της οκτρεοτίδης ή της σωματοστατίνης δεν έχει επιβεβαιωθεί, αν και έχει προταθεί ότι η οκτρεοτίδη μπορεί να προκαλέσει σπλαγχνική αρτηριοσυσπασση με άμεσο μηχανισμό [70]. Πολλοί θεωρούν ότι δεν υπάρχει επαρκής απόδειξη για την ισοδύναμη δράση των δύο ουσιών και συνιστούν τη χρήση της οκτρεοτίδης μόνο σε ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε επιτυχή ενδοσκοπική αιμόσταση. Ανεπιθύμητες ενέργειες σπανίως αναφέρονται, αν και η ασφάλεια της οκτρεοτίδης έχει αμφισβητηθεί λόγω αυξημένης όψιμης θνητότητας από πολυοργανική ανεπάρκεια σε προηγούμενη μελέτη [71].

Η χορήγηση παραγόντων με άμεση σπλαγχνική αρτηριοσυσταλτική δράση σε κίρρωτικούς ασθενείς με κίρρωση μειώνει την πυλαία ροή αίματος, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ηπατική ισχαιμία, ειδικά σε περιπτώσεις κίρρωσης προχωρημένου κλινικού σταδίου (Child–Pugh C) όπου η ηπατική αιματική ροή είναι ήδη σημαντικά μειωμένη. Πράγματι, η χορήγηση βαζοπρεσσίνης και τερλιπρεσσίνης σε ασθενείς με καταπληξία έχει συνδεθεί με ισχαιμικές επιπλοκές από διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του ήπατος (ισχαιμική ηπατίτιδα), με άνοδο των

τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης [72]. Παρά τη μείωση της πυλαίας ροής αίματος από την τερλιπρεσσίνη, σπινθηρογραφική μελέτη σε κίρρωτικούς ασθενείς με πυλαία υπέρταση έδειξε ότι ταυτόχρονα οδήγησε σε αύξηση του ηπατικού όγκου αίματος, αλλά και του θωρακικού όγκου αίματος, βελτιώνοντας τη συστηματική αιμοδυναμική [73]. Παρόμοια μελέτη δεν είχε γίνει για τη σωματοστατίνη.

Ενδοσκόπηση πραγματοποιείται εντός 12 ωρών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο και είναι χρήσιμη για την επιβεβαίωση της εστίας της αιμορραγίας και την επίτευξη αιμόστασης. Εάν έχει ωστόσο ήδη επιτευχθεί έλεγχος της αιμορραγίας μέσω της φαρμακευτικής αγωγής και ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά σταθερός, ο ενδοσκοπικός έλεγχος μπορεί να πραγματοποιηθεί σε μη-επείγουσα βάση. Από τις ενδοσκοπικές μεθόδους αντιμετώπισης η απολίνωση προτιμάται έναντι της σκληροθεραπείας, λόγω της μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας στον έλεγχο της αιμορραγίας και των λιγότερων επιπλοκών. Εν συγκρίσει προς τους οισοφαγικούς κίρσους, η αιμορραγία των κίρσων του στομάχου είναι συνήθως σοβαρότερη και δυσκολότερο να ελεγχθεί με ενδοσκοπικά μέσα. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνήθως προτιμάται η έγχυση ειδικού κολλοειδούς υλικού απευθείας εντός του αιμορραγούντος κίρσου, με σκοπό τη θρόμβωση και την επίτευξη αιμόστασης [48,53,54].

Σε περιπτώσεις μαζικής ή μη-ελεγχόμενης κίρσορραγίας, ως προσωρινό μέσο επείγουσας αιμόστασης μέχρι την οριστική θεραπεία μπορεί να τοποθετηθεί ο ρινογαστρικός καθετήρας επιπωματισμού κίρσων Sengstaken–Blakemore. Αυτός διαθέτει διπλό αεροθάλαμο, οισοφαγικό και γαστρικό, που εκπτυσσόμενοι ασκούν πίεση απευθείας επί των αιμορραγούντων κίρσων (**Εικόνα 2.11**) [74]. Αρχικά θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια αιμόστασης με την έκπτυξη μόνο του γαστρικού αεροθαλάμου και κατάλληλους χειρισμούς έλξης, αποφεύγοντας κατά το δυνατόν την έκπτυξη του οισοφαγικού αεροθαλάμου. Σε έμπειρα χέρια η μέθοδος μπορεί να ελέγξει πρόσκαιρα την αιμορραγία σε ποσοστό 90%. Η συχνότητα επιπλοκών παραμένει υψηλή, ενώ ο αεροθάλαμος που ασκεί πίεση δεν πρέπει να παραμείνει εκπτυγμένος πάνω από 24 ώρες. Για την ίδια ένδειξη σήμερα προτιμώνται ειδικά αυτοεκπτυσσόμενα stents, η εφαρμογή των οποίων δεν απαιτεί τον υψηλό βαθμό εξειδίκευσης και εμπειρίας που απαιτεί ο καθετήρας επιπωματισμού και γενικά θεωρούνται περισσότερο ασφαλή [32].



Εικόνα 2.11 Επιπωματισμός αιμορραγούντων κισμών με καθετήρα Sengstaken–Blakemore [74].

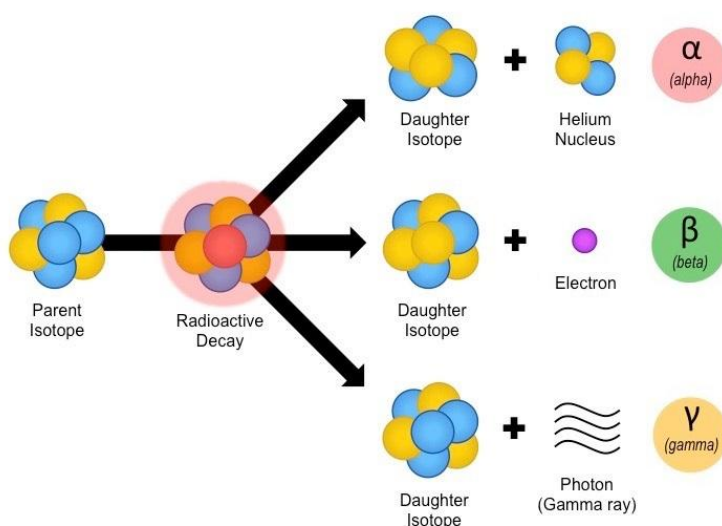
Εφόσον η κισσορραγία υποτροπιάζει ή δεν καταστεί δυνατό να ελεγχθεί με τα μέσα που ήδη περιγράφηκαν (5-10% των περιπτώσεων), σαν θεραπεία διάσωσης μπορεί να εφαρμοστεί η διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση (TIPS) ή η χειρουργική πυλαιοσυστηματική παράκαμψη (σε ασθενείς σταδίου Child–Pugh A). Η επιτυχία τους στον έλεγχο της αιμορραγίας είναι >90%, ωστόσο η θνητότητα υπερβαίνει το 30%. Η δυνατότητα μεταμόσχευσης ήπατος θα πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους ασθενείς [48,53,54].

3. ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

3.1. Πυρηνική ιατρική

3.1.1. Ραδιενέργεια & ιοντίζουσες ακτινοβολίες ^[75]

Ο όρος ραδιενέργεια εκφράζει την εκπομπή ιοντίζουσας ακτινοβολίας, ως αποτέλεσμα της αυθόρμητης, αυτόματης μετάπτωσης ασταθών (ραδιενεργών) πυρήνων σε σταθερότερη κατάσταση. Η ακτινοβολία που εκλύεται από κάποιο ραδιενεργό στοιχείο μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της σε σωματιδιακή (σωματίδια άλφα & βήτα) και ηλεκτρομαγνητική (ακτίνες γάμμα) (**Εικόνα 3.1**) ^[76].



Εικόνα 3.1 Οι συνηθέστεροι τύποι ραδιενεργού διάσπασης ^[76].

Η **ακτινοβολία άλφα** αφορά στο **σωματίδιο α^{2+}** , που είναι ο πυρήνας του ηλίου (δύο πρωτόνια συζευγμένα με δύο νετρόνια) και χαρακτηρίζεται από μικρή ιστική διεισδυτικότητα (μερικά mm), αλλά πολύ μεγάλη δυνατότητα πρόκλησης ιοντισμών και άρα βιολογική δραστικότητα. Η **ακτινοβολία βήτα** ή **σωματίδιο β^-** είναι ηλεκτρόνιο. Η διεισδυτικότητά της στους ανθρώπινους ιστούς είναι μέτρια (μερικά cm, ανάλογα με την ενέργεια), ενώ η βιολογική της δραστικότητα είναι σημαντική, αλλά μικρότερη εκείνης της ακτινοβολίας α. Λόγω της υψηλής βιολογικής δραστικότητας των σωματιδιακών ακτινοβολιών, τα ραδιοϊσότοπα που τις εκπέμπουν χρησιμοποιούνται

για την παρασκευή θεραπευτικών ραδιοφαρμάκων.

Η **ακτινοβολία γάμμα** ή **ακτίνα (φωτόνιο) γ** είναι ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, πρόκειται δηλαδή για φωτόνια που εκπέμπονται από έναν ραδιενεργό πυρήνα όταν αυτός αποδιεγείρεται. Η ενέργεια ενός φωτονίου γάμμα συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 10 keV και 5 MeV. Είναι πολύ περισσότερο διεισδυτική από τη σωματιδιακή ακτινοβολία και έχει την ικανότητα να διαπερνά εύκολα τους ανθρώπινους ιστούς, ενώ παρουσιάζει πολύ μικρότερη βιολογική δραστικότητα. Λόγω της διεισδυτικής φύσης των ακτίνων γ, τα ραδιοϊσότοπα που τής εκπέμπουν χρησιμοποιούνται για σύνθεση ραδιοφαρμάκων με σκοπό τη διαγνωστική σπινθηρογραφική απεικόνιση.

3.1.2. Ορολογία & αντικείμενο ^[77]

Η πυρηνική ιατρική είναι μια ιατρική ειδικότητα που χρησιμοποιεί «ανοικτές πηγές» ακτινοβολίας για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς. Με τον όρο «ανοικτές πηγές» ακτινοβολίας εννοούμε ραδιενεργά ισότοπα (ραδιοϊσότοπα) ή ουσίες επισημασμένες με ραδιοϊσότοπα, οι οποίες χορηγούνται κατά κύριο λόγο ενδοφλεβίως ή από το στόμα με σκοπό τη διάγνωση, προκειμένου δηλαδή να λάβουμε πληροφορίες για τη λειτουργία και το μεταβολισμό ιστών και οργάνων του ανθρώπινου σώματος ή για τη θεραπεία ορισμένων παθήσεων. Στην περίπτωση της διάγνωσης η χρησιμοποιούμενη ραδιοεπισημασμένη ουσία χαρακτηρίζεται **ραδιενεργός ιχνηθέτης** ή **διαγνωστικό ραδιοφάρμακο**, ενώ στην περίπτωση της θεραπείας **θεραπευτικό ραδιοφάρμακο**.

Τα ραδιοφάρμακα συνήθως είναι σύνθετες ουσίες, αποτελούμενες από ένα ραδιενεργό ισότοπο συνδεδεμένο με ένα βιομόριο (αμινοξύ, σάκχαρο, πεπτίδιο, πρωτεΐνη, λιπίδιο κ.λπ.) και δρουν στοχευμένα, εμπλεκόμενες στη φυσιολογία και την παθοφυσιολογία του κυττάρου. Στη διαγνωστική (απεικονιστική) πυρηνική ιατρική το ραδιοφάρμακο χορηγείται στον εξεταζόμενο συνήθως ενδοφλέβια. Μετά την εισαγωγή του στον ανθρώπινο οργανισμό και αναλόγως των φαρμακολογικών του ιδιοτήτων, αυτό συγκεντρώνεται εκλεκτικά σε κάποιο ιστό ή όργανο – στόχο. Από τη στιγμή που συγκεντρωθεί στον ιστό για τον οποίο παρουσιάζει τροπισμό (ειδικότητα), το συγκεκριμένο όργανο καθίσταται πηγή εκπομπής ακτινοβολίας γ. Αυτό αποτελεί τη θεμελιώδη διαφορά σε σχέση με τη βασική αρχή λειτουργίας της ακτινοδιαγνωστικής

με χρήση ακτίνων Χ (κλασική ακτινολογία, υπολογιστική τομογραφία), όπου η πηγή της ακτινοβολίας είναι μια ειδική λυχνία ευρισκόμενη εκτός του σώματος.

Σε αντίθεση με τις ακτινομορφολογικές απεικονιστικές μεθόδους της κλασικής ακτινολογίας, της υπολογιστικής τομογραφίας (CT), των υπερήχων (US) και της κλασικής μαγνητικής τομογραφίας (MRI), οι οποίες βασίζονται στην ανάδειξη διαταραχών της μορφολογίας ιστών και οργάνων, η πυρηνική ιατρική με τη χρήση των ραδιοφαρμάκων βασίζεται στη μελέτη του μεταβολισμού και την απεικόνιση της φυσιολογικής και παθοφυσιολογικής λειτουργίας ιστών και οργάνων. Η ιδιαιτερότητα των εξετάσεων της πυρηνικής ιατρικής έγκειται στο ότι, εξαιτίας του λειτουργικού τρόπου δημιουργίας της εικόνας, είναι δυνατή η λειτουργική απεικόνιση φυσιολογικών διεργασιών του ανθρωπίνου σώματος και των διαταραχών τους, όπως της νεφρικής λειτουργίας, της μυοκαρδιακής και εγκεφαλικής αιμάτωσης, της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένου, των οστών, του ήπατος και των χοληφόρων οδών κ.λπ. Η λειτουργική απεικόνιση αποτελεί την ειδοποιό διαφορά των εξετάσεων της πυρηνικής ιατρικής από τις εξετάσεις με ακτίνες Χ, υπερήχους ή άλλες ακτινολογικές μεθόδους, οι οποίες καθορίζουν την ύπαρξη μιας διαταραχής με κριτήρια ανατομομορφολογικά και όχι επί τη βάση της διαταραχής μιας λειτουργίας.

3.1.3. Ιστορική αναδρομή ^[78,79]

Η βασική θεώρηση της πυρηνικής ιατρικής στηρίχθηκε αρχικά στην ανάπτυξη της πυρηνικής φυσικής και στις ανακαλύψεις που πραγματοποιήθηκαν στο τέλος του 19^{ου} και στις αρχές του 20^{ου} αιώνα. Η περιγραφή της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας και των ακτίνων Χ από τον W.C. Röntgen το 1895 απετέλεσε την αρχή. Ο A.H. Becquerel την επόμενη χρονιά ανακάλυψε τη ραδιενέργεια, αφήνοντας μερικές φωτογραφικές πλάκες εκτεθειμένες σε άλατα ουρανίου. Σχεδόν παράλληλα, αντίστοιχες παρατηρήσεις για την ακτινοβολία με χρήση Ραδίου-226 έγιναν από τη M. Skłodowska-Curie και τον σύζυγό της P. Curie. Και οι τέσσερις τους βραβεύτηκαν για τις συγκεκριμένες εργασίες με το Βραβείο Nobel Φυσικής.

Η πυρηνική ιατρική έχει επίσης τα θεμέλιά της στις αρχές του 20^{ου} αιώνα. Στη δεκαετία του 1920 ο Ούγγρος φυσικός G. de Hevesy πειραματίστηκε με ραδιοσημασμένα άτομα, για να μελετήσει τη φυσιολογία των ζώων και των φυτών.

Λίγο μετά την ανακάλυψη του δευτερίου, στις αρχές της δεκαετίας του 1930, ο de Hevesy ανέπτυξε επίσης την πρώτη κλινική χρήση ισοτόπων κατά τις μελέτες του σχετικά με την περιεκτικότητα του ανθρωπίνου σώματος σε νερό, για τις οποίες έλαβε το Βραβείο Nobel Χημείας. Πολλοί ισχυρίζονται ότι η «γένεση» του τομέα της πυρηνικής ιατρικής έγινε στο Πανεπιστήμιο Berkley της Καλιφόρνιας, όταν ο ιατρός J. Lawrence πήγε στο Εργαστήριο Ακτινοβολίας. Η ομάδα του έκανε χρήση «ιχνηθετών», δηλαδή συμπλόκων αποτελούμενων από ραδιενεργό υλικό και βιολογικά μόρια, με σκοπό τη μελέτη του μεταβολισμού και τη θεραπεία ασθενών. Αυτές οι μελέτες περιελάμβαναν τη χρήση Φωσφόρου-32 για θεραπεία της λευχαιμίας, σηματοδοτώντας την πρώτη ιστορικά χρήση ραδιενεργού ισοτόπου για θεραπεία μιας ασθένειας, εγκαινιάζοντας έτσι τη θεραπευτική πυρηνική ιατρική. Από τον S. Hertz στη Βοστώνη πραγματοποιήθηκε το 1941 η πρώτη επιτυχής θεραπευτική εφαρμογή με ραδιοϊσότοπο, που αφορούσε στη χορήγηση Ιωδίου-131 σε ασθενή με νόσο Graves'.

Όσον αφορά στην τεχνολογία της απεικόνισης, μέχρι το 1951 η ανίχνευση της κατανομής της ακτινοβολίας στο ανθρώπινο σώμα γινόταν με τη χρήση μετρητή τύπου Geiger-Müller, ο οποίος τοποθετείτο επάνω στο σώμα κοντά στο υπό εξέταση όργανο και οι μετρήσεις του καταγράφονταν με το χέρι σε χαρτί. Αργότερα αναπτύχθηκε η τεχνολογία των φωτοπολλαπλασιαστών (photomultiplier tubes) και των σπινθηριστών (scintillators) και έτσι έκαναν την εμφάνισή τους τα πρώτα συστήματα *γραμμικών σπινθηρογράφων σάρωσης*, που χρησιμοποιούνταν ευρέως μέχρι το τέλος της δεκαετίας του 1960. Το βασικό μειονέκτημα του γραμμικού σπινθηρογράφου ήταν ότι μπορούσε να ανιχνεύσει και καταγράψει την ακτινοβολία γ που εκπέμπονταν από μια περιορισμένων διαστάσεων περιοχή του σώματος. Για να εξετασθεί συνεπώς μια ευρεία ανατομική περιοχή και να καλυφθεί πλήρως η κατανομή της ραδιενέργειας σε ένα όργανο, έπρεπε η ανιχνευτική κεφαλή του σπινθηρογράφου διαρκώς να μετακινείται, προκειμένου να ανιχνεύονται οι ακτίνες γ από όλα τα σημεία του εξεταζόμενου οργάνου. Αυτό όμως αποτελούσε μια εξαιρετικά χρονοβόρο διαδικασία, ενώ επέτρεπε τη λήψη μόνο στατικών εικόνων.

Το 1958 ο H. Anger παρουσίασε σύστημα στατικής ραδιοϊσοτοπικής απεικόνισης, την *κάμερα Anger*, βασικό χαρακτηριστικό της οποίας ήταν ένας ανιχνευτής μεγάλης επιφάνειας, που είχε τη δυνατότητα να καλύπτει ολόκληρη την υπό εξέταση περιοχή και να καταγράφει ταυτόχρονα τις ακτίνες γ που προέρχονταν από όλα τα σημεία της,

δίχως να απαιτείται η κίνηση «σάρωσης» του γραμμικού σπινθηρογράφου (**Εικόνα 3.2**) [79]. Άμεση συνέπεια ήταν η δραστική ελάττωση της χρονικής διάρκειας των εξετάσεων, η δυνατότητα λήψης πολλαπλών εικόνων σε λίγα λεπτά της ώρας και η πραγματοποίηση δυναμικών μελετών. Η γ -κάμερα, το σύστημα σπινθηρογραφικής απεικόνισης της κλασικής πυρηνικής ιατρικής που χρησιμοποιείται μέχρι και σήμερα, βασίζεται στην αρχή λειτουργίας της κάμερας Anger. Η μετέπειτα εξέλιξη της τεχνολογίας των υπολογιστών έπαιξε καθοριστικό ρόλο στα μεγάλα και ουσιαστικά βήματα που έγιναν κατά τις τελευταίες δεκαετίες για τη βελτιστοποίησή των σύγχρονων απεικονιστικών συστημάτων γ -κάμερας. Στη συνέχεια θα περιγραφούν εν συντομία τα μέρη από τα οποία αποτελείται η γ -κάμερα και οι βασικές αρχές λειτουργίας της.



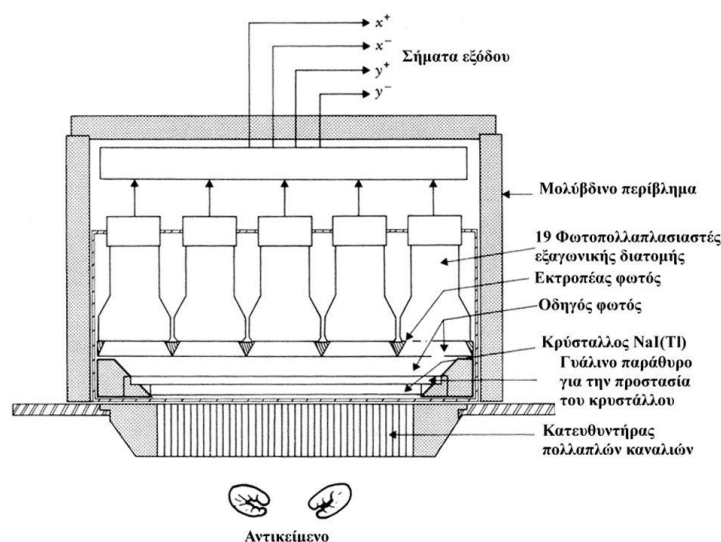
Εικόνα 3.2. Ο Η. Anger με την εφεύρεσή του, τη σπινθηρογραφική κάμερα [79].

3.2. Σπινθηρογραφική απεικόνιση

3.2.1. γ -κάμερα [77]

Το βασικό διαγνωστικό απεικονιστικό σύστημα της κλασικής πυρηνικής ιατρικής είναι η γ -κάμερα, η αρχή λειτουργίας της οποίας στηρίζεται στο πρότυπο της σπινθηρογραφικής κάμερας Anger. Βασικά της μέρη είναι ο κατευθυντήρας, ο κρύσταλλος (σπινθηριστής), οι φωτοπολλαπλασιαστές και τα ηλεκτρονικά κυκλώματα που απαρτίζουν την κεφαλή (**Εικόνα 3.3**) [80]. Τα λοιπά μέρη του συστήματος είναι

στηρικτικά μέρη (βραχίονες, δακτύλιος περιστροφής, σύστημα στήριξης στο έδαφος), μηχανικά μέρη υπεύθυνα για τις κινήσεις που εκτελεί η κεφαλή, η ειδική εξεταστική κλίνη και ο ηλεκτρονικός υπολογιστής. Σήμερα χρησιμοποιείται κατεχοχίν η τομογραφική γ-κάμερα πολλαπλών κεφαλών (κατά κανόνα δύο), ενώ άλλες διατάξεις ευρέως διαδεδομένες κατά το παρελθόν (μονοκέφαλες μη-τομογραφικές) πλέον δεν χρησιμοποιούνται στα σύγχρονα εργαστήρια πυρηνικής ιατρικής.



Εικόνα 3.3 Διάταξη δομικών στοιχείων κεφαλής γ-κάμερα (προσαρμογή από [80]).

Βάση της λειτουργίας της γ-κάμερας είναι ο *σπινθηριστής*, που στα περισσότερα συστήματα είναι κρύσταλλος ιωδιούχου νατρίου με προσμίξεις θαλλίου (NaI(Tl)). Πρόκειται για κρύσταλλο σχήματος κυκλικού ή παραλληλόγραμμου, με πάχος που κυμαίνεται από 1/4 μέχρι 5/8 της ίντσας (6,3-15,9 χιλ.). Ο κρύσταλλος – σπινθηριστής λειτουργεί με βάση το φαινόμενο του φθορισμού, μετατρέπει δηλαδή τα φωτόνια γ σε φωτόνια ορατού φωτός. Ο αριθμός των ορατών φωτονίων που εκπέμπονται είναι ανάλογος της ενέργειας των φωτονίων γ που προσπίπτουν και απορροφούνται εντός του κρυστάλλου. Οι κρύσταλλοι είναι ευαίσθητοι στις μεταβολές της θερμοκρασίας και πρέπει να προφυλάσσονται επιμελώς από την υγρασία, διότι είναι υγροσκοπικοί.

Εμπρός από τον κρύσταλλο βρίσκεται τοποθετημένος ο *κατευθυντήρας* (collimator), ο οποίος είναι ένας μολύβδινος ηθμός που φέρει χιλιάδες οπές για τη διέλευση των φωτονίων γ, τα οποία εκπέμπονται από την περιοχή του σώματος που πρόκειται να απεικονισθεί. Ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος τύπος κατευθυντήρα είναι αυτός των παραλλήλων οπών, ο οποίος επιτρέπει τη διέλευση μόνο των φωτονίων που

κατευθύνονται παράλληλα προς τις οπές του (δηλαδή κάθετα προς την επιφάνεια του κατευθυντήρα), ενώ τα φωτόνια με λοξή κατεύθυνση προσπίπτουν στα μολύβδινα διαφραγμάτια μεταξύ των οπών και απορροφώνται. Κατευθυντήρες με πολλές μικρές οπές προσφέρουν υψηλότερη διακριτική ικανότητα (high-resolution collimators), ενώ εκείνοι με αραιότερες και φαρδύτερες οπές επιτρέπουν τη δίοδο περισσότερων φωτονίων, προσφέροντας έτσι μεγαλύτερη ευαισθησία στο απεικονιστικό σύστημα (high-sensitivity collimators) εις βάρος της διακριτικής ικανότητας.

Αναλόγως του είδους της εξέτασης χρησιμοποιείται ο ένας ή ο άλλος τύπος κατευθυντήρα. Για ραδιοϊσότοπα χαμηλής ενέργειας (όπως Τεχνητίο-99m, Ιώδιο-123 κ.λπ.) χρησιμοποιούνται κατευθυντήρες διαφραγματίων λεπτού πάχους (low-energy collimators), ενώ για ισότοπα που εκπέμπουν φωτόνια γ υψηλής ενέργειας (Ιώδιο-131, Γάλλιο-67, Ίνδιο-111 κ.λπ.) οι κατευθυντήρες έχουν μεγαλύτερο πάχος διαφραγματίων (high-energy collimators). Κατευθυντήρες με άλλη –πλην της παράλληλης– γεωμετρία οπών (π.χ. συγκλίνοντες, αποκλίνοντες, λοξών οπών κ.λπ.) χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά. Για την απεικόνιση μικρών οργάνων όπως του θυρεοειδούς ή παιδιατρικών ασθενών προτιμάται ένας ειδικός τύπος κατευθυντήρα, ο κωνικός με μονήρη οπή (pinhole collimator).

Αμέσως μετά τον κρύσταλλο η δέσμη φωτονίων συναντά τον *οπτικό οδηγό φωτός*, ένα στρώμα κατάλληλου υλικού που βοηθάει στην καλή οπτική επαφή του σπινθηριστή με τον *φωτοπολλαπλασιαστή*. Μια συστοιχία φωτοπολλαπλασιαστών (συνήθως από 37 ως 91) καλύπτει ολόκληρη την οπίσθια επιφάνεια του κρυστάλλου. Ρόλος τους είναι να μετατρέπουν τα ορατά φωτόνια φθορισμού σε ηλεκτρόνια και στη συνέχεια να ενισχύουν αναλογικά τον αριθμό των αρχικά παραγόμενων ηλεκτρονίων. Στην έξοδο του φωτοπολλαπλασιαστή λαμβάνεται ένας αριθμός ηλεκτρονίων (ηλεκτρικός παλμός), ο οποίος είναι ανάλογος με τον αριθμό των ορατών φωτονίων φθορισμού που ανιχνεύθηκαν. Το σύστημα σπινθηριστή, οδηγού φωτός & φωτοπολλαπλασιαστή ονομάζεται *ανιχνευτής σπινθηρισμών* (scintillation detector).

Τα ηλεκτρικά σήματα που προέρχονται από τους φωτοπολλαπλασιαστές συνδυάζονται και επεξεργάζονται από ειδικό *ηλεκτρονικό κύκλωμα καθορισμού θέσης και έντασης παλμού*, προκύπτοντας τελικά τρία σήματα, τα X, Y και Z. Τα δύο πρώτα καθορίζουν τις συντεταγμένες της θέσης όπου συνέβη η πρόσπτωση του φωτονίου γ στον κρύσταλλο, ενώ το τρίτο αντιστοιχεί στην ένταση του παλμού, που είναι ανάλογη

της ενέργειας του φωτονίου γ . Από το σύνολο των φωτονίων γ που ανιχνεύονται, επιλέγονται οι ηλεκτρικοί παλμοί σήματος Z που αντιστοιχούν στην ενέργεια του ραδιοϊσοτόπου που απεικονίζεται (κάνοντας αποδεκτές μικρές μόνο αποκλίσεις), τα δε υπόλοιπα, που συνήθως προέρχονται από σκέδαση και έχουν μικρότερη ενέργεια, απορρίπτονται. Έτσι, με κέντρο την ενέργεια του ισοτόπου που έχει χορηγηθεί στον εξεταζόμενο (π.χ. 140 KeV για το Τεχνητίο-99m, 364 KeV για το Ιώδιο-131 κ.λπ.), επιλέγεται εξαρχής ένα «ενεργειακό παράθυρο» (π.χ. $\pm 10-20\%$), ώστε μόνο τα ανιχνευόμενα φωτόνια γ με ενέργειες εντός του συγκεκριμένου ενεργειακού εύρους να γίνονται αποδεκτά.

Ακολουθεί αποθήκευση των σημάτων – παλμών X, Y και Z στη μνήμη ηλεκτρονικού υπολογιστή, ο οποίος είναι διασυνδεδεμένος με τη γ -κάμερα, ενώ παράλληλα στην οθόνη του υπολογιστή καταγράφεται μία φωτεινή κουκίδα σε θέση με συντεταγμένες αντίστοιχες της θέσης (X, Y). Καθώς συνεχίζεται η ανίχνευση διαδοχικών φωτονίων γ που προσπίπτουν στον κρύσταλλο, σχηματίζεται προοδευτικά στην οθόνη η καταγραφόμενη εικόνα, η οποία ταυτόχρονα αποθηκεύεται στη μνήμη του υπολογιστή. Σήματα που καταγράφονται στην ίδια θέση με προηγούμενα, αθροίζονται. Μετά πάροδο λεπτών έχει συγκεντρωθεί αρκετός αριθμός σημάτων, ώστε αυτά να συνθέσουν μια εικόνα ικανοποιητική από άποψη ποσότητας καταγεγραμμένης πληροφορίας. Η διαδικασία δημιουργίας της σπινθηρογραφικής εικόνας καλείται *πρόσκτηση δεδομένων* (data acquisition). Τα δεδομένα αυτά αποθηκεύονται στη μνήμη του υπολογιστή, είναι επομένως δυνατό να ανακτηθούν ανά πάσα στιγμή και να υποβληθούν σε κατάλληλη επεξεργασία με ειδικό λογισμικό, αναλόγως των απαιτήσεων κάθε εξέτασης. Η επεξεργασία αυτή μπορεί να περιλαμβάνει διάφορες διορθώσεις, ποσοτικές μετρήσεις, κατασκευή γραφημάτων, ανακατασκευή τομών (αν πρόκειται για τομογραφική μελέτη), ψηφιακή πρόσθεση ή αφαίρεση εικόνων κ.λπ.

Λόγω του βραδέως ρυθμού εκπομπής των φωτονίων γ , οι περισσότερες εξετάσεις της πυρηνικής ιατρικής είναι σχετικά χρονοβόρες. Η λήψη κάθε σπινθηρογραφικής εικόνας μπορεί να διαρκέσει από μερικά έως αρκετά λεπτά, ενώ ενδέχεται να χρειαστούν 3-4 ή και περισσότερες λήψεις προκειμένου το εξεταζόμενο όργανο να απεικονισθεί από διάφορες προβολές. Για τη συντόμευση του χρόνου της εξέτασης με σκοπό την καλή συνεργασία του εξεταζόμενου και την εξασφάλιση της ποιότητας της απεικόνισης, τα σύγχρονα απεικονιστικά συστήματα γ -κάμερας διαθέτουν συνήθως

δύο –ενίοτε και τρεις– κεφαλές, επιτυγχάνοντας ταυτόχρονη πρόσκτηση δεδομένων σε διάφορες προβολές (**Εικόνα 3.4**). Η γεωμετρική διάταξη των δύο κεφαλών μπορεί να είναι αντιπαράλληλη, υπό ορθή γωνία ή μεταβαλλόμενης γωνίας.



Εικόνα 3.4 Σύγχρονη τομογραφική γ–κάμερα δύο κεφαλών.

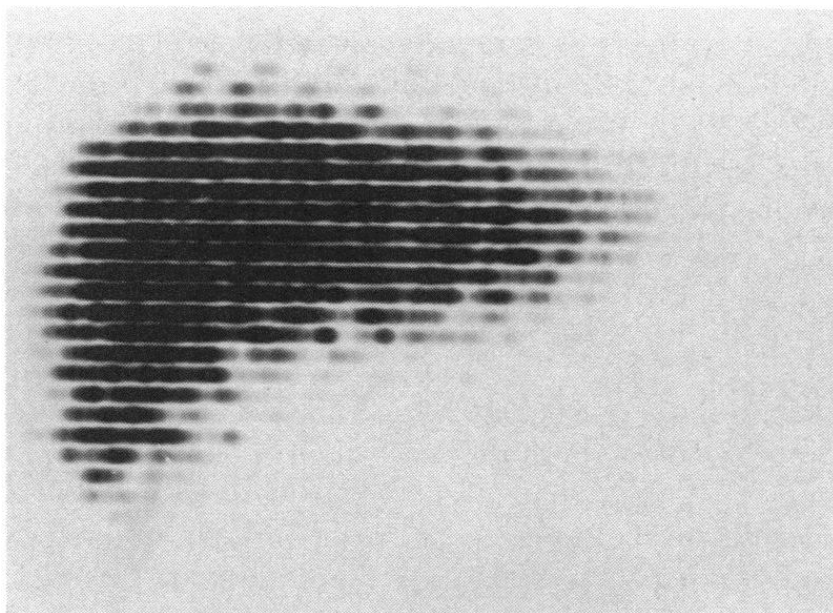
Οι τυπικές σπινθηρογραφικές μελέτες καταγράφουν μονοεπίπεδες (δισδιάστατες) σπινθηρογραφικές εικόνες. Για τρισδιάστατη τομογραφική απεικόνιση, η τεχνική που χρησιμοποιείται στην κλασική πυρηνική ιατρική με τη χρήση ραδιοϊσοτόπων εκπομπής μονήρους φωτονίου, ονομάζεται *υπολογιστική τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου* (single-photon emission computed tomography, SPECT). Η διαδικασία πρόσκτησης δεδομένων της τομογραφικής τεχνικής συνίσταται στη λήψη εν σειρά (κατά βήματα) σπινθηρογραφικών εικόνων μέσω περιστροφής κάθε ανιχνευτικής κεφαλής της γ–κάμερας γύρω από το σώμα του εξεταζόμενου. Οι δισδιάστατες αυτές εικόνες σε διαδοχικές γωνίες, έως ότου ολοκληρωθεί μία πλήρης περιστροφή (360°) ή ημπεριστροφή (180°), υφίστανται ακολούθως κατάλληλη μαθηματική επεξεργασία στον ηλεκτρονικό υπολογιστή, που περιλαμβάνει την οπισθοπροβολή τους σε ένα νέο υπολογιστικό επίπεδο το οποίο θα αποτελέσει την εγκάρσια τομή, με παράλληλη εφαρμογή κατάλληλων φίλτρων για την αποκοπή του ψηφιακού «θορύβου». Η διαδικασία ανακατασκευής των τομών είναι κοινή σε όλες τις μεθόδους τομογραφικής απεικόνισης (SPECT, CT, MRI) και ονομάζεται *φιλτραρισμένη οπισθοπροβολή* (filtered back-projection), το δε αποτέλεσμα της είναι η παραγωγή διαδοχικών εγκάρσιων (transaxial) τομών, μέσω των οποίων ανασυντίθενται στη συνέχεια τομές στο

μετωπιαίο (coronal) και το οβελιαίο (sagittal) επίπεδο. Στην πράξη η τομογραφική απεικόνιση χρησιμοποιείται πολλές φορές ως συμπληρωματική της δισδιάστατης απεικόνισης, προκειμένου να προσδιοριστεί με χωρική ακρίβεια η εντός του σώματος θέση ενός ευρήματος, απαιτώντας ωστόσο μεγαλύτερο χρόνο απεικόνισης. Αρκετές εξετάσεις της κλασικής πυρηνικής ιατρικής, όπως οι μελέτες αιματώσεως εγκεφάλου και μυοκαρδίου, εκτελούνται αποκλειστικά με την τεχνική SPECT.

3.2.2. Συνήθεις σπινθηρογραφικές εξετάσεις του ήπατος ^[81]

Το ήπαρ είναι ένα από τα συχνότερα απεικονιζόμενα όργανα του σώματος με τη χρήση US, CT, MRI και σπινθηρογράφηματος. Οι πρώτες τρεις τεχνικές απεικόνισης βασίζονται σε μορφολογικές αλλαγές προκειμένου να ανιχνεύσουν την ύπαρξη παθολογικών διαταραχών, ενώ το σπινθηρογράφημα χρησιμοποιεί κυρίως λειτουργικές αλλαγές για την ανίχνευση και ανάδειξη της ηπατικής παθολογίας. Δεδομένου ότι οι παθοφυσιολογικές μεταβολές προηγούνται κατά κανόνα των μορφολογικών αλλοιώσεων από εβδομάδες έως και μήνες, το σπινθηρογράφημα παρέχει σημαντική δυνατότητα έγκαιρης διάγνωσης, πολύ πριν οι λειτουργικές βλάβες εγκατασταθούν και γίνουν μη-αναστρέψιμες.

Η σπινθηρογραφική απεικόνιση του ήπατος με τη χρήση **ραδιοεπισημασμένων κολλοειδών**, η οποία εισήχθη στις αρχές της δεκαετίας του 1950 με τη χρήση των γραμμικών σπινθηρογράφων σάρωσης, σηματοδότησε τη γέννηση της πυρηνικής ηπατολογίας (**Εικόνα 3.5**) [82]. Η διάγνωση διαφόρων ηπατικών διαταραχών με τη συγκεκριμένη μέθοδο στηρίζεται στην αξιολόγηση μεταβολών όσον αφορά στο μοτίβο της μορφολογίας του οργάνου και στην ομοιογένεια της κατανομής του ραδιοφαρμάκου σε αυτό. Η εμπειριστατωμένη γνώση της φυσιολογικής μορφολογίας ήπατος και σπληνός (όπου επίσης προσλαμβάνεται το ραδιενεργό κολλοειδές), καθώς και των φυσιολογικών μορφολογικών παραλλαγών τους, είναι σημαντική για τον εντοπισμό και τη διάγνωση ηπατικής παθολογίας. Το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο σήμερα ραδιοφάρμακο είναι το θειούχο κολλοειδές επισημασμένο με Τεχνητίο-99m, το οποίο χορηγείται ενδοφλεβίως και προσλαμβάνεται από τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ), στα οποία ανήκουν και τα κύτταρα Kupffer του ήπατος.



Εικόνα 3.5 Γραμμικό σπινθηρογράφημα σάρωσης με ραδιενεργό κολλοειδές, σε ασθενή με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η απουσία πρόσληψης ραδιοφαρμάκου και απεικόνισης του σπλήνα υποδηλώνει λειτουργική ασπληνία [82].

Σε αντίθεση με τη λειτουργική απεικόνιση της ηπατοχολικής απέκκρισης, που θα περιγραφεί στη συνέχεια, η απεικόνιση με ραδιοκολλοειδή δεν απαιτεί κάποια ειδική προετοιμασία του εξεταζόμενου. Αρχικά διενεργείται δυναμική μελέτη της αιμάτωσης της περιοχής ήπατος και σπληνός, ενώ στη συνέχεια εκτιμάται με στατική δισδιάστατη απεικόνιση (πρόσθια, οπίσθια, πλάγιες & λοξές λήψεις) και ενδεχομένως με τομογραφία (SPECT) η ύπαρξη ηπατομεγαλίας και σπληνομεγαλίας, η ύπαρξη διαταραχών της ηπατικής παρυφής, τυχόν ανομοιογενής πρόσληψη χαρακτηριζόμενη από μονήρη ή πολλαπλές «ψυχρές» περιοχές, που θα μπορούσαν να οφείλονται σε μια σειρά από χωροκατακτητικές διεργασίες (ηπατική κύστη, αιμαγγείωμα, οζώδη υπερπλασία, απόστημα, πολυκυστική νόσο, μετάσταση, ηπάτωμα κ.λπ.).

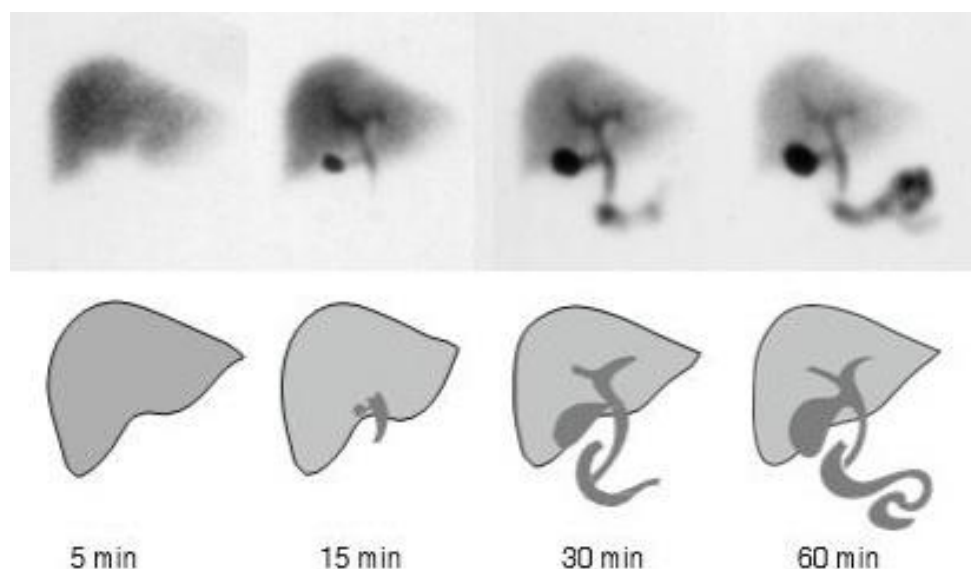
Το ήπαρ προσλαμβάνει φυσιολογικά περίπου 85% της χορηγούμενης δόσης του θειούχου κολλοειδούς, ο σπλήνας 7% και ο μυελός των οστών 5%. Η διαφορά στη σχετική πρόσληψη μεταξύ των τριών οργάνων προέρχεται από τις διαφορές στο μέγεθος και τη φυσικοχημική φύση των σωματιδίων του ραδιοκολλοειδούς: τα μικρότερα σωματίδια προσλαμβάνονται κατά προτίμηση από τον μυελό, τα μεσαίου μεγέθους στο ήπαρ, ενώ τα μεγαλύτερα στο σπλήνα. Σε ηπατική δυσπραγία οφειλόμενη σε διάχυτη νόσο, όπως στην κίρρωση, παρατηρείται μετατόπιση της

πρόσληψης του ραδιοκολλοειδούς από το ήπαρ προς τον σπλήνα και τον μυελό. Σε μέτριας σοβαρότητας κίρρωση η ηπατική πρόσληψη ελαττώνεται (65-70% της δόσης), ενώ η σπληνική και η μυελική αυξάνονται. Σε προχωρημένο στάδιο κίρρωση (Child–Pugh C) η ηπατική πρόσληψη μπορεί να μειωθεί μέχρις επιπέδου 30-35%, ενώ σπλήνας και μυελός των οστών συνεχίζουν να εμφανίζουν αύξηση της πρόσληψης έως και 25-30% της δόσης ανά όργανο, ενώ το υπόλοιπο 10-12% κατανέμεται στα ενεργοποιημένα κύτταρα του ΔΕΣ των πνευμόνων και άλλων οργάνων. Η απεικόνιση με ραδιοκολλοειδή για την ανίχνευση ηπατικών αλλοιώσεων παρέμενε ιδιαίτερα δημοφιλής μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1980, οπότε υπερκεράστηκε από τη CT και το US, απεικονιστικές μεθόδους με καλύτερη χωρική διακριτική ικανότητα, που παρέχουν επιπρόσθετα πληροφορίες για πιθανές δομικές αλλοιώσεις των οργάνων πέριξ του ήπατος. Η σπινθηρογραφική απεικόνιση ζητείται πλέον επικουρικά, με σκοπό τη διευκρίνιση της φύσης ηπατικών αλλοιώσεων ήδη διαγνωσμένων ακτινολογικώς.

Η **ραδιοϊσοτοπική ηπατο-χολαγγειογραφία** (ή **δυναμικό σπινθηρογράφημα ήπατος – χοληφόρων**) υπήρξε σημαντική απεικονιστική μελέτη της ηπατοκυτταρικής λειτουργίας και της λειτουργίας των χοληφόρων επί σχεδόν τέσσερις δεκαετίες και η οποία, σε αντίθεση με την απεικόνιση με ραδιοκολλοειδή, διατηρεί στο ακέραιο την κλινική της χρησιμότητα, παρέχοντας τη δυνατότητα απεικόνισης και ποσοτικοποίησης της ηπατοχολικής απέκκρισης και των διαταραχών αυτής. Πραγματοποιείται με τη χρήση παραγώγων του ιμινοδιοξικού οξέως (iminodiacetic acid, IDA) επισημασμένων με Τεχνήτιο-99m, εκ των οποίων τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα στην Ελλάδα είναι η λιδοφενίνη (hepatobiliary iminodiacetic acid, HIDA) και η μεβροφενίνη (trimethylbromo-iminodiacetic acid, BrIDA). Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διενεργείται δυναμική απεικόνιση της περιοχής του ήπατος και της ανώτερης κοιλιακής χώρας, στην οποία οριοθετείται ολόκληρο το ηπατοχοληφόρο δέντρο μέσω της φυσιολογικής διαδρομής που διανύει το ραδιοφάρμακο από την πρόσληψή του στα ηπατοκύτταρα, τη συμπύκνωση και απέκκρισή του εντός της χολής, μέχρι την παροχέτευσή του διά της χοληφόρου οδού στο δωδεκαδάκτυλο. Οι χρόνοι απεικόνισης των διαφόρων ανατομικών δομών κατά μήκος της διαδρομής του ραδιοφαρμάκου εξαρτώνται από μια σειρά παραγόντων που έχουν να κάνουν με τη λήψη τροφής (επίπεδο νηστείας), τη λειτουργική επάρκεια του ηπατοκυττάρου, την ακεραιότητα και βατότητα της χοληφόρου οδού, τον τόνο του σφιγκτήρα του Oddi κ.λπ.

Σε αντίθεση με το σπινθηρογράφημα με ραδιοκολλοειδή, η εξέταση απαιτεί κατάλληλη προετοιμασία που συνίσταται σε νηστεία 4-10 ωρών. Η χολοκυστοκινίνη ορού φθάνει στο χαμηλότερο επίπεδό της κατά τη διάρκεια της νηστείας, μεγιστοποιώντας έτσι τον τόνο του σφιγκτήρα του Oddi και ευοδώνοντας τη χάλαση του λείου μυϊκού ιστού του τοιχώματος της χοληδόχου. Δρώντας από κοινού, οι δύο αυτοί παράγοντες προάγουν την ταχεία πλήρωση της κύστης. Νηστεία επί λιγότερες ώρες πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί να οδηγήσει στη μη-ανάδειξη της φυσιολογικής χοληδόχου, εξαιτίας της ευχερέστερης ροής της ραδιοεπισημασμένης χολής απευθείας στο δωδεκαδάκτυλο μέσω ενός χαλαρού σφιγκτήρα του Oddi.

Η μέγιστη ηπατική πρόσληψη επιτυγχάνεται εντός 10 λεπτών, ενώ ο κοινός χοληφόρος πόρος αναδεικνύεται περίπου στα 20 λεπτά. Η ανάδειξη της χοληδόχου κύστεως και η δίοδος του ραδιοφαρμάκου στο δωδεκαδάκτυλο επισυμβαίνουν κατά κανόνα εντός των πρώτων 30 λεπτών, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστούν μέχρι και 60 λεπτά (**Εικόνα 3.6**) [81]. Αν η χοληδόχος κύστη δεν αναδειχθεί μέχρι και τέσσερις ώρες από την έναρξη της μελέτης, αυτό υποδηλώνει την ύπαρξη χολοκυστίτιδας ή απόφραξης του κυστικού πόρου (συνήθως από χολόλιθο).



Εικόνα 3.6. Φυσιολογικό δυναμικό σπινθηρογράφημα ήπατος – χοληφόρων (προσαρμογή από [81]).

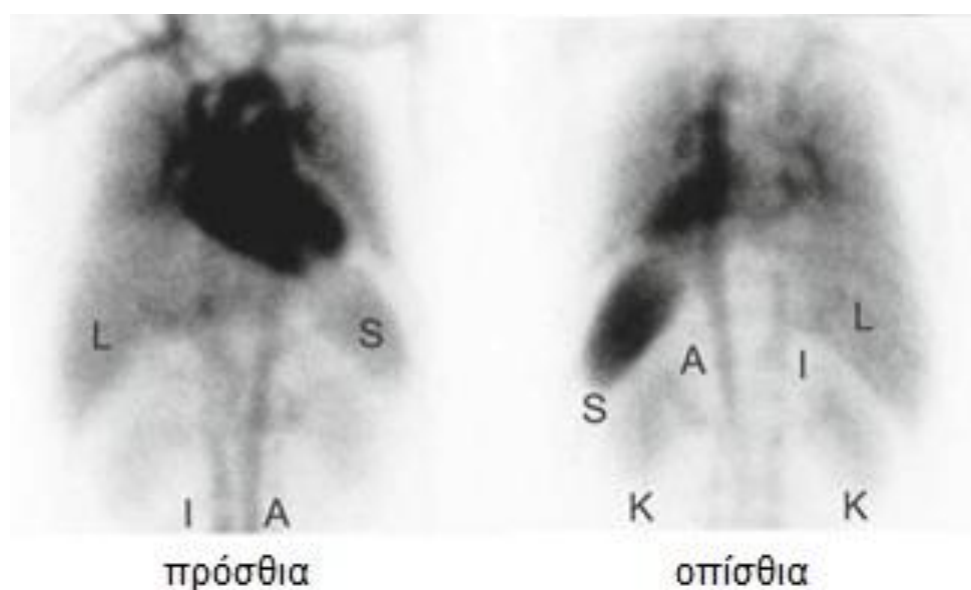
Το χολοσπινθηρογράφημα παρουσιάζει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια (έως >90%) για τη διάγνωση οξείας χολοκυστίτιδας. Άλλες διαγνωστικές ενδείξεις περιλαμβάνουν

τη χρόνια αλιθιασική χολοκυστοπάθεια, τη μερική απόφραξη των χοληφόρων, το επώδυνο σύνδρομο μετά χολοκυστεκτομή λόγω δυσλειτουργίας του σφιγκτήρα του Oddi και την ανάδειξη δωδεκαδακτυλογαστρικής και δωδεκαδακτυλοπαγκρεατικής χολικής παλινδρόμησης. Στη νεογνική ηλικία η εξέταση είναι εξαιρετικά σημαντική για τη διάγνωση της συγγενούς ατρησίας των χοληφόρων και τη διάκρισή της από χολόσταση στα πλαίσια νεογνικής ηπατίτιδας, επιτρέποντας έτσι την έγκαιρη χειρουργική παρέμβαση με πυλαιοεντεροστομία κατά Kasai, η οποία διατηρεί σημαντικές πιθανότητες επιτυχίας και επιβίωσης του νεογνού εφόσον πραγματοποιηθεί εντός του πρώτου τριμήνου.

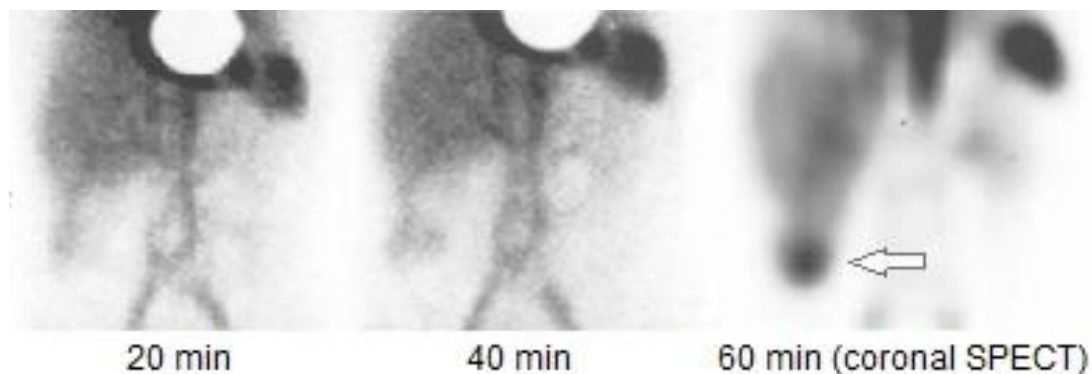
Άλλη σπινθηρογραφική εξέταση του ήπατος που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη είναι η **ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση της αιματικής δεξαμενής με επισημασμένα αυτόλογα ερυθρά αιμοσφαίρια** (red blood cells, RBC), με σκοπό τη διάγνωση του αιμαγγειώματος. Τα περισσότερα ηπατικά αιμαγγειώματα ανακαλύπτονται πλέον στον έλεγχο με US ή CT ως ασυμπτωματικές χωροκατακτητικές αλλοιώσεις. Η πραγματική πρόκληση επομένως δεν αφορά στον εντοπισμό τους, αλλά στη διαφοροποίησή τους από άλλους τύπους ηπατικών αλλοιώσεων, όπως το αδένωμα, η εστιακή οζώδης υπερπλασία, το ηπάτωμα και η ηπατική μετάσταση. Λεπτομερής αναφορά στην τεχνική της ραδιενεργού επισήμανσης των RBC θα γίνει στο Ειδικό Μέρος, δεδομένου ότι η συγκεκριμένη εξέταση αποτελεί τη βάση της παρούσας διατριβής. Μετά τη ραδιενεργό επισήμανση, η εξέταση ξεκινά με δυναμική απεικόνιση της ηπατικής αιμάτωσης, ακολουθούμενη από τις κλασικές στατικές δισδιάστατες λήψεις και από τομογραφία (SPECT) της περιοχής. Η φυσιολογική αιματική δεξαμενή στην περιοχή της κοιλιάς περιλαμβάνει την κοιλιακή αορτή, την κάτω κοίλη φλέβα, τους νεφρούς, το ήπαρ και τον σπλήνα, ενώ άνωθεν του διαφράγματος προεξάρχει –ως αναμένεται– η αιματική δεξαμενή της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων του μεσοθωρακίου (**Εικόνα 3.7**) [81].

Τα αιμαγγειώματα εμφανίζουν αρχικά μειωμένη αρτηριακή παροχή, ακολουθούμενη στη συνέχεια από βραδεία πλήρωση, μια αλληλουχία γεγονότων που αντικατοπτρίζει τη βασική τους παθοφυσιολογία. Παρά την τεράστια αιματική δεξαμενή του αιμαγγειώματος, η αρτηριακή ροή εντός της αλλοίωσης υπολείπεται της αιματικής ροής του περιβάλλοντος φυσιολογικού ηπατικού παρεγχύματος. Λόγω της μειωμένης ροής αίματος εντός του αιμαγγειώματος, η ανάμειξη και εξίσωση των ραδιοσημασμένων RBC της κυκλοφορίας με τα «λιμνάζοντα» μη-επισημασμένα RBC

εντός του αιμαγγειώματος επέρχεται σταδιακά κατά τη διάρκεια αρκετών λεπτών έως και ωρών, ανάλογα με το μέγεθος του αιμαγγειώματος. Σε μικρά αιμαγγειώματα στην περιφέρεια του ήπατος η εξισορρόπηση επιτυγχάνεται σύντομα και μπορεί να γίνουν ορατά στις δισδιάστατες λήψεις, αλλά είναι ιδιαίτερος ευκρινής στις λήψεις SPECT (**Εικόνα 3.8**) [81]. Καθώς το μέγεθος του αιμαγγειώματος αυξάνει, η πλήρης εξισορρόπηση επισημασμένων και μη-επισημασμένων RBC χρειάζεται περισσότερο χρόνο για να επιτευχθεί, με αποτέλεσμα στα πολύ μεγάλα αιμαγγειώματα να απαιτείται πάροδος 2-4 ή και περισσότερων ωρών από την έναρξη της εξέτασης.



Εικόνα 3.7 Ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση της φυσιολογικής αιματικής δεξαμενής κοιλιάς και θώρακος με επισημασμένα αυτόλογα ερυθρά αιμοσφαίρια [81].
(Συντομογραφίες: L – ήπαρ, S – σπλήνας, A – κοιλιακή αορτή, I – κάτω κοίλη φλέβα, K – νεφρός)



Εικόνα 3.8 Απεικόνιση ηπατικού αιμαγγειώματος (τμήμα VI) με επισημασμένα RBC· δισδιάστατες λήψεις σε πρόσθια προβολή στα 20 & 40 λεπτά και στεφανιαία τομογραφική προβολή (SPECT) στα 60 λεπτά [81].

Για τη διαφορική διάγνωση των αιμαγγειωμάτων από άλλες ηπατικές αλλοιώσεις έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης οι CT και MRI με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού και η ηπατική αγγειογραφία. Η διαγνωστική ευαισθησία και ακρίβεια μιας απεικονιστικής μεθόδου εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το μέγεθος του αιμαγγειώματος και αυτό είναι ιδιαίτερα έκδηλο στη σπινθηρογραφική απεικόνιση. Για αλλοιώσεις μεγαλύτερες των 2 cm η ευαισθησία και η ακρίβεια των επισημασμένων RBC κυμαίνονται μεταξύ 89 και 94%, ενώ αντίστοιχα η MRI παρουσιάζει ευαισθησία 85-100% και ακρίβεια 81-100%. Σε αλλοιώσεις μικρότερες των 2 cm η ευαισθησία και η ακρίβεια υποβαθμίζονται κυρίως για τη σπινθηρογραφική απεικόνιση (58% & 60% αντίστοιχα) και λιγότερο για την MRI (83% & 84%). Καθώς η MRI συχνά αποτυγχάνει να διαφοροποιήσει το αιμαγγείωμα από ένα αγγειοβριθές νεόπλασμα ή την εστιακή οζώδη υπερπλασία, η απεικόνιση SPECT θεωρείται μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση, ειδικά όσον αφορά αλλοιώσεις μεγέθους >2 cm. Η αγγειογραφία κρίνεται απαραίτητη μόνο στις περιπτώσεις εκείνες που δεν εμφανίζουν τυπική σπινθηρογραφική εικόνα.

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ & ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

4.1. Θεωρητικό υπόβαθρο

Όπως αναπτύχθηκε στο Γενικό Μέρος, η κίρρωση του ήπατος επιφέρει αύξηση της ενδοηπατικής αγγειακής αντίστασης, αφενός λόγω ανάπτυξης ίνωσης και αφετέρου λόγω διαταραχής της ενδοηπατικής ισορροπίας αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών μηχανισμών υπέρ των τελευταίων, με αύξηση της δράσης ενδογενών αγγειοσυσπαστικών όπως η νοραδρεναλίνη, η αγγειοτενσίνη II και η ενδοθηλίνη, τη στιγμή που τα ενδοηπατικά επίπεδα του ισχυρού αγγειοδιασταλτικού μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO) εμφανίζονται σημαντικά μειωμένα [14,32-35]. Σε αντίθεση με όσα συμβαίνουν ενδοηπατικώς, στη συστηματική –και ειδικά στη σπλαγγχνική– αρτηριακή κυκλοφορία παρατηρείται αυξημένη παραγωγή και έκλυση ενδογενών αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, όπως NO και γλυκαγόνης, οδηγώντας σε σπλαγγχνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή και επακόλουθη αύξηση της πυλαίας φλεβικής ροής, συντηρώντας και επιτείνοντας κατ' αυτό τον τρόπο την πυλαία υπέρταση. Ταυτόχρονα, η σπλαγγχνική αγγειοδιαστολή οδηγεί σε πτώση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και ελάττωση του ενεργού ενδοαγγειακού όγκου, οδηγώντας σε νεφρική κατακράτηση νατρίου και ύδατος και αύξηση του όγκου του πλάσματος και της καρδιακής παροχής. Μέσω αυτής της αλληλουχίας γεγονότων, η κίρρωση οδηγεί στην ανάπτυξη υπερδυναμικής κυκλοφορίας [35,36,83].

Προς αποσυμφόρηση της πυλαίας κυκλοφορίας λόγω της πυλαίας υπέρτασης, επέρχεται διάνοιξη πυλαιοσυστηματικών φλεβικών αναστομώνσεων και δημιουργία παράπλευρης κυκλοφορίας, μεταξύ των εκδηλώσεων της οποίας είναι και η ανάπτυξη οισοφαγογαστρικών κισρών [17]. Οι κισσοί αποτελούν τη σημαντικότερη κλινική συνέπεια της πυλαίας υπέρτασης, εξαιτίας της τάσης τους να αιμορραγούν· αυτό κατά κανόνα συμβαίνει όταν τα επίπεδα ηπατικής φλεβικής κλίσης πίεσης (HVPG) υπερβούν τα 12 mmHg [32]. Η οξεία κισσορραγία συνιστά μείζονα και επείγουσα επιπλοκή της κίρρωσης, σχετιζόμενη με υψηλή θνητότητα. Θα πρέπει έγκαιρα να ξεκινήσει ενδοφλέβια θεραπεία με αγγειοδραστικά φάρμακα, με στόχο τη μείωση της πυλαίας αιματικής ροής, ώστε να επιτευχθεί έλεγχος της αιμορραγίας. Η σωματοστατίνη και η τερλιπρεσσίνη, συνθετικό ανάλογο της βαζοπρεσσίνης, είναι αγγειοσυσταλτικά

φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην κίρσορραγία. Η τερλιπρεσσίνη ασκεί απευθείας ισχυρή αγγειοσυσπαστική δράση στη σπλαγχνική αρτηριακή κυκλοφορία, ενώ η σωματοστατίνη δρα πιθανώς με έμμεσο τρόπο, αναστέλλοντας την έκλυση ενδογενών αγγειοδιασταλτικών παραγόντων όπως η γλυκαγόνη [32].

Η κίρσορραγία προκαλεί υποογκαιμία, επιτείνοντας την υπερδυναμική κυκλοφορία της κίρρωσης. Χωρίς την κατάλληλη αντιμετώπιση μπορεί να επιφέρει αιμοδυναμική αστάθεια και σημαντική πτώση της ηπατικής αιματικής ροής, οδηγώντας σε ισχαιμική ηπατίτιδα, η οποία συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα [45,46]. Σε τέτοιους κίρρωτικούς ασθενείς με κυκλοφορική καταπληξία (shock), η χορήγηση τερλιπρεσσίνης μπορεί να επιδεινώσει ακόμα περισσότερο την ηπατική ισχαιμία, υποδηλώνοντας πως η εκσεσημασμένη μείωση της πυλαίας αιματικής ροής, λόγω έντονης φαρμακευτικής σπλαγχνικής αρτηριακής αγγειοσυσπασσης, μπορεί να είναι επιβλαβής για το κίρρωτικό ήπαρ. Από την άλλη πλευρά, ενδιαφέρον εύρημα προηγούμενης σπινθηρογραφικής μελέτης ήταν πως η χορήγηση τερλιπρεσσίνης αύξησε αισθητά τον ηπατικό όγκο αίματος και το φαινόμενο αυτό συσχετίσθηκε με σημαντική αύξηση του θωρακικού όγκου αίματος και βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής και της υπερδυναμικής κυκλοφορίας [73].

4.2. Σκοπός της μελέτης

Η πιλοτική αυτή μελέτη διεξήχθη επί αιμοδυναμικά σταθερών κίρρωτικών ασθενών όλων των σταδίων, με πυλαία υπέρταση και οισοφαγογαστρικούς κίρσους. Περιελάμβανε τη ραδιοσήμανση ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) για επισήμανση της αιματικής δεξαμενής, στηρίχθηκε δε στην αρχή της αναλογικότητας, δηλαδή στην παραδοχή ότι η ένταση της αιματικής δεξαμενής ($^{99m}\text{Tc-RBC}$) σε μια περιοχή (ήπαρ, καρδιά και μεγάλα αγγεία μεσοθωρακίου) αντικατοπτρίζει τον τοπικό όγκο αίματος.

Ως σκοπό είχε να συγκρίνει την ηπατική και την κεντρική (καρδιοθωρακική) αιματική δεξαμενή μεταξύ των διαφόρων σταδίων κλινικής βαρύτητας της νόσου (κατά Child–Pugh) και ταυτόχρονα να εκτιμήσει τις μεταβολές που επιφέρουν στην ηπατική και την κεντρική αιματική δεξαμενή τα αγγειοσυσταλτικά φάρμακα σωματοστατίνη και τερλιπρεσσίνη, θεωρώντας ότι η δυνατότητα ενός αγγειοσυσταλτικού παράγοντα να διατηρεί –πολύ περισσότερο δε να αυξάνει– τον ενδοηπατικό όγκο αίματος ενδέχεται να έχει κλινική σημασία κατά τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της κίρσορραγίας.

5. ΥΛΙΚΟ

5.1. Πληθυσμός & κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 20 ασθενείς (17 άνδρες & 3 γυναίκες) με διάγνωση κίρρωσης του ήπατος, οι οποίοι παρακολουθούνταν σε τακτική βάση στο Εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Οι ασθενείς ενημερώθηκαν σχετικά με τη μελέτη και έδωσαν προς αυτό τη συγκατάθεσή τους. Η μελέτη ήταν σύμφωνη προς τη Διακήρυξη του Ελσίνκι σχετικά με την ερευνητική δεοντολογία και ηθική στην υγεία.

Σε 8 από τους ασθενείς η διάγνωση της κίρρωσης είχε τεθεί μέσω ιστολογικής εξέτασης μετά από βιοψία ήπατος. Στους υπόλοιπους 12 ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε βιοψία, η διάγνωση στηρίχθηκε στην κλινική εικόνα και στα ευρήματα του εργαστηριακού και παρακλινικού (απεικονιστικού και ενδοσκοπικού) ελέγχου. Η βαρύτητα της κίρρωσης κατηγοριοποιήθηκε βάσει του συστήματος Child–Pugh (**Πίνακας 2.1**), που αποτελεί το ευρύτερα διαδεδομένο σήμερα σύστημα βαθμονόμησης της σοβαρότητας της νόσου [28-30]. Όλοι οι ασθενείς είχαν πυλαία υπέρταση με ανάπτυξη οισοφαγογαστρικών κισμών μεσαίου (II) ή μεγάλου βαθμού (III), των οποίων η διάγνωση τέθηκε ενδοσκοπικώς. Ενδεχόμενη παρουσία ασκίτη ελέγχθηκε και επιβεβαιώθηκε μέσω υπερηχογραφικού (US) ελέγχου ή με παρακέντηση. Κατά την είσοδο στη μελέτη όλοι οι ασθενείς ήταν σε σταθερή κλινική κατάσταση, με βατή πυλαία φλέβα, χωρίς πρόσφατη αιμορραγία εκ των κισμών και χωρίς ενδείξεις αιμοδυναμικής αστάθειας, αλλά και χωρίς λήψη φαρμάκων που θα μπορούσαν να επιδράσουν στην πυλαίουσυστηματική κυκλοφορία. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη είχαν ως εξής:

1. Κίρρωση του ήπατος διαγνωσμένη ιστολογικώς (N=8) ή μέσω κλινικού και εργαστηριακού ελέγχου (N=12).
2. Πυλαία υπέρταση με ανάπτυξη οισοφαγογαστρικών κισμών βαθμού II (N=10) ή III (N=10).
3. Αιμοδυναμική σταθερότητα: απουσία κισσορραγίας ή αιμορραγίας από άλλο σημείο του γαστρεντερικού κατά τις δύο τουλάχιστον εβδομάδες πριν την

είσοδο στη μελέτη.

4. Επιβεβαίωση βατότητας της πυλαίας φλέβας με πρόσφατο υπερηχογραφικό έλεγχο.
5. Αποχή από την κατανάλωση οινοπνεύματος επί τουλάχιστον 6 μήνες πριν την είσοδο στη μελέτη.
6. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια απύουσα ή μόνο ηπίου βαθμού (I).
7. Απουσία αρτηριακής υπέρτασης, καρδιακής και αναπνευστικής νόσου, πρόσφατης βακτηριακής λοίμωξης (<2 εβδομάδες) και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.
8. Διακοπή λήψης αγωγής πρόληψης της κίρρωσης (προπρανολόλης από του στόματος) επί 48 ώρες πριν τη σπινθηρογραφική εξέταση.
9. Επί υπάρξεως ασκίτη, διακοπή λήψης διουρητικών (φουροσεμίδης από του στόματος) επί 5 ημέρες πριν τη σπινθηρογραφική εξέταση.

5.2. Κατηγοριοποίηση πληθυσμού μελέτης σε ομάδες

Αντικείμενο ομαδοποιημένης μελέτης απετέλεσαν καταρχάς τα τρία στάδια κλινικής βαρύτητας της νόσου, βάσει της κλίμακας Child–Pugh (**A**, **B** και **C**). Οι τρεις υποομάδες του πληθυσμού (N=5, 7 και 8 ατόμων αντίστοιχα) συγκρίθηκαν μεταξύ τους ως προς την ηπατική αιμάτωση και την κεντρική (καρδιοθωρακική) αιματική δεξαμενή, όπως αυτές εκτιμήθηκαν μέσω της σπινθηρογραφικής εξέτασης.

Στη συνέχεια οι 20 ασθενείς της μελέτης τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες των 10 ατόμων, συγκρίσιμες ως προς την κλινική βαρύτητα της νόσου και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά: την **Ομάδα 1** (ή **ΣΩΜ**), για τον έλεγχο της αγγειοσυσπαστικής δράσης της σωματοστατίνης και την **Ομάδα 2** (ή **ΤΕΡ**), στην οποία αντιστοίχως ελέγχθηκε η φαρμακολογική δράση της τερλιπρεσσίνης. Τα χαρακτηριστικά κάθε ομάδας παρατίθενται στα Αποτελέσματα (7.1).

6. ΜΕΘΟΔΟΣ

6.1. Σπινθηρογραφικός έλεγχος

Πραγματοποιήθηκαν συνολικά 40 σπινθηρογραφικές εξετάσεις, με κάθε ασθενή των δύο ομάδων της μελέτης να υποβάλλεται σε δύο διαδοχικούς ελέγχους: την οριζόμενη ως ημέρα 1 διενεργήθηκε ο αρχικός έλεγχος (**εξέταση αναφοράς** ή **βασική** [baseline]), χωρίς τη χορήγηση κάποιου φαρμακευτικού αγγειοδραστικού παράγοντα (σωματοστατίνης ή τερλιπρεσσίνης). Στη συνέχεια, 72 ώρες αργότερα (ημέρα 4) ακολούθησε ο επαναληπτικός σπινθηρογραφικός έλεγχος (**εξέταση φαρμακευτικής παρέμβασης**), αυτή τη φορά έχοντας προηγηθεί η χορήγηση σωματοστατίνης ή τερλιπρεσσίνης. Με εξαίρεση τη χορήγηση της υπό έλεγχο φαρμακευτικής ουσίας, κατά τα λοιπά οι δύο σπινθηρογραφικές εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν υπό τις ίδιες ακριβώς συνθήκες (βλέπε παρακάτω). Κατ' αυτό τον τρόπο κάθε ασθενής της μελέτης χρησίμευσε ως μάρτυρας ελέγχου (control) του εαυτού του για τη σύγκριση των σπινθηρογραφικών ευρημάτων χωρίς και υπό την επίδραση του αγγειοδραστικού παράγοντα, προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα.

6.1.1. Προετοιμασία ασθενούς

Αμφότερες οι σπινθηρογραφικές εξετάσεις διενεργήθηκαν πρωινή ώρα, με τον ασθενή να παραμένει νήσις ολόκληρο το προηγούμενο βράδυ και μετά την πρωινή έγερση. Όπως ήδη αναφέρθηκε, είχε προηγηθεί διακοπή της λήψης φαρμάκων που θα μπορούσαν να επιδράσουν στην πυλαιοσυστηματική κυκλοφορία. Κατά την προσέλευσή του στο Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής ο ασθενής τοποθετήθηκε σε ύπτια θέση, όπου και παρέμεινε ήρεμος επί 30 λεπτά. Έγινε φλεβοκαθετηριασμός σε κεντρική φλέβα του πρόσθιου αντιβραχίου, από την οποία αρχικά ελήφθη δείγμα αίματος για την πραγματοποίηση βιοχημικού ελέγχου. Ακολούθως, κατά την εξέταση παρέμβασης (ημέρα 4) από τον φλεβοκαθετήρα έγινε η ενδοφλέβια χορήγηση του υπό έλεγχο αγγειοδραστικού φαρμάκου (σωματοστατίνης ή τερλιπρεσσίνης). Και στις δύο σπινθηρογραφικές εξετάσεις η χορήγηση του ραδιοφαρμάκου πραγματοποιήθηκε μέσω του φλεβοκαθετήρα (βλέπε αναλυτικά στη συνέχεια [6.1.2]).

Ο φλεβοκαθετήρας παρέμεινε τοποθετημένος καθόλη τη διάρκεια κάθε σπινθηρογραφικής εξέτασης και αφαιρέθηκε μετά την ολοκλήρωσή της, πριν την αποχώρηση του ασθενούς από το Εργαστήριο. Ο λόγος ήταν αφενός γιατί ο τρόπος χορήγησης της σωματοστατίνης ήταν ως εφάπαξ bolus δόση, ακολουθούμενη στη συνέχεια από στάγδην ενδοφλέβια έγχυση διαλύματος αυτής καθόλη τη διάρκεια της εξέτασης φαρμακευτικής παρέμβασης, αφετέρου για τη διατήρηση ενδοφλέβιας γραμμής, για το ενδεχόμενο εμφάνισης τυχόν σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών εκ των ενδοφλέβιων αγγειοδραστικών φαρμάκων.

6.1.2. Αναγωγική προετοιμασία & ραδιενεργός επισήμανση ερυθρών αιμοσφαιρίων

Η ραδιοσήμανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) του ίδιου του εξεταζόμενου –ή αλλιώς, αυτόλογων ερυθροκυττάρων– πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Gray και Sterling το 1950 με τη χρήση Χρωμίου-51, με σκοπό τη μέτρηση της επιβίωσής τους για τη διάγνωση της αιμολυτικής αναιμίας [84]. Μελέτες επιβίωσης των RBC δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν με Τεχνήτιο-99m, λόγω του σύντομου φυσικού χρόνου υποδιπλασιασμού του (6 ώρες). Η επισήμανση ωστόσο των RBC με Τεχνήτιο-99m εφαρμόζεται ευρέως για τη ραδιενεργό ανάδειξη και απεικόνιση της αιματικής δεξαμενής, με ποικίλες κλινικές εφαρμογές σε μια σειρά εξετάσεων της πυρηνικής ιατρικής, όπως η ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία πρώτης διόδου και ηρεμίας για εκτίμηση του όγκου και του κλάσματος εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας, η διάγνωση των αιμαγγειωμάτων στο ήπαρ και σε άλλα όργανα (π.χ. σπονδύλους) και η διάκρισή τους από μη-αγγειακές χωροκατακτητικές αλλοιώσεις, η ανίχνευση εστίας αιμορραγίας του γαστρεντερικού συστήματος κ.λπ. Η απορροφούμενη δόση ακτινοβολίας ανά όργανο – στόχο και η ενεργός ολόσωμη δόση παρατίθενται στον **Πίνακα 6.1** [81].

Υπάρχουν τρεις μέθοδοι επισήμανσης των RBC με Τεχνήτιο-99m: η μέθοδος *in vivo*, η μέθοδος *in vitro* και η συνδυαστική μέθοδος *in vivo – in vitro* (αναφερόμενη ενίοτε και ως *in vivtro*). Η μέθοδος *in vivo* είναι τεχνικά απλή, αλλά στην απεικόνιση επιφέρει υψηλότερη ακτινοβολία υποστρώματος (background). Η μέθοδος *in vitro*, από την άλλη, είναι τεχνικώς πιο περίπλοκη και χρονοβόρος, αλλά παρέχει πολύ χαμηλό υπόστρωμα, με εξαιρετικό λόγο αντίθεσης στόχου–προς–υπόστρωμα κατά την απεικόνιση [81].

Πίνακας 6.1 Απορροφούμενη δόση σπινθηρογραφήματος με ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) επισημασμένα με Τεχνητίο-99m (προσαρμογή από [81]).

Όργανο	Απορροφούμενη δόση mSv/mCi (mGy/37 MBq)
Ήπαρ	0,7
Σπλήνας	0,5
Πνεύμονες	0,6
Νεφροί	0,5
Ωοθήκες	–
Όρχεις	–
Μυελός οστών	0,3
Ολόσωμη	0,2

Η μέθοδος *in vivo* ξεκινάει με την ενδοφλέβια χορήγηση πυροφωσφορικού χλωριούχου κασσιτέρου (10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Ο δισθενής κασσίτερος (Sn^{2+}) διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη του ερυθροκυττάρου και προσκολλάται σταθερά στην αίμη της αιμοσφαιρίνης, όντας έτοιμος να ενεργήσει ως αναγωγικός παράγοντας του υπερτεχνητικού ιόντος ($^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{O}_4^-$) μόλις αυτό εισέλθει στο ερυθροκύτταρο. Περίπου 15-20 λεπτά αργότερα ενίονται ενδοφλεβίως 20-30 mCi διαλύματος υπερτεχνητικού ιόντος, το οποίο διαπερνά την ερυθροκυτταρική μεμβράνη και ανάγεται (δηλ. μειώνεται το σθένος του Τεχνητίου-99m από $^{99\text{m}}\text{Tc}^{7+}$ σε $^{99\text{m}}\text{Tc}^{4+}$) από τον δεσμευμένο στην αιμοσφαιρίνη Sn^{2+} , με αποτέλεσμα το Τεχνητίο-99m να παραμένει σταθερά συνδεδεμένο με την αιμοσφαιρίνη.

Κατά τη μέθοδο *in vitro*, εντός ηπαρινισμένης σύριγγας αναρροφάται περίπου 1 ml αίματος και προστίθεται σε αποστειρωμένο φιαλίδιο ανάμειξης, το οποίο περιέχει 50 μg πυροφωσφορικού χλωριούχου κασσιτέρου, 3,7 mg κιτρικού νατρίου, 5,5 mg δεξτρόζης και 0,11 mg χλωριούχου νατρίου. Όπως αναφέρθηκε, ο Sn^{2+} συνδέεται με την αίμη της αιμοσφαιρίνης των ερυθροκυττάρων. Ακολούθως προστίθεται 0,6 ml υποχλωρικού νατρίου 0,1% ως οξειδωτικός παράγοντας, με σκοπό τη μετατροπή της περίσσειας του δισθενούς κασσιτέρου σε τετρασθενή (Sn^{4+}), αλλά μόνο στο πλάσμα και όχι εντός των ερυθροκυττάρων, λόγω της αδυναμίας του υποχλωρικού νατρίου να διέλθει από την ερυθροκυτταρική μεμβράνη. Μόλις στη συνέχεια προστεθούν στο φιαλίδιο 20-30 mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{O}_4^-$, αυτό ανάγεται από τον Sn^{2+} της αίμης και δεν μπορεί

πλέον να αποσυνδεθεί από την αιμοσφαιρίνη. Κατ' αυτό τον τρόπο η δίοδος του Τεχνητίου-99m διά της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης μετατρέπεται σε κίνηση μονής κατεύθυνσης. Μετά από επώαση 15-20 λεπτών σε θερμοκρασία δωματίου το σύνολο σχεδόν του Τεχνητίου-99m έχει παγιδευτεί εντός των ερυθροκυττάρων του φιαλιδίου, τα οποία ακολούθως επαναχορηγούνται ενδοφλεβίως στον ασθενή. Η συγκεκριμένη τεχνική επισήμανσης είναι πολύ αποδοτική και δεν απαιτεί φυγοκέντρηση του αίματος για την απομάκρυνση του πλάσματος, δεδομένου ότι >97% του Τεχνητίου-99m δεσμεύεται εντός των ερυθροκυττάρων και <3% παραμένει στο πλάσμα. Λόγω της υψηλότερης αποδοτικότητας της επισήμανσης και της μικρότερης ακτινοβολίας υποστρώματος, η *in vitro* τεχνική θεωρείται μέθοδος αναφοράς.

Τέλος, στη **συνδυαστική μέθοδο *in vivo* – *in vitro*** (ενίοτε αποκαλούμενη και ***in vitro***) χορηγείται ενδοφλεβίως πυροφωσφορικός χλωριούχος κασσίτερος και μετά από 15-20 λεπτά αναρροφώνται περίπου 3-4 ml αίματος εντός σύριγγας χωρητικότητας 50 ml, στην οποία έχει ήδη προστεθεί το ραδιοϊσότοπο (20-30 mCi $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$). Η σύριγγα ανακινείται ελαφρώς για περίπου 10 λεπτά, με σκοπό την πρόληψη σχηματισμού θρόμβου και στη συνέχεια τα εντός αυτής επισημασμένα ερυθροκύτταρα επανενίονται στον εξεταζόμενο μέσω του ίδιου φλεβοκαθετήρα. Η αποδοτικότητα επισήμανσης της μεθόδου κινείται πολύ πιο κοντά σε εκείνη της μεθόδου *in vitro*, παρά στις *in vivo*, με βασικότερο πλεονέκτημά της τη δυνατότητα επίτευξης υψηλού ποσοστού επισήμανσης μέσω τεχνικά απλούστερης διαδικασίας [81].

Για την αναγωγική προετοιμασία και επισήμανση των ερυθροκυττάρων των ασθενών στην παρούσα μελέτη εφαρμόσθηκε μια συντομευμένη παραλλαγή της συνδυαστικής μεθόδου. Σε περιφερική φλέβα των άνω άκρων χορηγούνταν με φλεβοκέντηση 0,03 ml/kg διαλύματος πυροφωσφορικού χλωριούχου κασσιτέρου (εμπορικό σκεύασμα TechneScan PYP, Mallinckrodt Medical B.V., Petten, the Netherlands). Μετά από 20 λεπτά, σύριγγα χωρητικότητας 5 ml συνδεόταν στον φλεβοκαθετήρα, περιέχουσα το προς χορήγηση ραδιοϊσότοπο (1-2 ml διαλύματος $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$ ραδιενεργού δόσης/ενεργότητας 740-925 MBq [20-25 mCi], πρόσφατης έκλυσης από γεννήτρια μολυβδαινίου – τεχνητίου [Mo/Tc] που είχε υποβληθεί ξανά σε έκλυση κατά το προηγούμενο 24/ωρο). Προκειμένου να διασφαλισθεί η μέγιστη δυνατή συγκρισιμότητα των συνθηκών διενέργειας των δύο εξετάσεων ανά ασθενή, η χορηγούμενη δόση ραδιοϊσοτόπου στην επαναληπτική εξέταση δεν απέκλινε από τη

χορηγηθείσα δόση της πρώτης εξέτασης άνω του $\pm 5\%$. Στη συνέχεια 2-3 ml αίματος αναρροφούνταν εντός της σύριγγας, όπου αφήνονταν να επωασθούν με το ραδιενεργό διάλυμα επί 2 λεπτά, ενώ η σύριγγα ανακινούταν ελαφρώς για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβου. Η ανάμιξη του αίματος με το Τεχνητίο-99m εντός της σύριγγας και η σύντομη επώασή τους παρείχε τη δυνατότητα επίτευξης ικανοποιητικής επισήμανσης των αναρροφηθέντων ερυθροκυττάρων εντός της σύριγγας, το περιεχόμενο της οποίας στη συνέχεια επαναχορηγούνταν ενδοφλεβίως στον ασθενή.

Ακολουθήθηκαν όλες οι τεχνικές προδιαγραφές που αποσκοπούν στην επίτευξη υψηλού ποσοστού επισήμανσης των αυτόλογων RBC, άρα στη βελτιστοποίηση της ποιότητας της εξέτασης [85]. Συγκεκριμένα, η ενδοφλέβια χορήγηση του πυροφωσφορικού κασσιτέρου έγινε με φλεβοκέντηση απευθείας σε περιφερική φλέβα των άνω άκρων και όχι μέσω του φλεβοκαθετήρα χορήγησης του ραδιοφαρμάκου, καθώς έχει παρατηρηθεί υποβάθμιση της ποιότητας επισήμανσης των RBC όταν ο πυροφωσφορικός κασσίτερος χορηγείται μέσω φλεβοκαθετήρα Teflon. Στο ίδιο πλαίσιο, πριν την αναρρόφηση του αίματος εντός της σύριγγας με το ραδιοφάρμακο για την επώαση και χορήγηση, έγινε αναρρόφηση και απόρριψη του ηπαρινισμένου ορού από τον φλεβοκαθετήρα, καθώς η συνύπαρξη ηπαρίνης, πυροφωσφορικού κασσιτέρου (στο αναρροφώμενο αίμα) και Τεχνητίου-99m εντός της σύριγγας χορήγησης οδηγεί στο σχηματισμό συμπλόκου μεταξύ Τεχνητίου-99m και ηπαρίνης, υποβαθμίζοντας την ποιότητα επισήμανσης των RBC. Τέλος, οι ασθενείς δεν είχαν λάβει πρόσφατη μετάγγιση αίματος ή συγκεκριμένες φαρμακευτικές ουσίες (χημειοθεραπευτικά, διγοξίνη, μεθυλντόπα, ιωδιούχα σκιαγραφικά), που δύνανται να υποβαθμίσουν την ποιότητα της επισήμανσης [85,86].

6.1.3. Χορήγηση αγγειοδραστικών φαρμάκων

Την ημέρα της σπινθηρογραφικής εξέτασης παρέμβασης, πριν την έναρξη αυτής, στους ασθενείς της Ομάδας 1 (ΣΩΜ) χορηγήθηκε αρχικά εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 250 mg σωματοστατίνης, ακολουθούμενη άμεσα από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση διαλύματος του φαρμάκου με ρυθμό 250 mg/h. Η ενδοφλέβια έγχυση του διαλύματος σωματοστατίνης ξεκίνησε ταυτόχρονα με τη χορήγηση των επισημασμένων RBC και την έναρξη της σπινθηρογραφικής απεικόνισης και συνεχίσθηκε καθόλη τη διάρκεια αυτής

(40 λεπτά). Το εμπορικό σκεύασμα σωματοστατίνης που χρησιμοποιήθηκε ήταν το ενέσιμο διάλυμα Stilamin 3000 µg (Pharmaceutica Serono, Bari, Italia).

Στους ασθενείς της Ομάδας 2 (TEP) χορηγήθηκε ενδοφλεβίως εφάπαξ δόση 2 mg τερλιπρεσσίνης, αμέσως πριν τη χορήγηση των επισημασμένων RBC και την έναρξη της απεικόνισης. Το εμπορικό σκεύασμα τερλιπρεσσίνης που χρησιμοποιήθηκε ήταν το ενέσιμο διάλυμα Glypressin 0,12 mg/ml (Ferring Pharmaceuticals, Saint Prex, Switzerland). Ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στα χορηγηθέντα αγγειοσυσταλτικά φάρμακα καταγράφηκαν και σε κάθε περίπτωση αντιμετωπίστηκαν με τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπου αυτό κρίθηκε ιατρικώς απαραίτητο.

6.1.4. Παράμετροι σπινθηρογραφικής απεικόνισης & πρόσκτηση δεδομένων

Το σύνολο των σπινθηρογραφικών εξετάσεων πραγματοποιήθηκε στην ίδια γ-κάμερα μονής κεφαλής ευρέως οπτικού πεδίου, το μοντέλο Meridian™ της εταιρείας Philips (Philips Medical Systems Inc., Andover, MA, USA). Η γ-κάμερα πληρούσε το σύνολο των τεχνικών προδιαγραφών τακτικού ποιοτικού ελέγχου, ώστε να διασφαλίζεται η ορθή λειτουργία της.

Κάθε εξέταση περιελάμβανε δισδιάστατη δυναμική απεικόνιση (μέσω σειριακής καταγραφής επάλληλων στατικών εικόνων σε πρόσθια προβολή) της ηπατικής και της καρδιοθωρακικής κατανομής των ^{99m}Tc -RBC –δηλαδή της επισημασμένης ηπατικής και κεντρικής αιματικής δεξαμενής–, με έναρξη τη στιγμή της ενδοφλέβιας χορήγησης των ^{99m}Tc -RBC και επί συνολική διάρκεια 40 λεπτών. Ο εξεταζόμενος τοποθετούνταν επί της κλίνης της γ-κάμερας σε ύπτια θέση, ενώ η κεφαλή αυτής βρισκόταν άνωθεν του σε οριζόντια θέση, σε απόσταση λίγων εκατοστών από την πρόσθια επιφάνεια του σώματος, με το οπτικό της πεδίο (field-of-view, FOV) εστιασμένο στην κοιλιακή και την κατώτερη θωρακική χώρα, περιοχές ενδιαφέροντος της μελέτης (**Εικόνα 6.1**). Στον **Πίνακα 6.2** συνοψίζονται οι τεχνικές παράμετροι του απεικονιστικού πρωτοκόλλου.

6.1.5. Επεξεργασία & ανάλυση σπινθηρογραφικής εικόνας

Το σύνολο των 40 εξετάσεων (δύο ανά ασθενή) υποβλήθηκαν σε επεξεργασία και ανάλυση από τον υποψήφιο διδάκτορα, ιατρό εξειδικευμένο στην πυρηνική ιατρική, με

εμπειρία στη διενέργεια, αξιολόγηση και γνωμάτευση εξετάσεων αιματικής δεξαμενής με επισημασμένα ^{99m}Tc -RBC. Κατά την αξιολόγηση κάθε εξέτασης ο ιατρός δεν είχε γνώση του σταδίου της κίρρωσης (Child–Pugh), των κλινικών στοιχείων και του λοιπού εργαστηριακού ελέγχου του ασθενούς, ούτε της χορηγηθείσας φαρμακευτικής ουσίας (σωματοστατίνη ή τερλιπρεσίνη) κατά τη φαρμακευτική παρεμβατική εξέταση.



Εικόνα 6.1 Θέση του εξεταζομένου επί της γ-κάμερας κατά τη σπινθηρογραφική εξέταση.

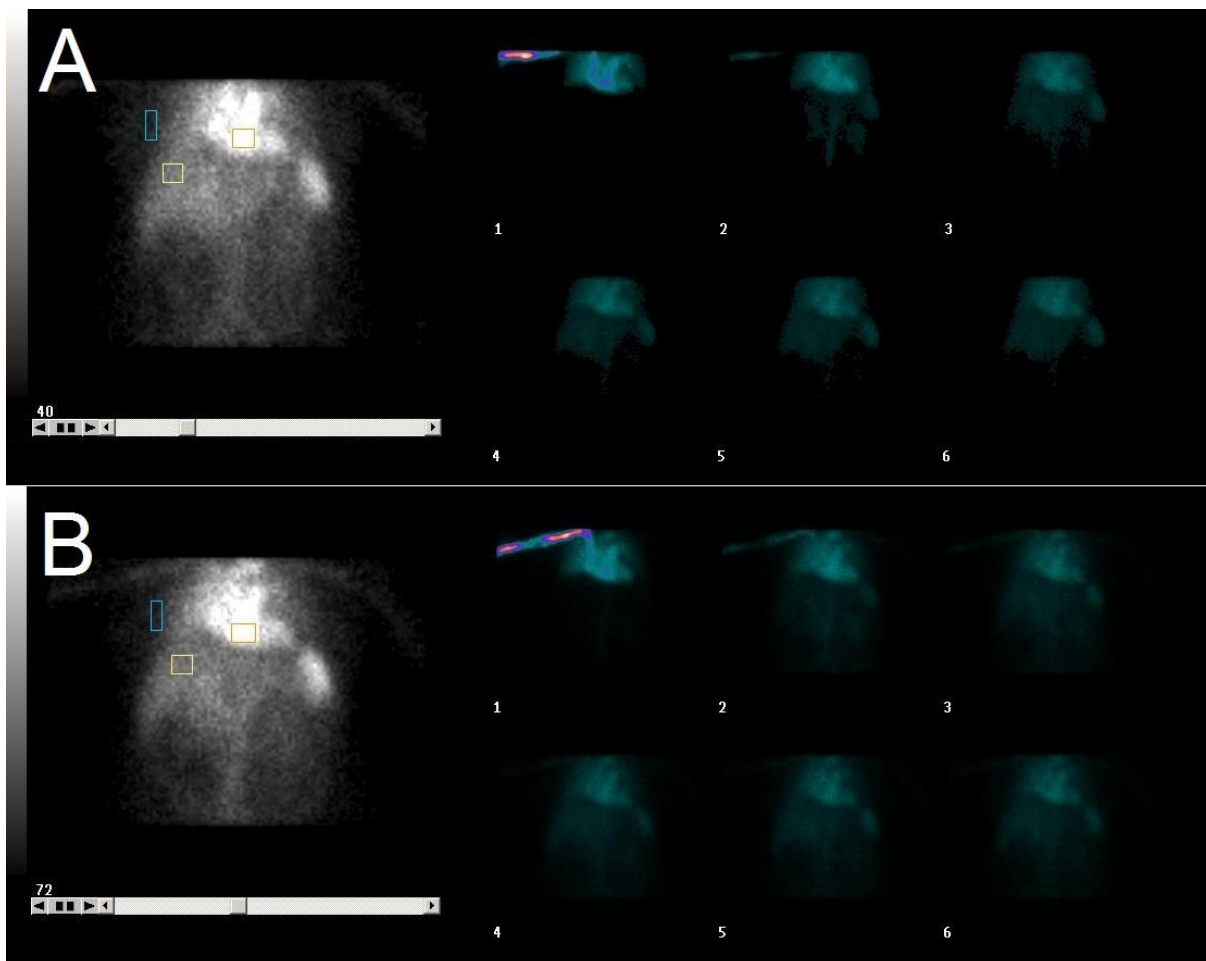
Πίνακας 6.2 Παράμετροι πρωτοκόλλου σπινθηρογραφικής απεικόνισης.

Παράμετρος	Χαρακτηριστικό / Τιμή
γ-κάμερα	Μονοκέφαλη, ευρέως οπτικού πεδίου (large field-of-view [FOV]).
Κατευθυντήρας	Παραλλήλων οπών, χαμηλής ενέργειας, υψηλής διακριτικής ικανότητας (low-energy, high resolution [LEHR]).
Ενεργειακό παράθυρο	Φωτοκορυφή εστιασμένη στα 140 keV (ενέργεια Τεχνητίου- ^{99m}Tc), με συμμετρικό παράθυρο 10% εκατέρωθεν αυτής.
Ανάλυση μήτρας (matrix resolution)	128 × 128 pixels
Προβολή	Πρόσθια.
Καταγραφή εικόνων	Σειριακή καταγραφή 120 δισδιάστατων στατικών εικόνων (frames), διάρκειας 20 sec η καθεμία (3 εικόνες/λεπτό, συνολικός χρόνος απεικόνισης: 40 λεπτά).

Μετά την ολοκλήρωση της απεικόνισης κάθε δυναμική εξέταση μεταφερόταν στο σταθμό επεξεργασίας της γ-κάμερας, προκειμένου να υποβληθεί σε επεξεργασία και ανάλυση. Αρχικά, το σύνολο των 120 καταγεγραμμένων στατικών εικόνων (frames) προβαλλόταν υπό μορφή ταινίας (cine mode), για να διαπιστωθούν πιθανές πηγές λάθους ή υποβάθμισης της ποιότητας της εξέτασης (π.χ. κίνηση του ασθενούς κατά την απεικόνιση), προκειμένου αυτές να διορθωθούν κατά την επεξεργασία της εικόνας.

Ακολούθησε η μέτρηση της έντασης (ενεργότητας) της επισημασμένης αιματικής δεξαμενής ($^{99m}\text{Tc-RBC}$) στις περιοχές ενδιαφέροντος (regions of interest, ROI) της εξέτασης. Αυτές περιελάμβαναν το υπό μελέτη ήπαρ, την κεντρική αιματική δεξαμενή του σώματος (περιοχή καρδιάς και μεγάλων αγγείων του μεσοθωρακίου) και το υπόστρωμα (background). Στην οθόνη του σταθμού επεξεργασίας, με χρήση κατάλληλου λογισμικού (JETStream Workspace 3.0, Koninklijke Philips Electronics N.V., Milpitas, CA, USA), ο χειριστής ιατρός σχεδίασε επί της δυναμικής εικόνας τρεις περιοχές ενδιαφέροντος, παρόμοιου σχήματος (ορθογωνίου παραλληλογράμμου ή τετραγώνου), ως ακολούθως (**Εικόνα 6.2**):

- (1) Ηπατική Περιοχή Ενδιαφέροντος (Hepatic ROI): Αποτελεί τη βασική περιοχή ενδιαφέροντος της μελέτης. Για τον ορισμό της γενικά προτιμήθηκε η ανώτερη κεντρική προς πλάγια μοίρα του δεξιού λοβού του οργάνου (τμήματα VIII & VI αντίστοιχα [**Εικόνα 1.2**]). Επιλέχθηκε περιοχή της οποίας η αιματική δεξαμενή παρέμεινε ομοιογενής καθόλη τη διάρκεια των 40 λεπτών της εξέτασης, σε θέση που να αποφεύγεται η επιπροβολή εντός του ROI παρακείμενων ανατομικών δομών (νεφρού, σπλήνα, καρδιακών κοιλοτήτων, κοιλιακής αορτής, κάτω κοίλης φλέβας) ή άλλης πιθανής εστιακής αλλοίωσης του ηπατικού παρεγχύματος (αιμαγγειώματος).
- (2) Κεντρική (Καρδιοθωρακική) Περιοχή Ενδιαφέροντος (Central ROI): Αποτελεί την προεξέχουσα συγκέντρωση $^{99m}\text{Tc-RBC}$ εντός του οπτικού πεδίου της εξέτασης. Η ROI τοποθετήθηκε στην κεντρική περιοχή του καρδιακού μίσχου, περιοχή της μέγιστης ενεργότητας εξαιτίας της επιπροβολής των αιματικών δεξαμενών της δεξιάς και εν μέρει της αριστεράς κοιλίας, των κόλπων και των μεγάλων αγγειακών κλάδων του μεσοθωρακίου.



Εικόνα 6.2 Δυναμική εξέταση με επισημασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, βασική (**A**) και υπό φαρμακευτική παρέμβαση με σωματοστατίνη (**B**) (Ομάδα 1, ασθενής #3). Αριστερό μέρος οθόνης: ορισμός περιοχών ενδιαφέροντος (ROI) σε κάθε δυναμική εξέταση (κίτρινη: ηπατική αιματική δεξαμενή· πορτοκαλί: κεντρική (καρδιοθωρακική) αιματική δεξαμενή· κυανή: υπόστρωμα). Δεξί μέρος οθόνης: σειριακές εικόνες (frames) 1 έως 6, που αντιστοιχούν στα δύο πρώτα λεπτά κάθε εξέτασης.

(3) Υπόστρωμα (Background [Bkg] ROI): Τοποθετήθηκε στην περιφέρεια της βάσης του δεξιού ημιθωρακίου, επί τα εκτός του θωρακικού κλωβού και του πνευμονικού παρεγχύματος, σε θέση ώστε να μην επιπροβάλλεται εντός αυτής η αιματική δεξαμενή του παρακείμενου ήπατος. Αντιπροσωπεύει την περιοχή ενεργότητας του υποστρώματος, οι ραδιενεργές κρούσεις του οποίου κατά την επεξεργασία της εικόνας αφαιρέθηκαν τόσο από τις ηπατικές, όσο και από τις καρδιακές κρούσεις:

$$\text{Ηπατική Αιματική Ενεργότητα (ΗπΑΕ)} = [\text{κρούσεις ηπατικής ROI}] - [\text{κρούσεις Bkg ROI}]$$

$$\text{Κεντρική Αιματική Ενεργότητα (ΚεΑΕ)} = [\text{κρούσεις κεντρικής ROI}] - [\text{κρούσεις Bkg ROI}]$$

Αφού επελέγησαν οι ROI, σε κάθε μία από τις 120 σειριακές εικόνες – στιγμιότυπα (frames) της δυναμικής εξέτασης υπολογίσθηκε η εντός εκάστης ROI *μέση τιμή των καταγεγραμμένων ραδιενεργών γεγονότων (κρούσεων, counts) ανά εικονοστοιχείο (pixel) επιφανείας*. Κάθε αναφορά συνεπώς σε κρούσεις εντός ROI δεν υποδηλώνει απόλυτο αριθμό κρούσεων, αλλά μέση τιμή κρούσεων ανά εικονοστοιχείο (counts/pixel).

Η επεξεργασία της εικόνας είναι πιθανό να εισάγει έναν επιπλέον τεχνικό παράγοντα διαφοροποίησης μεταξύ των δύο εξετάσεων κάθε ασθενούς (βασικής και μετά από φαρμακευτική παρέμβαση). Για την ελαχιστοποίηση αυτού του ενδεχομένου, η επεξεργασία των δύο εξετάσεων έγινε ταυτόχρονα, ώστε να διασφαλισθεί η μέγιστη δυνατή σύμπτωση των ROI μεταξύ των δύο εξετάσεων, τόσο ως προς το μέγεθος, κυρίως όμως ως προς την ακριβή τους τοποθέτηση.

Για την ανάλυση της χρονικής διακύμανσης της αιματικής δεξαμενής εντός κάθε περιοχής ενδιαφέροντος (ROI) χρησιμοποιήθηκαν οι κρούσεις κατά τα ακόλουθα χαρακτηριστικά χρονικά σημεία από την έναρξη της εξέτασης: **1°, 5°, 10°, 20°, 30° & 40° λεπτό**. Για λόγους στατιστικής αντιπροσωπευτικότητας των κρούσεων κατά τα συγκεκριμένα χρονικά σημεία της εξέτασης, δεν ελήφθησαν υπόψη οι κρούσεις ενός μεμονωμένου frame (διάρκειας 20 sec), αλλά από κάθε χαρακτηριστική χρονική στιγμή υπολογίσθηκε ο μέσος όρος των κρούσεων τριών διαδοχικών frames (συνολικής διάρκειας 60 sec) (**Εικόνα 6.3**).

6.2. Αιμοδυναμικές μετρήσεις

Κατά τη διεξαγωγή του σπινθηρογραφικού ελέγχου υπό φαρμακευτική παρέμβαση με αγγειοσυσταλτικό φάρμακο (ημέρα 4) μετρήθηκαν εις διπλούν σε κάθε ασθενή οι παράμετροι συστηματικής αιμοδυναμικής: ο καρδιακός ρυθμός και η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ), προκύπτουσα από τη συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) και τη διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) διά του μαθηματικού τύπου: $ΜΑΠ = (ΣΑΠ + 2 \times ΔΑΠ) / 3$. Η αρχική μέτρηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων προηγούνταν της χορήγησης του αγγειοδραστικού φαρμάκου (σωματοστατίνης ή τερλιπρεσσίνης), ενώ η επαναληπτική γινόταν 40-50 λεπτά αργότερα, αμέσως μετά την ολοκλήρωση της σπινθηρογραφικής εξέτασης.

RAW	Baseline				SOMA				CALC.	Baseline				SOMA				RAW	Baseline				SOMA				CALC.	Baseline				SOMA				
	Time	Fr.	Liver	Heart	Bkg	Liver	Heart	Bkg		[L-B]	[H-B]	[L-B]	[H-B]	Time	Fr.	Liver	Heart		Bkg	Liver	Heart	Bkg	[L-B]	[H-B]	[L-B]	[H-B]		Time	Fr.	Liver	Heart	Bkg	Liver	Heart	Bkg	[L-B]
0:20:00	0		331	11113	606	536	9647	1180	-275	10507	-644	8462	20:40:00	61	1742	5537	667	1755	5384	800	1075	4870	955	4584	20:40:00	62	1705	5355	586	1781	5139	800	1119	4759	981	4339
0:40:00	1	1131	7786	566	1390	7605	965	565	7219	425	6640	21:20:00	63	1700	5391	648	1784	5384	819	1052	4743	965	4565	21:20:00	64	1597	5181	665	1865	5421	834	932	4516	1031	4587	
1:00:00	2	1638	6376	651	1937	6123	931	987	5725	1006	5192	22:00:00	65	1697	5120	594	1790	5215	828	1102	4526	962	4387	22:00:00	66	1672	5464	657	1772	5325	803	1015	4747	969	4522	
1:20:00	3	1715	6164	637	1975	5736	1022	1078	5527	953	4714	23:00:00	67	1696	5467	652	1751	5403	789	1044	4815	982	4654	23:00:00	68	1725	5005	635	1791	5248	762	1090	4870	1029	4486	
1:40:00	4	1896	6195	704	2037	5751	935	1192	5491	1102	4816	24:20:00	69	1806	5361	630	1736	5309	832	1176	4731	904	4477	24:20:00	70	1668	5219	617	1746	5318	855	1051	4602	891	4463	
2:00:00	5	1867	5804	697	1987	5543	1031	1170	5107	956	4512	25:20:00	71	1715	5355	591	1745	5234	790	1134	4774	956	4444	25:20:00	72	1759	5232	602	1734	5390	761	1157	4630	973	4629	
2:20:00	6	1859	5784	628	2006	5627	981	1231	5156	1025	4646	26:00:00	73	1686	5247	681	1840	5412	803	1005	4566	1037	4609	26:00:00	74	1511	5126	592	1669	5551	736	1019	4534	933	4815	
2:40:00	7	1839	5826	660	1928	5474	971	1179	5166	957	4903	27:00:00	75	1621	5308	688	1815	5338	756	1013	4700	1059	4582	27:00:00	76	1621	5308	688	1815	5338	756	1013	4700	1059	4582	
3:00:00	8	1774	5848	738	1903	5495	971	1036	5110	932	4524	28:00:00	77	1629	5289	599	1814	5599	741	1030	4690	1073	4859	28:00:00	78	1657	5339	552	1765	5511	810	1105	4787	955	4701	
3:20:00	9	1759	5894	624	1955	5585	991	1135	5270	964	4594	29:20:00	79	1591	5395	616	1768	5420	806	975	4779	962	4614	29:20:00	80	1591	5395	616	1768	5420	806	975	4779	962	4614	
3:40:00	10	1757	5761	654	1957	5559	985	1103	5107	912	4574	30:00:00	81	1642	5266	554	1773	5130	755	1088	4712	1018	4375	30:00:00	82	1634	5377	530	1674	5176	746	1104	4847	928	4430	
4:00:00	11	1842	5602	641	1858	5660	978	1201	4961	890	4692	31:00:00	83	1676	5234	596	1688	5373	774	1078	4636	914	4599	31:00:00	84	1691	5140	610	1691	5340	759	1081	4630	957	4581	
4:20:00	12	1838	5726	659	1909	5564	910	1179	5067	999	4654	32:00:00	85	1624	5075	661	1728	5325	757	963	4414	971	4568	32:00:00	86	1522	5318	596	1686	5427	720	966	4422	966	4707	
4:40:00	13	1750	5677	677	1846	5589	981	1073	5000	865	4608	33:00:00	87	1645	5197	572	1621	5347	769	1073	4625	852	4578	33:00:00	88	1721	5168	638	1683	5450	745	1083	4530	928	4536	
5:00:00	14	1753	5666	627	1846	5594	950	1126	5039	896	4644	34:00:00	89	1607	5378	576	1702	5057	799	1031	4802	912	4627	34:00:00	90	1595	5311	578	1719	5245	727	1017	4733	992	4518	
5:20:00	15	1729	5648	657	1894	5822	932	1072	4991	962	4690	35:00:00	91	1591	5367	583	1702	5101	719	1008	4784	983	4382	35:00:00	92	1675	5179	645	1740	5436	742	1030	4534	998	4694	
5:40:00	16	1754	5650	656	1840	5668	910	1096	5194	930	4758	36:00:00	93	1684	5325	567	1731	5493	728	1127	4758	1003	4765	36:00:00	94	1645	5342	564	1677	5374	745	1081	4778	932	4629	
6:00:00	17	1684	5624	608	1841	5586	882	1076	5016	959	4704	37:00:00	95	1654	5378	559	1721	5448	712	1095	4819	1009	4736	37:00:00	96	1591	5385	539	1721	5514	760	1062	4846	961	4754	
6:20:00	18	1707	5635	647	1890	5554	926	1060	4988	964	4628	38:00:00	97	1540	5089	567	1732	5311	737	973	4522	995	4574	38:00:00	98	1666	5108	537	1756	5424	749	1129	4571	1017	4685	
6:40:00	19	1798	5701	602	1864	5704	834	1196	5099	1030	4870	39:20:00	99	1684	5325	567	1731	5493	728	1127	4758	1003	4765	39:20:00	100	1640	5259	587	1707	5367	744	1053	4672	963	4623	
7:00:00	20	1767	5612	593	1787	5684	873	1174	5019	914	4811	40:00:00	101	1666	5108	537	1756	5424	739	1129	4571	1017	4685	40:00:00	102	1651	5013	590	1672	5389	685	971	4423	987	4704	
7:20:00	21	1699	5555	596	1919	5569	924	1093	4959	995	4645	41:00:00	103	1655	5213	588	1642	5134	740	1067	4625	902	4394	41:00:00	104	1647	4863	597	1637	5326	722	1050	4266	915	4604	
7:40:00	22	1753	5594	618	1856	5491	868	1135	4976	988	4623	42:00:00	105	1591	5250	553	1742	5339	732	1038	4697	1010	4607	42:00:00	106	1642	5380	572	1672	5417	684	1079	4808	929	4733	
8:00:00	23	1712	5621	633	1811	5597	940	1079	4988	871	4627	43:00:00	107	1684	5325	567	1731	5493	728	1127	4758	1003	4765	43:00:00	108	1606	5025	562	1682	5390	802	986	4463	880	4588	
8:20:00	24	1713	5492	640	1837	5509	814	1073	4852	1023	4796	44:00:00	109	1651	5013	590	1672	5389	685	971	4423	987	4704	44:00:00	110	1594	5203	571	1702	5281	723	1023	4632	979	4558	
8:40:00	25	1621	5627	610	1834	5378	818	1011	5017	1016	4650	45:00:00	111	1605	5033	600	1673	5181	732	1005	4433	941	4449	45:00:00	112	1603	5079	567	1681	4927	764	1036	4512	917	4163	
9:00:00	26	1741	5652	664	1801	5746	791	1077	4988	1010	4565	46:00:00	113	1602	5103	591	1745	5390	722	1011	4512	1023	4658	46:00:00	114	1607	5081	572	1622	5202	774	1035	4509	848	4428	
9:20:00	27	1726	5643	591	1821	5591	815	1135	5052	1006	4776	47:00:00	115	1624	5075	661	1728	5325	757	963	4414	971	4568	47:00:00	116	1607	5081	572	1622	5202	774	1035	4509	848	4428	
9:40:00	28	1729	5601	647	1819	5399	885	1002	4954	964	4654	48:00:00	117	1602	5103	591	1745	5390	722	1011	4512	1023	4658	48:00:00	118	1524	5042	555	1736	5181	726	969	4467	1010	4455	
10:00:00	29	1719	5590	583	1781	5367	779	1136	4997	1002	4598	49:00:00	119	1607	5079	567	1681	4927	764	1036	4512	917	4163	49:00:00	120	1524	5042	555	1736	5181	726	969	4467	1010	4455	
10:20:00	30	1729	5675	636	1778	5376	819	1093	4939	959	4757	50:00:00	121	1602	5103	591	1745	5390	722	1011	4512	1023	4658	50:00:00	122	1607	5079	567	1681	4927	764	1036	4512	917	4163	
10:40:00	31	1727	5573	591	1759	5329	849	1136	4982	910	4480	51:00:00	123	1602	5103	591	1745	5390	722	1011	4512	1023	4658	51:00:00	124	1602	5103	591	1745	5390	722	1011	4512	1023	4658	
11:00:00	32	1736	5481	660	1765	5422	826	1076	4821	939	4599	52:00:00	125	1602	5103	591	1745	5390	722	1011	4512	1023	4658													

υπολογιζόμενο “SVR”, ο οποίος μπορεί να θεωρηθεί ότι προσεγγίζει και αντικατοπτρίζει ικανοποιητικά τον πραγματικό.

6.3. Στατιστική ανάλυση

Μεταξύ των τριών υποομάδων του πληθυσμού των κίρρωτικών ασθενών της μελέτης ανάλογα με το στάδιο κλινικής βαρύτητας της νόσου (Α, Β και C, βάσει της κλίμακας Child–Pugh), έγινε σύγκριση της ΗπΑΕ και της ΚεΑΕ κατά τη βασική εξέταση, σε κάθε χαρακτηριστικό χρονικό σημείο (1°, 5°, 10°, 20°, 30° & 40° λεπτό). Λόγω του αρκετά μικρού μεγέθους της κάθε υποομάδας (N<10), για τη σύγκριση επιλέχθηκε η δοκιμασία Student’s t-test ανεξαρτήτων δειγμάτων [88].

Ακολούθως αναλύθηκαν οι δύο ομάδες ασθενών βάσει του αγγειοσυσταλτικού φαρμάκου που τούς χορηγήθηκε (σωματοστατίνη ή τερλιπρεσσίνη). Κάθε ομάδα χρησίμευσε ως μάρτυρας ελέγχου (control) του εαυτού της και, αφού προηγήθηκε έλεγχος της κανονικότητας κατανομής των τιμών, έγινε σύγκριση με τη δοκιμασία Student's t-test ζευγών δειγμάτων της ΗπΑΕ και της ΚεΑΕ μεταξύ βασικής εξέτασης (ημέρα 1) και εξέτασης υπό φαρμακευτική παρέμβαση (ημέρα 4), για κάθε χαρακτηριστικό χρονικό σημείο της εξέτασης (1° έως 40° λεπτό), με σκοπό την ανάδειξη τυχόν διαφορών που θα μπορούσαν να οφείλονται στην επίδραση του αγγειοδραστικού φαρμάκου.

Στη συνέχεια υπολογίσθηκε η ποσοστιαία (%) μεταβολή –θετική ή αρνητική, σε σχέση με τη βασική εξέταση– που επέφερε κάθε φάρμακο στην ΗπΑΕ και την ΚεΑΕ σε κάθε χρονικό σημείο της εξέτασης (1° έως 40° λεπτό). Οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν μεταξύ τους ως προς αυτές τις μεταβολές σε κάθε χρονικό σημείο. Για τη σύγκριση χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Mann – Whitney U, δεδομένου ότι το μέγεθος των συγκρινόμενων ομάδων (N=10) το επέτρεπε.

Όσον αφορά στις αιμοδυναμικές παραμέτρους, αυτές μετρήθηκαν λίγο πριν την έναρξη της παρεμβατικής σπινθηρογραφικής εξέτασης (ημέρα 4) και αμέσως μετά την ολοκλήρωσή της. Προκειμένου να διαπιστωθεί η επίδραση κάθε αγγειοσυσταλτικού φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία, σε κάθε ομάδα συγκρίθηκαν με τη δοκιμασία Student's t-test ζευγών δειγμάτων οι αιμοδυναμικές παράμετροι πριν και μετά την ολοκλήρωση της εξέτασης (αφού προηγήθηκε έλεγχος της κανονικότητας κατανομής

των τιμών).

Από τις δύο μετρήσεις της συστηματικής αγγειακής αντίστασης (SVR) επιπλέον υπολογίσθηκε η ποσοστιαία (%) μεταβολή της, ως μέτρο έκφρασης της επίδρασης κάθε φαρμακευτικής ουσίας στη συστηματική κυκλοφορία. Η (%) μεταβολή της SVR συσχετίσθηκε με την (%) μεταβολή που προκάλεσε κάθε φάρμακο στην ΗΠΑΕ και την ΚεΑΕ –σε σχέση με τη βασική εξέταση αναφοράς– κατά το τέλος της εξέτασης (40^ο λεπτό). Για τη σύγκριση επελέγησαν οι τιμές ΗΠΑΕ και ΚεΑΕ του 40^{ου} λεπτού, ως πλησιέστερες χρονικά στη δεύτερη μέτρηση της SVR. Η ανάλυση συσχέτισης έγινε με τη δοκιμασία Spearman's rank, με τιμές συντελεστή συσχέτισης (r) κάτω από 0,3 να υποδηλώνουν απουσία συσχέτισης, μεταξύ 0,3 και 0,5 ήπια, μεταξύ 0,5 και 0,7 μέτρια και άνω του 0,7 ισχυρή συσχέτιση.

Όλες οι συγκρίσεις αφορούν σε αμφίπλευρους (2-tailed) ελέγχους. Η αριθμητική τιμή της έντασης (ενεργότητας) της αιματικής δεξαμενής εντός μιας περιοχής ενδιαφέροντος (ΗΠΑΕ & ΚεΑΕ) αντιστοιχεί σε μέση τιμή κρούσεων ανά εικονοστοιχείο (mean counts/pixel). Τα αριθμητικά δεδομένα μετρήσεων των διαφόρων μεταβλητών εκφράζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (mean \pm standard deviation [SD]). Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας χρησιμοποιήθηκε τυπικά η τιμή $p < 0,05$. Εντός των πινάκων αποτελεσμάτων οι στατιστικές σημαντικές τιμές p αναγράφονται με έντονη γραφή.

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Office Excel v. 2016 (Microsoft Inc., Redmond, WA, USA) σε συνδυασμό με τα πρόσθετα λογισμικά Exstat v. 2.0 και Stat Cat v. 3.7.1 [89,90]. Τα γραφήματα δημιουργήθηκαν με το λογισμικό Prism v. 8 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

7.1. Χαρακτηριστικά πληθυσμού & ομάδων μελέτης

Στον **Πίνακα 7.1** συνοψίζονται τα χαρακτηριστικά των δύο ομάδων της μελέτης όσον αφορά στα δημογραφικά στοιχεία, στην αιτιολογία της ηπατικής κίρρωσης, στη βαρύτητα αυτής (βαθμονόμηση κατά Child–Pugh) και στις βασικές κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους της νόσου. Αναλυτικά τα χαρακτηριστικά των ασθενών των Ομάδων 1 (ΣΩΜ) και 2 (ΤΕΡ) παρατίθενται στους **Πίνακες 7.2 & 7.3** αντίστοιχα.

Πίνακας 7.1 Χαρακτηριστικά ασθενών των δύο ομάδων της μελέτης βάσει του χορηγηθέντος αγγειοσυσταλτικού φαρμάκου (Ομάδα 1: **Σωματοστατίνη**, Ομάδα 2: **Τερλιπρεσσίνη**). Τα αριθμητικά δεδομένα μετρήσεων εκφράζονται ως μέση τιμή (mean) ± τυπική απόκλιση (SD). (Συντομογραφίες: HBV – ιός ηπατίτιδας Β [hepatitis B virus]· HCV – ιός ηπατίτιδας C [hepatitis C virus]· INR – διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο [international normalized ratio])

		ΟΜΑΔΑ 1 (ΣΩΜ) (N=10)	ΟΜΑΔΑ 2 (ΤΕΡ) (N=10)
Ηλικία (έτη)		57,5 ± 12,2	55,0 ± 11,3
Φύλο	Άνδρες	8	9
	Γυναίκες	2	1
Αιτιολογία κίρρωσης	Αλκοόλ	8	7
	HBV	1	1
	HCV	1	2
Βαρύτητα κίρρωσης (Child–Pugh)	A	3	2
	B	4	3
	C	3	5
Οισοφαγογαστρικοί κίρσοι (βαθμός)	II	5	5
	III	5	5
Ιστορικό κίρσορραγίας		2	3
Ασκίτης		4	5
Τρανσαμινάση Αλανίνης – ALT (U/L)		38 ± 10	42 ± 12
Χρόνος προθρομβίνης – PT (ως INR)		1,29 ± 0,34	1,33 ± 0,32
Χολερυθρίνη ολική – TBil (mg/dl)		3,0 ± 1,2	3,3 ± 1,6
Αλβουμίνη – Alb (gr/dl)		2,9 ± 0,9	2,7 ± 0,8

Πίνακας 7.2 Ομάδα 1 (σωματοστατικής).

	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ	ALT (U/L)	INR	Tbil (mg/dl)	Alb (gr/dl)	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ CHILD-PUGH	ΑΣΚΙΤΗΣ	ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΙΡΡΩΣΗΣ	ΚΙΡΣΟΙ (ΒΑΘΜΟΣ)	Ηx ΚΙΡΣΟΡ-ΡΑΓΙΑΣ
Ασθ. 1	A	59	54	1,32	3,9	1,8	C	ΝΑΙ	Αλκοόλ	III	ΝΑΙ
Ασθ. 2	A	58	29	1,21	1,3	3,2	A	ΟΧΙ	Αλκοόλ	II	ΟΧΙ
Ασθ. 3	Θ	53	26	1,75	4,1	2,1	C	ΝΑΙ	HBV	III	ΟΧΙ
Ασθ. 4	A	45	52	1,27	4,7	1,3	C	ΝΑΙ	Αλκοόλ	III	ΝΑΙ
Ασθ. 5	A	58	34	0,88	2,9	3,4	B	ΟΧΙ	Αλκοόλ	II	ΟΧΙ
Ασθ. 6	A	42	30	1,79	3,7	3,2	B	ΟΧΙ	Αλκοόλ	III	ΟΧΙ
Ασθ. 7	A	73	32	1,43	2,4	4,1	A	ΟΧΙ	Αλκοόλ	II	ΟΧΙ
Ασθ. 8	A	49	46	0,98	2,8	3,3	B	ΝΑΙ	Αλκοόλ	III	ΟΧΙ
Ασθ. 9	Θ	79	30	0,79	1,3	3,6	A	ΟΧΙ	HCV	II	ΟΧΙ
Ασθ. 10	A	67	42	1,49	2,4	2,8	B	ΟΧΙ	Αλκοόλ	II	ΟΧΙ
Mean		57,5	38	1,29	3,0	2,9					
SD		12,2	10	0,34	1,2	0,9					

Πίνακας 7.3 Ομάδα 2 (τερλιπρεσσίνης).

	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ	ALT (U/L)	INR	Tbil (mg/dl)	Alb (gr/dl)	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ CHILD-PUGH	ΑΣΚΙΤΗΣ	ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΙΡΡΩΣΗΣ	ΚΙΡΣΟΙ (ΒΑΘΜΟΣ)	Ηx ΚΙΡΣΟΡ-ΡΑΓΙΑΣ
Ασθ. 11	A	51	63	1,81	3,9	2,8	C	ΝΑΙ	Αλκοόλ	III	ΝΑΙ
Ασθ. 12	Θ	54	32	1,53	1,6	3,6	A	ΟΧΙ	HBV	II	ΟΧΙ
Ασθ. 13	A	68	45	1,24	4,8	2,2	C	ΝΑΙ	Αλκοόλ	III	ΟΧΙ
Ασθ. 14	A	78	50	1,22	3,4	1,8	C	ΟΧΙ	HCV	II	ΟΧΙ
Ασθ. 15	A	54	27	1,79	5,1	2,8	B	ΟΧΙ	Αλκοόλ	III	ΝΑΙ
Ασθ. 16	A	42	35	1,02	4,8	1,3	C	ΝΑΙ	Αλκοόλ	III	ΟΧΙ
Ασθ. 17	A	44	54	1,33	4,4	2,6	C	ΝΑΙ	Αλκοόλ	II	ΟΧΙ
Ασθ. 18	A	44	37	0,98	1,1	3,9	A	ΟΧΙ	HCV	II	ΟΧΙ
Ασθ. 19	A	55	48	0,93	1,2	3,3	B	ΝΑΙ	Αλκοόλ	III	ΝΑΙ
Ασθ. 20	A	60	32	1,49	2,6	3,2	B	ΟΧΙ	Αλκοόλ	II	ΟΧΙ
Mean		55,0	42	1,33	3,3	2,7					
SD		11,3	12	0,32	1,6	0,8					

7.2. Συστηματική αιμοδυναμική επίδραση & ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων

Στον Πίνακα 7.4 παρατίθενται οι τιμές των αιμοδυναμικών παραμέτρων πριν την έναρξη και μετά το τέλος της παρεμβατικής εξέτασης (ημέρα 4) για την ομάδα που έλαβε σωματοστατίνη. Οι αντίστοιχες τιμές των ασθενών που έλαβαν τερλιπρεσσίνη περιέχονται στον Πίνακα 7.5. Όπως εύκολα μπορεί να διαπιστώσει κανείς και από τον συγκριτικό Πίνακα 7.6, η τερλιπρεσσίνη αύξησε σημαντικά τη μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) και τη συστηματική αγγειακή αντίσταση (SVR) και ελάττωσε σημαντικά την καρδιακή συχνότητα και την καρδιακή παροχή (ΚΠ). Η μόνη σημαντική (οριακά) μεταβολή που επέφερε η σωματοστατίνη αφορούσε στη μείωση της ΜΑΠ, ενώ μείωσε (μη-σημαντικά) την καρδιακή συχνότητα και την ΚΠ και αύξησε ελαφρώς την SVR.

Πίνακας 7.4 Αιμοδυναμικές παράμετροι ασθενών ομάδας σωματοστατίνης.

	ΠΡΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ				ΜΕΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ			
	ΜΑΠ (mmHg)	Συχνότητα (bpm)	ΚΠ (L/min)	SVR (dynes/sec/cm ⁻⁵)	ΜΑΠ (mmHg)	Συχνότητα (bpm)	ΚΠ (L/min)	SVR (dynes/sec/cm ⁻⁵)
Ασθ. 1	100,4	70	7,8	1030	103,7	70	7,4	1121
Ασθ. 2	109,2	75	9,3	939	107,8	64	8,8	980
Ασθ. 3	85,8	83	5,5	1248	82,6	82	6,2	1066
Ασθ. 4	89,4	66	6,5	1100	83,8	62	5,2	1289
Ασθ. 5	86,2	88	6,3	1095	87,6	65	5,2	1348
Ασθ. 6	92,1	78	8,7	847	81,5	68	6,4	1019
Ασθ. 7	90,3	76	7,4	976	82,7	80	5,9	1121
Ασθ. 8	107,2	86	7,1	1208	92,8	74	7,9	940
Ασθ. 9	84,1	64	5,9	1140	81,1	72	6,2	1046
Ασθ. 10	91,2	74	8,9	820	85,8	63	8,3	827
Mean	93,6	76,0	7,3	1040	88,9	70,0	6,8	1076
SD	8,9	8,0	1,3	145	9,6	7,0	1,3	155

Στη συστηματική δράση της τερλιπρεσσίνης θα πρέπει επίσης να αποδοθούν οι παρατηρηθείσες φαρμακολογικές παρενέργειες που καταγράφηκαν στην Ομάδα 2. Συγκεκριμένα, τρεις ασθενείς ανέφεραν γαστρεντερικές διαταραχές, οι δύο (#12 & #13)

Πίνακας 7.5 Αιμοδυναμικές παράμετροι ασθενών ομάδας **τερλιπρεσσίνης**.

	ΠΡΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΕΡΛΙΠΡΕΣΣΙΝΗΣ				ΜΕΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΕΡΛΙΠΡΕΣΣΙΝΗΣ			
	ΜΑΠ (mmHg)	Συχνότητα (bpm)	ΚΠ (L/min)	SVR (dynes/sec/cm ⁻⁵)	ΜΑΠ (mmHg)	Συχνότητα (bpm)	ΚΠ (L/min)	SVR (dynes/sec/cm ⁻⁵)
Ασθ. 11	110,4	79	9,4	940	117,2	72	8,8	1065
Ασθ. 12	84,2	80	5,9	1142	91,6	65	5,3	1383
Ασθ. 13	88,1	84	9,5	742	110,2	68	7,2	1224
Ασθ. 14	90,2	88	8,4	859	98,5	80	6,9	1142
Ασθ. 15	80,3	86	6,2	1036	90,4	64	5,2	1391
Ασθ. 16	83,2	76	8,8	756	88,8	68	5,1	1393
Ασθ. 17	104,2	67	7,3	1142	109,1	71	6,2	1408
Ασθ. 18	81,3	78	6,1	1066	87,3	66	5,7	1225
Ασθ. 19	108,8	73	7,2	1209	102,3	76	7,4	1106
Ασθ. 20	82,1	69	7,1	925	92,3	70	6,6	1119
Mean	91,3	78,0	7,6	982	98,8	70,0	6,4	1246
SD	11,9	7,0	1,4	164	10,5	5,0	1,2	136

Πίνακας 7.6 Σύγκριση των **μεταβολών** που επέφερε στις **αιμοδυναμικές παραμέτρους** κάθε ομάδας η χορήγηση του αγγειοσυσταλτικού φαρμάκου.

	ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΠΡΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	ΜΕΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	<i>p</i>
ΟΜΑΔΑ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ	Μέση αρτηριακή πίεση – ΜΑΠ (mmHg)	93,6 ± 8,9	88,9 ± 9,6	0,04
	Καρδιακός ρυθμός (bpm)	76 ± 8	70 ± 7	0,12
	Καρδιακή παροχή – ΚΠ (L/min)	7,3 ± 1,3	6,8 ± 1,3	0,13
	Συστηματική αγγειακή αντίσταση – SVR (dynes/sec/cm ⁻⁵)	1040 ± 145	1076 ± 155	0,54
ΟΜΑΔΑ ΤΕΡΛΙΠΡΕΣΣΙΝΗΣ	Μέση αρτηριακή πίεση – ΜΑΠ (mmHg)	91,3 ± 11,9	98,8 ± 10,5	0,008
	Καρδιακός ρυθμός (bpm)	78 ± 7	70 ± 5	0,03
	Καρδιακή παροχή – ΚΠ (L/min)	7,6 ± 1,4	6,4 ± 1,2	0,01
	Συστηματική αγγειακή αντίσταση – SVR (dynes/sec/cm ⁻⁵)	982 ± 164	1246 ± 136	0,003

υπό μορφή διάρροιας μετά το πέρας της εξέτασης και ο τρίτος (#16) ως αίσθημα έπειξης. Η πρώτη ασθενής ανέφερε επίσης αίσθημα θερμότητας στο πρόσωπο (flush). Στην Ομάδα 1 δεν καταγράφηκαν ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες που να μπορούν να αποδοθούν στη χορήγηση σωματοστατίνης.

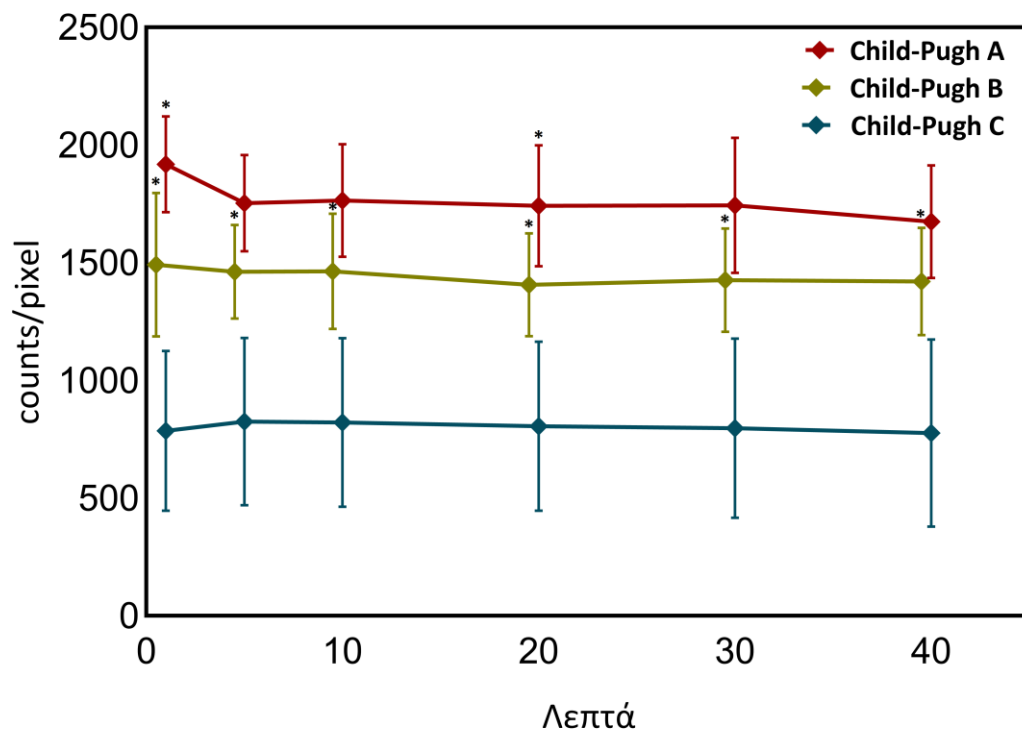
7.3. Σύγκριση ηπατικής αιματικής ενεργότητας (ΗπΑΕ) μεταξύ των σταδίων της κίρρωσης

Επί του συνολικού πληθυσμού των κίρρωτικών της μελέτης (N=20) στη βασική εξέταση (χωρίς φαρμακευτική παρέμβαση), η ηπατική αιμάτωση (ΗπΑΕ) βρέθηκε να κυμαίνεται αντιστρόφως της κλινικής βαρύτητας της κίρρωσης. Οι σημαντικότερες διαφορές διαπιστώθηκαν μεταξύ των σταδίων Child–Pugh **B και C** για το σύνολο των χρονικών σημείων της δυναμικής εξέτασης, ενώ μεταξύ των σταδίων **A και B** σημαντικές διαφορές καταγράφηκαν στο 1^ο (1918±204 vs. 1492±305, $p=0,029$) και οριακά στο 20^ο λεπτό (1742±257 vs. 1407±219, $p=0,044$). Στις υπόλοιπες χρονικές στιγμές η διαφορά μεταξύ A & B κινήθηκε λίγο πάνω από το όριο στατιστικής σημαντικότητας (**Πίνακας 7.7** και **Γράφημα 7.1**). Εκ των ανωτέρω είναι προφανές ότι η διαφορά μεταξύ των σταδίων A και C ήταν στατιστικά σημαντική για το σύνολο των χρονικών σημείων της εξέτασης.

Πίνακας 7.7 Σύγκριση της ηπατικής ενεργότητας (ΗπΑΕ, σε counts/pixel) μεταξύ των σταδίων βαρύτητας της κίρρωσης (κατά Child–Pugh) σε κάθε χρονικό σημείο της εξέτασης.

Λεπτό	CHILD-PUGH A	CHILD-PUGH B	CHILD-PUGH C	p [A vs. B]	p [B vs. C]
1	1918 ± 204	1492 ± 305	806 ± 359	0,029	0,016
5	1753 ± 205	1462 ± 199	825 ± 356	0,055	0,022
10	1765 ± 239	1464 ± 245	822 ± 358	0,066	0,027
20	1742 ± 257	1407 ± 219	825 ± 356	0,044	0,028
30	1744 ± 287	1426 ± 220	797 ± 381	0,057	0,026
40	1675 ± 239	1421 ± 228	777 ± 398	0,084	0,024

ΗπαΕ



Γράφημα 7.1 Σύγκριση της ηπατικής ενεργότητας (ΗπαΕ, σε counts/pixel) μεταξύ των σταδίων βαρύτητας της κίρρωσης (κατά Child-Pugh) σε κάθε χρονικό σημείο της εξέτασης (* $p < 0,05$).

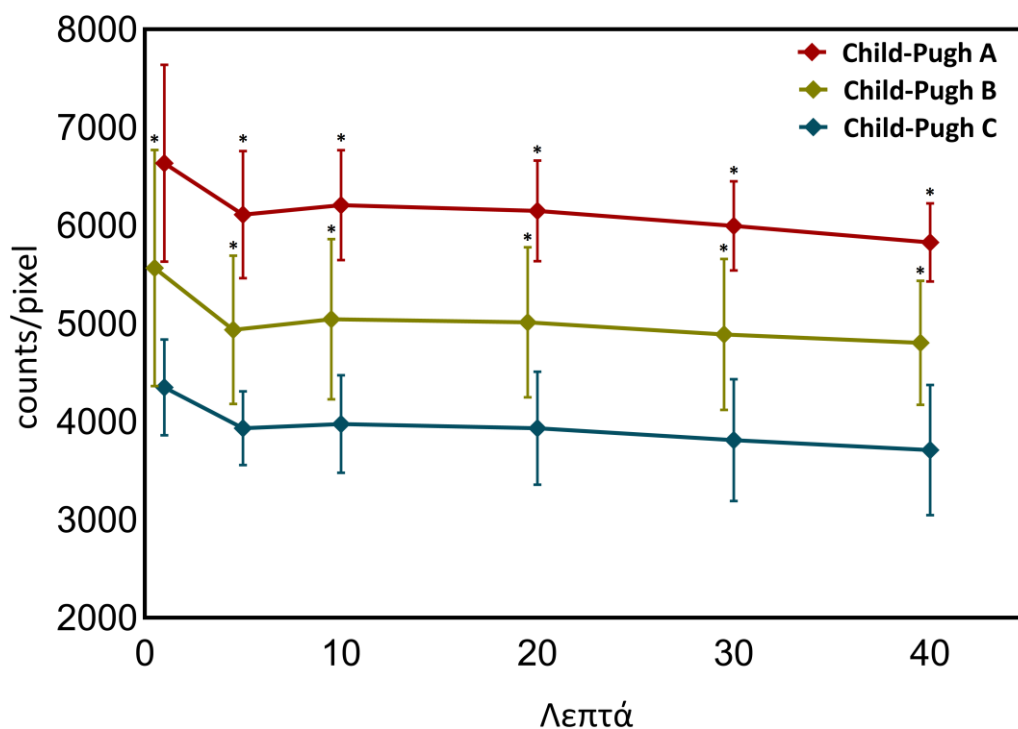
7.4. Σύγκριση κεντρικής αιματικής ενεργότητας (ΚεΑΕ) μεταξύ των σταδίων της κίρρωσης

Όσον αφορά στη συγκέντρωση ^{99m}Tc -RBC στο κεντρικό (καρδιοθωρακικό) αγγειακό διαμέρισμα (ΚεΑΕ), παρατηρήθηκε επίσης σημαντική αντίστροφη διακύμανση ως προς το κλινικό στάδιο της κίρρωσης, με εξαίρεση το 1^ο λεπτό μεταξύ των σταδίων A και B (6636 ± 1003 vs. 5568 ± 1204 , $p = 0,093$). Από το χρονικό εκείνο σημείο και μετά όλες οι διαφορές κινήθηκαν σε σημαντικά επίπεδα, τόσο μεταξύ των σταδίων **B και C**, όσο και μεταξύ των **A και B** (Πίνακας 7.8 και **Γράφημα 7.2**). Βάσει των ανωτέρω και η διαφορά μεταξύ των σταδίων A και C ήταν σημαντική για το σύνολο της εξέτασης.

Πίνακας 7.8 Σύγκριση της κεντρικής (καρδιοθωρακικής) ενεργότητας (ΚεΑΕ, σε counts/pixel) μεταξύ των **σταδίων βαρύτητας της κίρρωσης (κατά Child–Pugh)** σε κάθε χρονικό σημείο της εξέτασης.

Λεπτό	CHILD-PUGH A	CHILD-PUGH B	CHILD-PUGH C	p [A vs. B]	p [B vs. C]
1	6636 ± 1003	5568 ± 1204	4350 ± 489	0,093	0,027
5	6111 ± 649	4937 ± 756	3933 ± 376	0,012	0,011
10	6209 ± 561	5044 ± 818	3976 ± 498	0,013	0,019
20	6150 ± 513	5014 ± 765	3933 ± 577	0,010	0,020
30	5997 ± 455	4890 ± 770	3813 ± 622	0,011	0,028
40	5827 ± 398	4805 ± 633	3712 ± 664	0,007	0,019

ΚεΑΕ



Γράφημα 7.2 Σύγκριση της κεντρικής (καρδιοθωρακικής) ενεργότητας (ΚεΑΕ, σε counts/pixel) μεταξύ των **σταδίων βαρύτητας της κίρρωσης (κατά Child–Pugh)** σε κάθε χρονικό σημείο της εξέτασης (* $p < 0,05$).

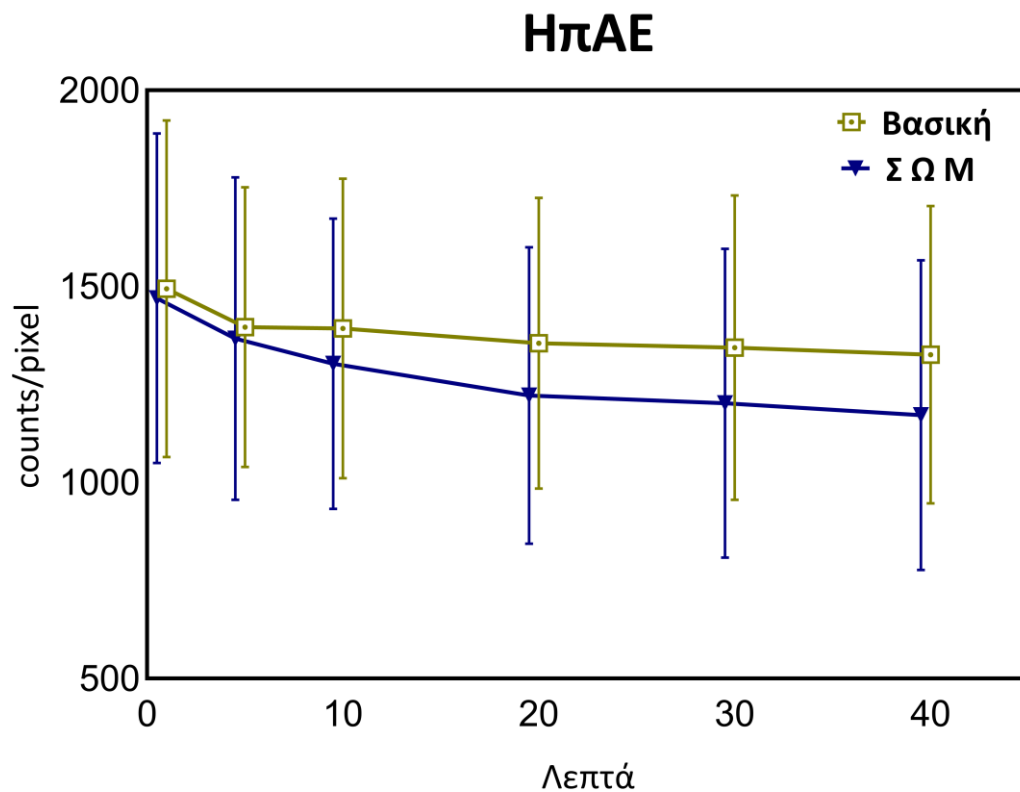
7.5. Επίδραση αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων στην ΗπΑΕ

Στους κίρρωτικούς ασθενείς που χορηγήθηκε **σωματοστατίνη** (Ομάδα 1) η μέση ενεργότητα στην περιοχή του ήπατος (ΗπΑΕ, σε counts/pixel) παρουσίασε πτωτική τάση –σε σύγκριση με τη βασική εξέταση–, χωρίς η μεταξύ τους διαφορά να γίνει

στατιστικά σημαντική σε κάποιο χρονικό σημείο της εξέτασης, αν και προσέγγισε το όριο σημαντικότητας κατά το τελευταίο δεκάλεπτο της εξέτασης (**Πίνακας 7.9** και **Γράφημα 7.3**).

Πίνακας 7.9 Ηπατική ενεργότητα (ΗπΑΕ, σε counts/pixel) σε κάθε χρονικό σημείο της εξέτασης, χωρίς και υπό την επίδραση **σωματοστατίνης**.

Λεπτό	ΒΑΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ	ΕΞΕΤΑΣΗ ΥΠΟ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ	<i>p</i>
1	1494 ± 429	1470 ± 420	0,787
5	1396 ± 357	1367 ± 411	0,708
10	1393 ± 382	1303 ± 370	0,197
20	1355 ± 371	1222 ± 378	0,076
30	1344 ± 388	1202 ± 394	0,057
40	1326 ± 379	1172 ± 395	0,057



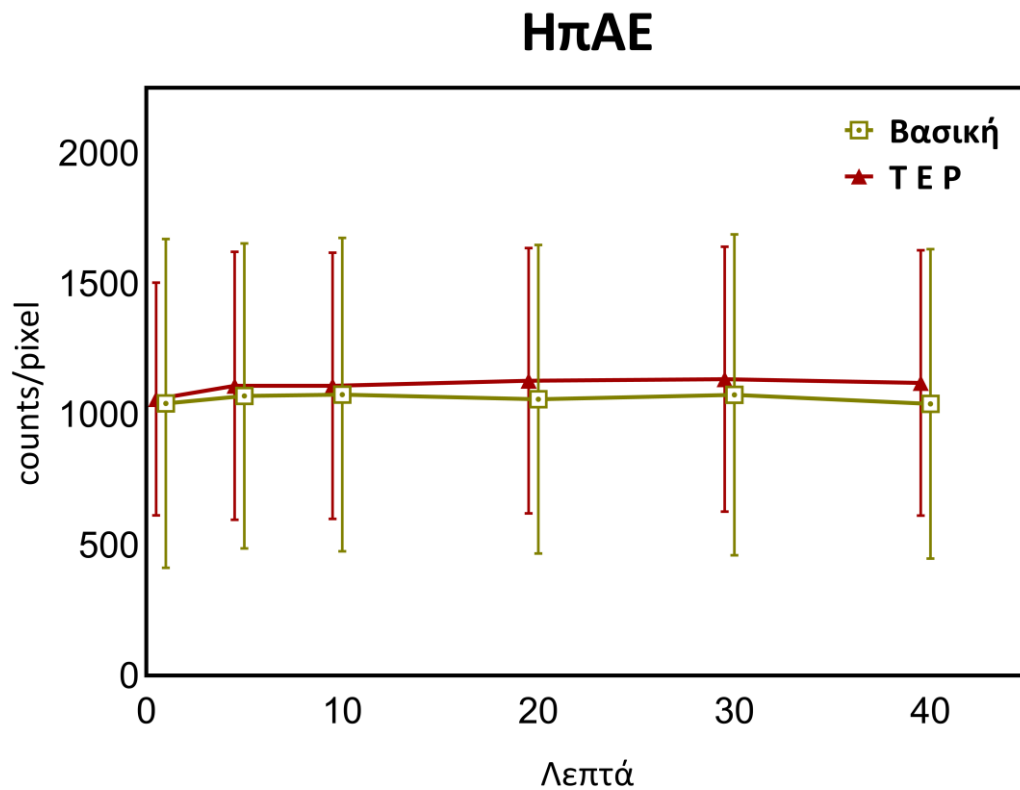
Γράφημα 7.3 Μεταβολή της ηπατικής αιματικής ενεργότητας (ΗπΑΕ) μεταξύ βασικής και παρεμβατικής εξέτασης στην ομάδα της **σωματοστατίνης**.

Οι κίρρωτικοί που έλαβαν **τερλιπρεσσίνη** (Ομάδα 2) παρουσίασαν οριακά ανοδική τάση της ΗπΑΕ –σε σχέση με τη βασική εξέταση–, που επίσης δεν έφθασε ούτε

προσέγγισε σε στατιστικώς σημαντικά επίπεδα μέχρι το 40^ο λεπτό της εξέτασης (Πίνακας 7.10 και Γράφημα 7.4).

Πίνακας 7.10 Ηπατική ενεργότητα (ΗπΑΕ, σε counts/pixel) σε κάθε χρονικό σημείο της εξέτασης, χωρίς και υπό την επίδραση **τερλιπρεσσίνης**.

Λεπτό	ΒΑΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ	ΕΞΕΤΑΣΗ ΥΠΟ ΤΕΡΛΙΠΡΕΣΣΙΝΗ	<i>p</i>
1	1042 ± 630	1059 ± 446	0,885
5	1071 ± 584	1110 ± 513	0,493
10	1076 ± 600	1110 ± 510	0,587
20	1058 ± 591	1129 ± 508	0,18
30	1075 ± 614	1135 ± 507	0,282
40	1041 ± 593	1121 ± 508	0,135



Γράφημα 7.4 Μεταβολή της ηπατικής αιματικής ενεργότητας (ΗπΑΕ) μεταξύ βασικής και παρεμβατικής εξέτασης στην ομάδα της **τερλιπρεσσίνης**.

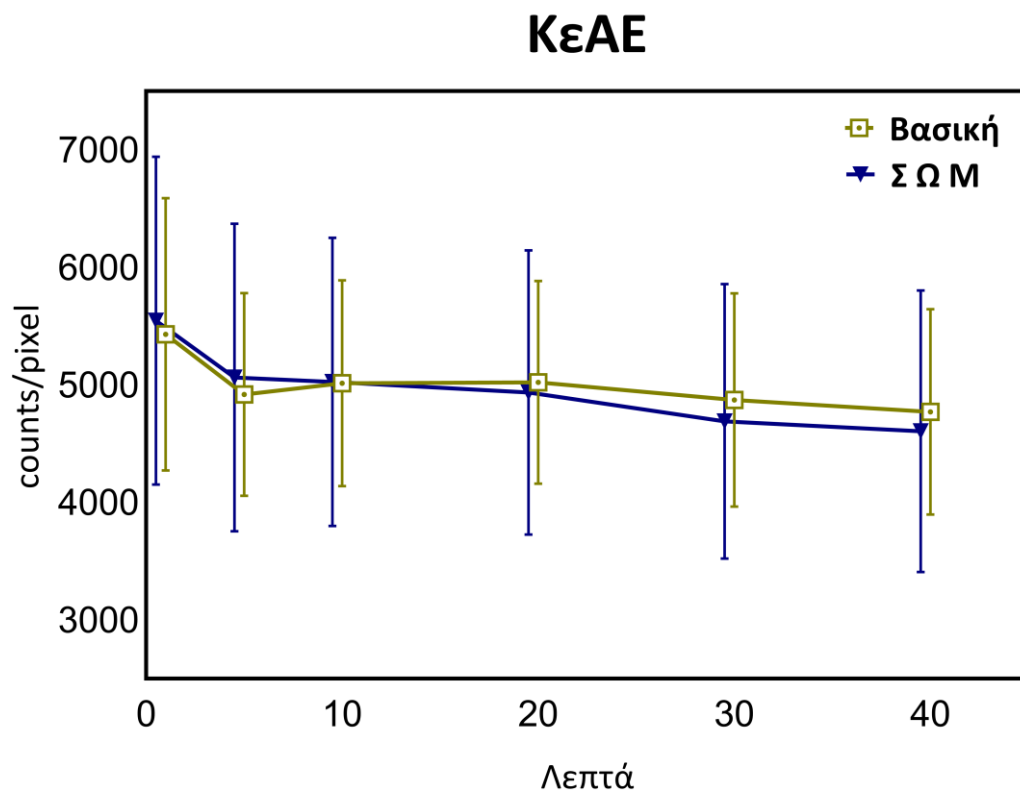
7.6. Επίδραση αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων στην ΚεΑΕ

Υπό χορήγηση σωματοστατίνης (**Ομάδα 1**) η μέση τιμή της αιματικής ενεργότητας στην καρδιοθωρακική αιματική δεξαμενή εμφάνισε μικρή άνοδο μεταξύ 1^{ου} και 10^{ου}

λεπτού, ενώ στη συνέχεια οι μέσες τιμές κυμάνθηκαν σε επίπεδα ελαφρώς χαμηλότερα από εκείνα της βασικής εξέτασης. Σε κάθε περίπτωση αυτές οι μεταβολές κινήθηκαν μακριά από τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας (Πίνακας 7.11 και Γράφημα 7.5).

Πίνακας 7.11 Καρδιοθωρακική ενεργότητα (ΚεΑΕ, σε counts/pixel) σε κάθε χρονικό σημείο της εξέτασης, χωρίς και υπό την επίδραση **σωματοστατίνης**.

Λεπτό	ΒΑΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ	ΕΞΕΤΑΣΗ ΥΠΟ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ	p
1	5432 ± 1159	5548 ± 1395	0,761
5	4919 ± 862	5064 ± 1309	0,627
10	5015 ± 875	5026 ± 1227	0,97
20	5022 ± 862	4936 ± 1209	0,773
30	4872 ± 908	4690 ± 1169	0,555
40	4771 ± 873	4607 ± 1199	0,578

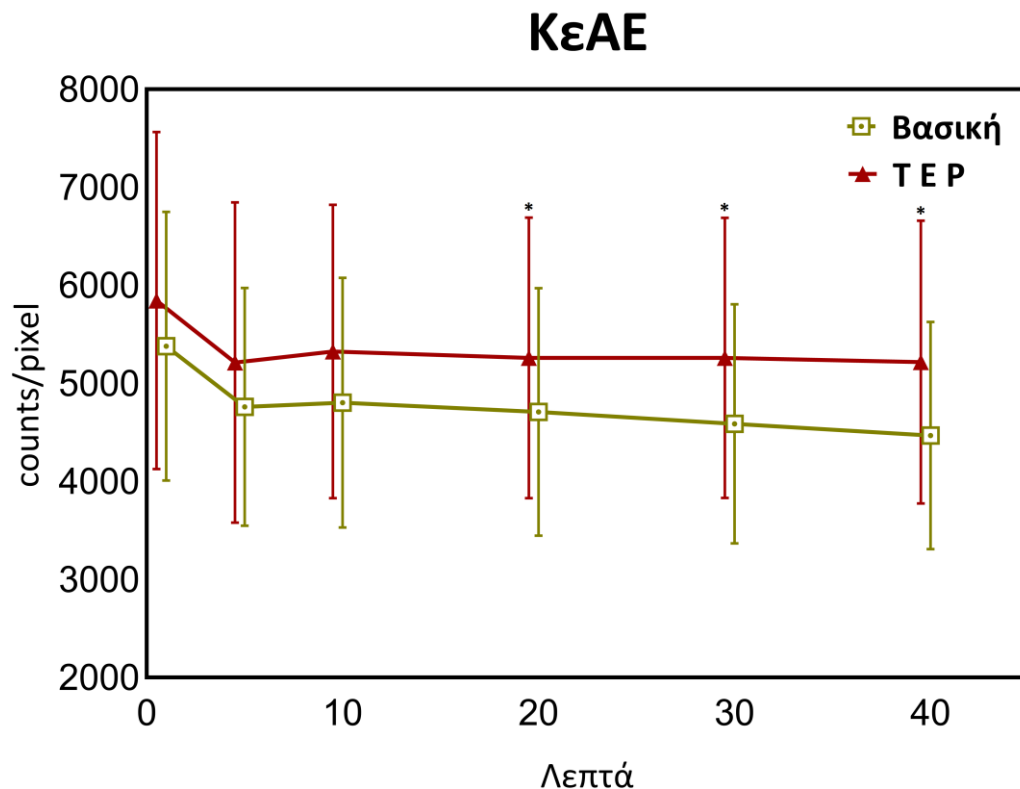


Γράφημα 7.5 Μεταβολή της κεντρικής αιματικής ενεργότητας (ΚεΑΕ) μεταξύ βασικής και παρεμβατικής εξέτασης στην ομάδα της **σωματοστατίνης**.

Στην **Ομάδα 2** που χορηγήθηκε τερλιπρεσσίνη η ΚεΑΕ παρουσίασε αύξηση σε σύγκριση με τις βασικές μετρήσεις. Μέχρι το 5^ο λεπτό η αύξηση δεν ήταν σημαντική, πλησίασε όμως τη στατιστική σημαντικότητα στο 10^ο λεπτό και παρέμεινε σημαντική από το 20^ο λεπτό μέχρι το πέρας της εξέτασης (**Πίνακας 7.12** και **Γράφημα 7.6**).

Πίνακας 7.12 Καρδιοθωρακική ενεργότητα (ΚεΑΕ, σε counts/pixel) σε κάθε χρονικό σημείο της εξέτασης, χωρίς και υπό την επίδραση **τερλιπρεσσίνης**.

Λεπτό	ΒΑΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ	ΕΞΕΤΑΣΗ ΥΠΟ ΤΕΡΛΙΠΡΕΣΣΙΝΗ	<i>p</i>
1	5381 ± 1371	5847 ± 1719	0,17
5	4761 ± 1213	5213 ± 1633	0,112
10	4804 ± 1274	5326 ± 1497	0,059
20	4710 ± 1263	5262 ± 1432	0,03
30	4589 ± 1220	5262 ± 1429	0,012
40	4470 ± 1159	5219 ± 1443	0,011



Γράφημα 7.6 Μεταβολή της κεντρικής αιματικής ενεργότητας (ΚεΑΕ) μεταξύ βασικής και παρεμβατικής εξέτασης στην ομάδα της **τερλιπρεσσίνης** (**p*<0,05).

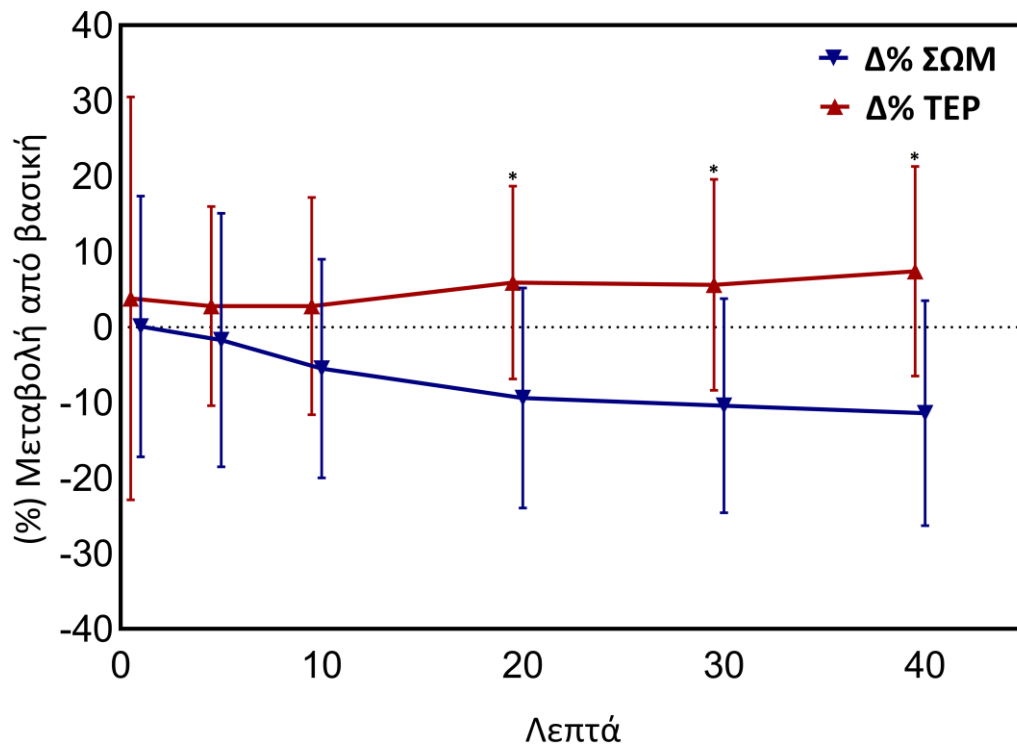
7.7. Σύγκριση επίδρασης αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων στην ΗπΑΕ

Η (%) μεταβολή της ΗπΑΕ –σε σχέση με τη βασική εξέταση– που επέφερε η σωματοστατίνη ήταν αρνητική ήδη από το 5^ο λεπτό και διευρύνθηκε προοδευτικά μέχρι το 40^ο. Η τερλιπρεσσίνη αντίθετα προκάλεσε θετική μεταβολή κυρίως μετά το 10^ο λεπτό, με αποτέλεσμα η μεταξύ των δύο φαρμάκων διαφορά να ανέλθει σε σημαντικά επίπεδα από το 20^ο λεπτό μέχρι το τέλος της εξέτασης (Πίνακας 7.13 και Γράφημα 7.7).

Πίνακας 7.13 Σύγκριση μεταξύ σωματοστατίνης & τερλιπρεσσίνης ως προς την (%) μεταβολή της ηπατικής ενεργότητας (ΗπΑΕ) σε κάθε χρονικό σημείο της εξέτασης.

Λεπτό	ΟΜΑΔΑ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΤΕΡΛΙΠΡΕΣΣΙΝΗΣ	<i>p</i>
1	0,1 ± 17,3	3,8 ± 26,7	0,85
5	-1,7 ± 16,8	2,8 ± 13,2	0,521
10	-5,5 ± 14,5	2,8 ± 14,4	0,241
20	-9,4 ± 14,6	5,9 ± 12,8	0,038
30	-10,4 ± 14,2	5,6 ± 14,0	0,031
40	-11,4 ± 14,9	7,4 ± 13,9	0,011

ΗπΑΕ



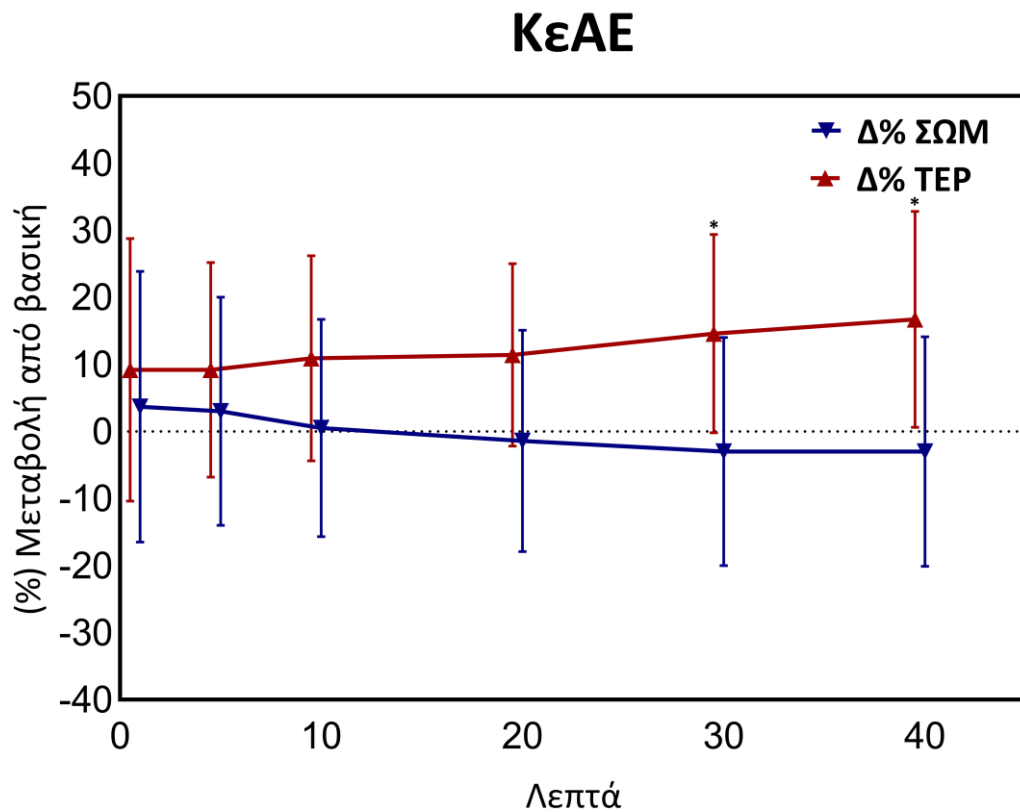
Γράφημα 7.7 Σύγκριση της (%) μεταβολής της ηπατικής αιματικής ενεργότητας (ΗπΑΕ) μεταξύ των ομάδων σωματοστατίνης και τερλιπρεσσίνης σε κάθε χρονικό σημείο της εξέτασης (**p*<0,05).

7.8. Σύγκριση επίδρασης αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων στην ΚεΑΕ

Στην καρδιοθωρακική αιματική δεξαμενή η σωματοστατίνη επέφερε επίσης αρνητική μεταβολή αισθητή μετά το 10^ο λεπτό, η οποία διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της εξέτασης. Αντιθέτως, η τερλιπρεσσίνη επέφερε σαφώς θετική (αυξητική) μεταβολή της ΚεΑΕ κατά το ίδιο διάστημα. Η μεταξύ τους διαφορά πλησίασε τη στατιστική σημαντικότητα στο 20^ο λεπτό και έγινε σημαντική κατά το τελευταίο δεκάλεπτο της εξέτασης (**Πίνακας 7.14** και **Γράφημα 7.8**).

Πίνακας 7.14 Σύγκριση μεταξύ σωματοστατίνης & τερλιπρεσσίνης ως προς την (%) μεταβολή της καρδιοθωρακικής ενεργότητας (ΚεΑΕ) σε κάθε χρονικό σημείο της εξέτασης.

Λεπτό	ΟΜΑΔΑ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΤΕΡΛΙΠΡΕΣΣΙΝΗΣ	<i>p</i>
1	3,7 ± 20,2	9,2 ± 19,6	0,85
5	3,0 ± 17,0	9,2 ± 16,0	0,473
10	0,5 ± 16,2	10,9 ± 15,3	0,140
20	-1,4 ± 16,5	11,4 ± 13,6	0,075
30	-3,0 ± 17,0	14,6 ± 14,8	0,014
40	-3,0 ± 17,1	16,7 ± 16,1	0,011



Γράφημα 7.8 Σύγκριση της (%) μεταβολής της κεντρικής αιματικής ενεργότητας

(ΚεΑΕ) μεταξύ των ομάδων **σωματοστατίνης** και **τερλιπρεσσίνης** σε κάθε χρονικό σημείο της εξέτασης (* $p < 0,05$).

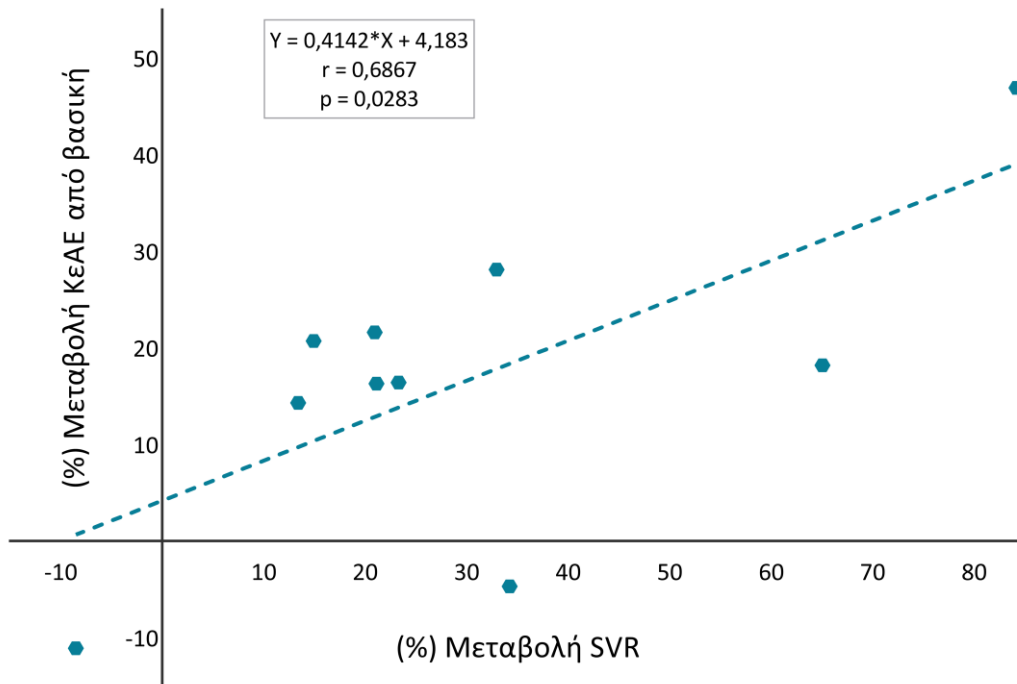
7.9. Συσχέτιση μεταβολής ΗπΑΕ/ΚεΑΕ & μεταβολής SVR

Η (%) μεταβολή της SVR που προκλήθηκε από κάθε φάρμακο στην ομάδα όπου αυτό χορηγήθηκε, ως μέτρο έκφρασης της επίδρασης του φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία, συσχετίστηκε με την (%) μεταβολή που προκάλεσε το φάρμακο στην ηπατική και την καρδιοθωρακική ενεργότητα –σε σχέση με τη βασική εξέταση αναφοράς– κατά το τέλος της εξέτασης (40° λεπτό), ως πλησιέστερο χρονικά σημείο στην επαναληπτική μέτρηση της SVR. Από τις τέσσερις αναλύσεις συσχέτισης που πραγματοποιήθηκαν, μόνο για την τερλιπρεσσίνη διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική μέτρια προς ισχυρή θετική συσχέτιση ($r=0,69$) της (%) αύξησης που επέφερε στην SVR με την (%) αύξηση που προκάλεσε στην ΚεΑΕ (Πίνακας 7.15 και **Γράφημα 7.9**).

Πίνακας 7.15 Συσχέτιση (%) μεταβολής της συστηματικής αγγειακής αντίστασης (SVR) με την (%) μεταβολή της ηπατικής (ΗπΑΕ) και της κεντρικής αγγειακής ενεργότητας (ΚεΑΕ) που προκάλεσαν **σωματοστατίνη & τερλιπρεσσίνη** κατά το τέλος (40° λεπτό) της εξέτασης.

	(%) ΜΕΤΑΒΟΛΗ SVR	(%) ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΗπΑΕ (40')	r p	(%) ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΚεΑΕ (40')	r p
ΟΜΑΔΑ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ	4,4 ± 15,4	-11,4 ± 16,3	-0,14 0,7	-3,0 ± 17,1	0,51 0,13
ΟΜΑΔΑ ΤΕΡΛΙΠΡΕΣΣΙΝΗΣ	30,1 ± 26,6	7,4 ± 13,9	0,56 0,1	16,7 ± 16,1	0,69 0,028

Ομάδα Τερλιπρεσσίνης
Συσχέτιση (%) μεταβολής ΚεΑΕ (40^ο λεπτό) & (%) μεταβολής SVR



Γράφημα 7.9 Συσχέτιση των (%) μεταβολών SVR και ΚεΑΕ (40^ο λεπτό) που προκλήθηκαν από τη χορήγηση τερλιπρεσσίνης.

8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

8.1. Γενικά

Η πυλαία υπέρταση και η υπερδυναμική συστηματική κυκλοφορία αποτελούν σημαντικά επακόλουθα της κίρρωσης του ήπατος [83]. Η πυλαία υπέρταση προκαλείται από αυξημένη αντίσταση στην ενδοηπατική ροή του αίματος στο κίρρωτικό ήπαρ, αφενός για λόγους μηχανικούς, σχετιζόμενους με τη διαταραχή της φυσιολογικής κολποειδικής αρχιτεκτονικής ως συνέπεια της φλεγμονώδους ινωτικής διαδικασίας και αφετέρου λόγω της ενδοηπατικής υπερίσχυσης αγγειοσυσπαστικών μηχανισμών έναντι των τοπικών αγγειοδιασταλτικών, εξαιτίας της αύξησης της δράσης των ενδογενών αγγειοσυσταλτικών νοραδρεναλίνης, αγγειοτενσίνης II και ενδοθηλίνης (ως απάντηση στην αυξημένη συστηματική έκκριση αγγειοδιασταλτικών παραγόντων της κίρρωσης), τη στιγμή που τα επίπεδα του ισχυρού αγγειοδιασταλτικού μονοξειδίου του αζώτου (NO) στα ηπατικά κολποειδή εμφανίζονται σημαντικά μειωμένα. Ενώ αυτά συμβαίνουν ενδοηπατικώς, στη συστηματική κυκλοφορία της κίρρωσης συμβαίνει ακριβώς το αντίστροφο, δηλαδή υπερεκκρίνονται ενδογενείς αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες (NO, γλυκαγόνη), οι οποίοι προκαλούν αγγειοδιαστολή των σπλαγγχνικών αρτηριών και συνεπώς αυξημένη φλεβική επιστροφή αίματος προς την πυλαία φλέβα και το ήπαρ, η οποία συντηρεί και επιτείνει την πυλαία υπέρταση [14,32-36,91-94].

Οι περισσότερες μέθοδοι μελέτης της περιοχικής κατανομής του όγκου αίματος στους κίρρωτικούς ασθενείς είναι επεμβατικές και δεν προσφέρονται για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις [95]. Από αυτή την άποψη, η σπινθηρογραφική απεικόνιση της αιματικής δεξαμενής μέσω ραδιενεργού επισήμανσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) με Τεχνήτιο-99m είναι μια μη-επεμβατική, εύκολα αναπαραγώγιμη και αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης της ηπατικής αιμάτωσης στο φυσιολογικό και το κίρρωτικό ήπαρ, καθώς και των μεταβολών που επέρχονται στην αιμάτωση από την επίδραση φαρμακευτικών παραγόντων [73,96,97]. Δεν είναι ωστόσο πολλές οι μελέτες που έχουν εκτιμήσει τον ηπατικό όγκο αίματος και τον όγκο αίματος της κεντρικής αιματικής δεξαμενής του σώματος σε κίρρωτικούς ασθενείς [73,97,98].

8.2. Σύγκριση ηπατικής & κεντρικής αιμάτωσης μεταξύ των σταδίων της κίρρωσης

Στηριζόμενη στην αρχή της αναλογικότητας, δηλαδή στην παραδοχή ότι η ένταση της ραδιοεπισημασμένης αιματικής δεξαμενής ($^{99m}\text{Tc-RBC}$) στην περιοχή του ήπατος αντικατοπτρίζει τα επίπεδα του ηπατικού όγκου αίματος, η παρούσα μελέτη διερεύνησε καταρχήν αν ο βαθμός κλινικής βαρύτητας της κίρρωσης (όπως αυτή εκτιμάται μέσω της κλίμακας Child–Pugh) επηρεάζει την ένταση της ηπατικής αιματικής ενεργότητας (ΗπΑΕ) που καταγράφηκε στην περιοχή του ήπατος κατά τη βασική εξέταση αναφοράς (baseline), δηλαδή χωρίς την επίδραση κάποιου αγγειοδραστικού φαρμάκου. Στην ανάλυση του συνόλου των κίρρωτικών που ελέγχθηκαν (20 ασθενείς) διαπιστώθηκε μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ του σταδίου της νόσου και της ΗπΑΕ. Η σημαντικότερη διαφορά παρουσιάστηκε μεταξύ των σταδίων B & C, ενώ η διαφορά της ηπατικής αιμάτωσης μεταξύ των σταδίων A & B κινήθηκε περίξ του ορίου στατιστικής σημαντικότητας.

Ήδη από το στάδιο της πρώιμης ηπατικής ίνωσης, δηλαδή αρκετά πριν την εγκατάσταση των επισήμων παθολογοανατομικών αλλοιώσεων της κίρρωσης, η μικροκυκλοφορία του αίματος εντός του ηπατικού κολποειδικού δικτύου υφίσταται σημαντικές μεταβολές [22,99]. Η εξέλιξη της ινωτικής διαδικασίας οδηγεί σε προοδευτικά όλο και μεγαλύτερη διαταραχή της αγγειακής αρχιτεκτονικής του ηπατικού λοβίου, με αποτέλεσμα τον σταδιακό περιορισμό του ηπατικού κολποειδικού δικτύου. Επιπρόσθετα, η μείωση της πυλαίας αιμάτωσης των ηπατικών κολποειδών στα προχωρημένα στάδια της κίρρωσης μπορεί να οδηγήσει την πίεση διήθησης σε επίπεδα χαμηλότερα από έναν ουδό ελάχιστα απαιτούμενης υδροστατικής πίεσης για τη διατήρηση των ηπατικών κολποειδών ανοικτών, με αποτέλεσμα ορισμένα εξ αυτών να μη μπορούν να παραμείνουν ανοικτά, να συγκλείονται και να αδρανοποιούνται, περιορίζοντας έτσι ακόμα περισσότερο το ήδη μειωμένο κολποειδικό υπόστρωμα [100]. Αποτέλεσμα αυτών των μεταβολών είναι ο περιορισμός της ελεύθερης ενδοηπατικής ροής αίματος, αλλά και του συνολικού όγκου του κολποειδικού ηπατικού αγγειακού δικτύου.

Πέραν των σημαντικών μορφολογικών δομικών αλλοιώσεων που επέρχονται στην αρχιτεκτονική της κίρρωτικής ηπατικής μικροκυκλοφορίας, εξίσου σημαντικό

λειτουργικό ρόλο στην προοδευτική ελάττωση της ηπατικής συγκέντρωσης $^{99m}\text{Tc-RBC}$ παίζουν τα αυξημένα επίπεδα ενδογενών αγγειοσυσταλτικών παραγόντων (νοραδρεναλίνης, αγγειοτενσίνης II, ενδοθηλίνης), ως απάντηση του συμπαθητικού συστήματος και του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης στην περιφερική αγγειοδιαστολή της κίρρωσης, προκαλούμενη από τη συστηματική υπερέκκριση ενδογενών αγγειοδιασταλτικών παραγόντων (NO, γλυκαγόνη) και από τη μείωση του δραστικού κεντρικού όγκου αίματος [94]. Τα αυξημένα επίπεδα ενδογενών αγγειοσυσταλτικών, κομβική παθοφυσιολογική διαταραχή της κίρρωτικής συστηματικής κυκλοφορίας, προκαλούν αγγειοσύσπαση στην κολποειδική ηπατική μικροκυκλοφορία, περιορίζοντας έτσι ακόμη περισσότερο την ήδη περιορισμένη ηπατική αιματική ροή.

Κατ' αναλογία προς την ΗπΑΕ, η αιματική ενεργότητα στο κεντρικό καρδιοθωρακικό αγγειακό διαμέρισμα (ΚεΑΕ) εμφάνισε επίσης αρνητική συσχέτιση με το κλινικό στάδιο της κίρρωσης. Εδώ η διαφορά ήταν ξεκάθαρα σημαντική όχι μόνο μεταξύ των σταδίων Child–Pugh B & C, αλλά και μεταξύ των A & B. Όπως ήδη αναφέρθηκε στο Γενικό Μέρος, ο ελαττωμένος δραστικός κεντρικός όγκος αίματος αποτελεί βασικό παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό της κίρρωτικής συστηματικής κυκλοφορίας (βλέπε και παρακάτω [8.4]). Η έντονη περιφερική αγγειοδιαστολή που προκαλεί η κίρρωση οδηγεί σε μείωση του καρδιακού μεταφόρτιου και αυτό με τη σειρά του επιδρά αρνητικά στον κεντρικό όγκο αίματος. Την ανωτέρω αλληλουχία αρνητικών δράσεων επιτείνει η προοδευτικά επιδεινούμενη καρδιακή διαστολική δυσλειτουργία της κίρρωτικής μυοκαρδιοπάθειας, της οποίας τόσο η επίπτωση, όσο και η βαρύτητα αυξάνουν με την πρόοδο του σταδίου της κίρρωσης [101].

8.3. Επίδραση αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων στην ηπατική αιμάτωση

Βασική πτυχή της μελέτης ήταν η σπινθηρογραφική εξέταση υπό φαρμακευτική παρέμβαση, με σκοπό την εκτίμηση των μεταβολών που επιφέρουν στην ηπατική αιματική δεξαμενή τα αγγειοσυσταλτικά φάρμακα σωματοστατίνη και τερλιπρεσσίνη, γνωρίζοντας ότι η δυνατότητα ενός αγγειοσυσταλτικού φαρμάκου να διατηρεί –πολύ περισσότερο δε να αυξάνει– τον ενδοηπατικό όγκο αίματος έχει μεγάλη σημασία κατά την οξεία κίρρωση. Το αίμα που εισρέει στο δίκτυο των κολποειδών του ήπατος

προέρχεται κατά 75-80% από την πυλαία φλέβα και κατά 20-25% από την ηπατική αρτηρία, μέσω ενός πολύπλοκου αγγειακού δικτύου που περιλαμβάνει αναστομωτικά πυλαιοσυστηματικά κανάλια. Κατά συνέπεια, η ηπατική κολποειδική αιμάτωση ρυθμίζεται από την αλληλεπίδραση τριών παραγόντων: της πυλαίας φλεβικής ροής, της ηπατικής αρτηριακής ροής και του αγγειακού τόνου του ηπατικού δικτύου [16]. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην παρακολούθηση φαρμακολογικών επιδράσεων και των μεταβολών που αυτές επιφέρουν στο ηπατικό αγγειακό δίκτυο, καθώς αλλαγές μόνο της αιματικής ροής (εκτιμώμενες μέσω της ηπατικής κάθαρσης ουσιών, όπως το πράσινο του ινδοκυανίου) δεν είναι αντιπροσωπευτικές των μεταβολών που οι φαρμακευτικές ουσίες μπορεί να επιφέρουν στο κολποειδικό ηπατικό δίκτυο [96].

Η τερλιπρεσσίνη προκαλεί αγγειοσύσπαση των αρτηριολίων της σπλαχνικής κυκλοφορίας, μειώνοντας έτσι την εισροή αίματος στην πυλαία φλέβα, με αποτέλεσμα τη μείωση της ηπατικής αιματικής ροής και συνεπώς τη μείωση της ηπατικής φλεβικής κλίσης πίεσης (HVPG) κατά περίπου 20% [102-104]. Η πυλαία φλεβική πίεση μειώνεται εντός 15 λεπτών από τη χορήγηση και διατηρείται ελαττωμένη για περίπου 4 ώρες. Ωστόσο, στην ομάδα κίρρωτικών της μελέτης μας που έλαβαν τερλιπρεσσίνη, η ραδιενεργός δραστηριότητα στην περιοχή του ήπατος –σε σχέση με τη βασική εξέταση– ουσιαστικά διατηρήθηκε και μάλιστα βρέθηκε οριακά αυξημένη. Η αυξητική αυτή τάση της ΗπΑΕ διαπιστώθηκε σε όλα τα χρονικά σημεία (από το 1^ο λεπτό μέχρι το πέρας της εξέτασης), αν και δεν ανήλθε σε στατιστικώς σημαντικά επίπεδα. Παρατηρώντας, ωστόσο, την ποσοστιαία (%) μεταβολή –σε σχέση με τη βασική εξέταση– που επέφερε στον ηπατικό όγκο αίματος (ΗπΑΕ) η τερλιπρεσσίνη, συγκριτικά με την αντίστοιχη (%) μεταβολή μετά τη χορήγηση σωματοστατίνης, διαπιστώνουμε μια σταθερή αύξησή του στην πρώτη και μείωσή του στη δεύτερη και τη μεταξύ τους διαφορά να φθάνει σε στατιστικώς σημαντικά επίπεδα από το 20^ο λεπτό και μέχρι το τέλος της εξέτασης. Τα ευρήματά μας συμβαδίζουν με εκείνα των Kiszka-Kanowitz και συνεργατών, οι οποίοι, 30 λεπτά μετά τη χορήγηση τερλιπρεσσίνης σε κίρρωτικούς και χρησιμοποιώντας επίσης σπινθηρογραφική μέθοδο, διαπίστωσαν μια σημαντική αύξηση του ηπατικού όγκου αίματος κατά 12% [73].

Υπάρχουν αρκετές πιθανές εξηγήσεις για τη διατήρηση και αύξηση του ηπατικού όγκου αίματος μετά τη χορήγηση τερλιπρεσσίνης. Είναι γνωστό ότι τόσο στο φυσιολογικό, όσο και στο κίρρωτικό ήπαρ, η μείωση της πυλαίας φλεβικής αιματικής

ροής αντισταθμίζεται από ηπατική αρτηριακή αγγειοδιαστολή, που οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής ροής προς το ήπαρ. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται *ηπατική αρτηριακή ρυθμιστική απάντηση* και αποτελεί ενδογενή ομοιοστατικό μηχανισμό του ήπατος, που αποσκοπεί στη διατήρηση της συνολικής ηπατικής αιμάτωσης όταν μειώνεται η πυλαία φλεβική ροή [105]. Κατ' αυτό τον τρόπο, η μείωση της πυλαίας ροής που επιφέρει η τερλιπρεσσίνη μπορεί να αντirroπείται από αύξηση της ηπατικής αρτηριακής ροής. Πράγματι, μελέτες τόσο σε ασθενείς με κίρρωση, όσο και σε μη-κίρρωτικούς, έδειξαν ότι η χορήγηση βαζοπρεσσίνης ή τερλιπρεσσίνης επιφέρει αύξηση της ηπατικής αρτηριακής ροής, με αποτέλεσμα τη διάνοιξη αρτηριοπυλαιοφλεβικών αναστομώνσεων, ευνοώντας έτσι τη διάνοιξη κλειστών κολποειδών και την αύξηση της συνολικής κολποειδικής ηπατικής αιμάτωσης [100,106-108]. Άλλοι ερευνητές έχουν περιγράψει μια διφασική απάντηση της ηπατικής αρτηριακής ροής στη βαζοπρεσσίνη, αναφέροντας μια αρχική παροδική μείωση, ακολουθούμενη από σημαντική αύξηση. Έχει προταθεί ότι αυτή η αύξηση της ηπατικής αρτηριακής ροής δεν σχετίζεται με τη μείωση της πυλαίας φλεβικής ροής, αλλά αφορά σε ιδιότυπη απάντηση της ηπατικής αρτηρίας στη βαζοπρεσσίνη, η οποία δεν παρατηρείται σε άλλες αρτηρίες [109,110].

Φαίνεται, εντούτοις, ότι η ηπατική αρτηριακή ρυθμιστική απάντηση δεν επαρκεί από μόνη της να αντirroπήσει πλήρως τη μείωση της πυλαίας φλεβικής ροής στα ηπατικά κολποειδή [111]. Η ρυθμιστική ικανότητα της ηπατικής αρτηρίας ανέρχεται στο 50-60%, όπως έδειξαν πειραματικά δεδομένα σε φυσιολογικά και κίρρωτικά ποντίκια [112]. Αυτό σημαίνει ότι θα πρέπει να υφίστανται και άλλοι, επικουρικοί μηχανισμοί, οι οποίοι δρουν παράλληλα και συνεισφέρουν στην αύξηση του ηπατικού όγκου αίματος ως απάντηση στην τερλιπρεσσίνη, την οποία διεπίστωσε και η παρούσα μελέτη. Ένας τέτοιος μηχανισμός θα μπορούσε να είναι η παθητική αύξηση της ηπατικής αρτηριακής ροής, μέσω της αύξησης της συστηματικής αρτηριακής πίεσης που επιφέρει η τερλιπρεσσίνη [113]. Δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι σε συνθήκες αιμοδυναμικής αστάθειας (λόγω αιμορραγίας ή τοξιναιμίας), η χορήγηση βαζοπρεσσίνης βελτίωσε τη συστηματική αιμοδυναμική, διατηρώντας την ηπατική αρτηριακή ροή [114,115]. Μολονότι η συνολική ηπατική αιματική ροή μειώθηκε μετά τη χορήγηση βαζοπρεσσίνης και δεν αντirroπήθηκε πλήρως από τη ρυθμιστική ικανότητα της ηπατικής αρτηρίας, η αιματική ροή στην ηπατική μικροκυκλοφορία, όπως εκτιμήθηκε στην επιφάνεια του ήπατος, παρέμεινε

αμετάβλητη [114].

Επιπρόσθετα, βελτιώνοντας την υπερδυναμική κυκλοφορία της κίρρωσης, η τερλιπρεσσίνη αναστέλλει την υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος και του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, μειώνοντας έτσι την υπερέκκριση ενδογενών αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (νοραδρεναλίνης, αγγειοτενσίνης II κ.λπ.). Αυτό οδηγεί σε ηπατική αγγειοδιαστολή και μείωση της αντίστασης στην ηπατική αρτηρία και τα ενδοηπατικά αρτηρίδια και κολποειδή, διατηρώντας και αυξάνοντας έτσι την ηπατική αιμάτωση. Παρόμοια αγγειοδιασταλτική δράση έχει περιγραφεί για την τερλιπρεσσίνη και στο πνευμονικό αρτηριακό δίκτυο κίρρωτικών ασθενών με πυλαιοπνευμονική υπέρταση [116].

Στο ενδοηπατικό κυτταρικό επίπεδο, ωστόσο, πειραματικά δεδομένα κατατείνουν υπέρ μιας πιθανής αγγειοσυσταλτικής δράσης της τερλιπρεσσίνης. Στα διεγερμένα κολποειδικά αστεροειδή κύτταρα Ito (μυοϊνοβλάστες) έχουν ανιχνευθεί υποδοχείς βαζοπρεσσίνης V1, μέσω των οποίων η τερλιπρεσσίνη ενδέχεται να προκαλεί κολποειδική σύσπαση και αύξηση της αντίστασης, τόσο μέσω απευθείας συσπαστικής επίδρασης επί των μυοϊνοβλαστών, όσο και εμμέσως, διά της αναστολής της κολποειδικής παραγωγής του αγγειοδιασταλτικού NO [117,118]. Όποια, πάντως, και αν είναι η δυναμική και η αλληλεπίδραση των υποκείμενων μηχανισμών ηπατικής αγγειοδιαστολής και αγγειοσύσπασης που κινητοποιεί η τερλιπρεσσίνη, το συνολικό ισοζύγιο φαίνεται πως τελικά ευνοεί την αύξηση της κολποειδικής αιμάτωσης, ακόμα και χωρίς σημαντική αύξηση της ολικής ηπατικής αιματικής ροής. Μπορεί μεν η βελτίωση της ηπατικής αιμάτωσης που επέφερε η τερλιπρεσσίνη –σε σχέση προς τη βασική εξέταση– να ήταν οριακή και μακριά από στατιστικώς σημαντικά επίπεδα, ωστόσο προηγούμενη ραδιοϊσοτοπική μελέτη έχει δείξει ότι ακόμα και μικρές μεταβολές του ηπατικού όγκου αίματος επιφέρουν ουσιαστικές δομικές μεταβολές στο επίπεδο του ηπατικού λοβίου, ευνοώντας την καλύτερη ανταλλαγή οξυγόνου και ουσιών στο κίρρωτικό ήπαρ, ειδικά σε συνθήκες μειωμένης πυλαίας φλεβικής ροής [96]. Η διατήρηση του ηπατικού όγκου αίματος σε συνδυασμό με τη βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής καθιστούν την τερλιπρεσσίνη χρήσιμο φαρμακευτικό παράγοντα για την αντιμετώπιση της κίρρωσης, προφυλάσσοντας ταυτόχρονα το ήπαρ από ισχαιμικές επιπλοκές.

Στην ομάδα των κίρρωτικών που μελετήθηκε η δράση της σωματοστατίνης

διαπιστώθηκε –σε σχέση με τη βασική εξέταση– μια τάση μείωσης της ΗπΑΕ. Η διαφορά δεν υπήρξε σημαντική (όπως και με την τερλιπρεσσίνη), αν και στα τελευταία 10 λεπτά της εξέτασης προσέγγισε το όριο στατιστικής σημαντικότητας. Παρόλα αυτά, η ποσοστιαία (%) ελάττωση της ΗπΑΕ –σε σχέση με τη βασική εξέταση– που επέφερε η σωματοστατίνη από το 20^ο λεπτό και εντεύθεν διέφερε σημαντικά από την αύξηση που προκάλεσε η τερλιπρεσσίνη.

Η παρατηρηθείσα επίδραση της σωματοστατίνης θα μπορούσε να εξηγηθεί από την εκλεκτική σπλαχνική αγγειοσυσταλτική της δράση, που οδηγεί σε μείωση όχι μόνο της πυλαίας φλεβικής ροής, αλλά και της ηπατικής αρτηριακής ροής. Πράγματι, μελέτες με σωματοστατίνη και οκτρεοτίδη έχουν δείξει ότι ταυτόχρονα με τη μείωση της πυλαίας φλεβικής ροής που επιφέρουν στο φυσιολογικό και το κίρρωτικό ήπαρ, αμφότερες προκαλούν μείωση και της ηπατικής αρτηριακής ροής [119-121]. Σε κάθε περίπτωση, η σωματοστατίνη φαίνεται μάλλον απίθανο να επιδρά στα αυξημένα επίπεδα ενδογενών αγγειοσυσταλτικών παραγόντων της κίρρωσης (νοραδρεναλίνης, αγγειοτενσίνης II κ.λπ.) και στην επακόλουθη ηπατική αγγειοσύσπαση που αυτά επάγουν. Αυτές οι δράσεις της σωματοστατίνης, σε συνδυασμό με τη μη-βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής και της κίρρωτικής υπερδυναμικής κυκλοφορίας, επιφέρουν τελικά μείωση του ηπατικού όγκου αίματος. Δεν μπορεί, επίσης, να αποκλεισθεί και μια πιθανή άμεση αγγειοσυσπαστική δράση αυτής απευθείας στα ηπατικά κολποειδή, δεδομένου ότι υποδοχείς σωματοστατίνης έχουν ανιχνευθεί στις διεγερμένες κολποειδικές μυοϊνοβλάστες (κύτταρα Ito), αν και ο ρόλος τους δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί [69].

Πέραν του δυνητικού κινδύνου σημαντικής μείωσης του ηπατικού όγκου αίματος και πρόκλησης ηπατικής ισχαιμίας από τη χορήγηση σωματοστατίνης για την αντιμετώπιση κίρρωσης υπό συνθήκες αιμοδυναμικής αστάθειας, διάφοροι ερευνητές έχουν αμφισβητήσει ακόμα και την ευεργετική δράση της σωματοστατίνης στην πυλαία αιμοδυναμική, περιγράφοντας μόνο μια παροδική –για 5 λεπτά– ή και καθόλου μείωση της πυλαίας υπέρτασης και της πίεσης εντός των κίρρωσεων [122-125]. Αντίθετα, παρόμοια ασυμφωνία δεν έχει αναφερθεί για την αποτελεσματικότητα της τερλιπρεσσίνης, η οποία μειώνει σημαντικά την πυλαία φλεβική πίεση έως και για 4 ώρες μετά τη χορήγησή της [101]. Είναι, επομένως, λογικό κάποιος να υποθέσει ότι το πλεονέκτημα κολποειδικής αιμάτωσης της τερλιπρεσσίνης έναντι της σωματοστατίνης,

που στη μελέτη μας ανήλθε σε στατιστικώς σημαντικά επίπεδα από το 20^ο λεπτό και διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της εξέτασης, ενδεχομένως να διευρύνεται όσο η χορήγηση της αγγειοσυσταλτικής φαρμακευτικής αγωγής παρατείνεται μέχρι και πέντε ημέρες από την έναρξη της κίρρωσης (με σκοπό την πρόληψη πιθανής πρώιμης υποτροπής) [63,64]. Αυτές οι δράσεις της σωματοστατίνης, σε συνδυασμό με τη μη-βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν επιλέγεται αγγειοσυσταλτική αγωγή για την αντιμετώπιση κίρρωσης, ειδικά στις περιπτώσεις κίρρωτικών ασθενών προχωρημένου σταδίου, των οποίων η ηπατική αιμάτωση είναι σοβαρότερα επηρεασμένη και συνεπώς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ισχαιμικής ηπατίτιδας.

8.4. Επίδραση αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων στην κεντρική αιματική δεξαμενή

Παράλληλα με την εκτίμηση των μεταβολών που επιφέρουν η σωματοστατίνη και η τερλιπρεσσίνη στον ηπατικό όγκο αίματος, η παρούσα μελέτη διερεύνησε και τη συστηματική επίδραση αυτών των αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων στο κεντρικό αγγειακό διαμέρισμα. Αν και ο συνολικός όγκος αίματος στην κίρρωση –ειδικά τη μη-αντιρροπούμενη– είναι αυξημένος, λόγω της αύξησης του όγκου του πλάσματος εκ της νεφρικής κατακράτησης νατρίου και ύδατος, ο δραστικός όγκος αίματος στο κεντρικό αγγειακό διαμέρισμα, όπου εδράζονται οι υποδοχείς όγκου και οι τασεοϋποδοχείς, είναι μειωμένος [126-129]. Ο μειωμένος δραστικός κεντρικός όγκος αίματος αποτελεί βασικό παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό της διαταραχής της συστηματικής κυκλοφορίας στην κίρρωση, οδηγώντας σε διαρκή ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης και σε επίταση της νεφρικής κατακράτησης νατρίου και ύδατος. Προηγούμενη ραδιοϊσοτοπική μελέτη σε κίρρωτικούς ασθενείς έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ κεντρικού όγκου αίματος (όπως αυτός υπολογίσθηκε με τεχνική διάλυσης μέσω ενδοκοιλιακής χορήγησης αλβουμίνης επισημασμένης με ¹²⁵I-125) και όγκου αίματος στην αιματική δεξαμενή της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων του μεσοθωρακίου (όπως αυτός μετρήθηκε μετά από κεντρική ενδοφλέβια χορήγηση αλβουμίνης επισημασμένης με Τεχνήτιο-99m και ολόσωμη απεικόνιση) [97]. Στην ίδια μελέτη ο θωρακικός όγκος αίματος των κίρρωτικών βρέθηκε μικρότερος από των μη-

κιρρωτικών· η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική, αν και αυτό ενδεχομένως να οφειλόταν στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των ομάδων που μελετήθηκαν.

Στην ομάδα των κιρρωτικών που χορηγήθηκε τερλιπρεσσίνη παρατηρήθηκε –σε σύγκριση με τη βασική εξέταση– προοδευτική αύξηση της κεντρικής αιματικής ενεργότητας (ΚεΑΕ) στην περιοχή της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων του μεσοθωρακίου, η οποία κατά το δεύτερο ήμισυ της εξέτασης (20^ο-40^ο λεπτό) ανήλθε σε στατιστικώς σημαντικά επίπεδα. Όσον αφορά στην ποσοστιαία (%) μεταβολή –σε σχέση με τη βασική εξέταση– που επέφερε στον κεντρικό όγκο αίματος (ΚεΑΕ) η τερλιπρεσσίνη, συγκριτικά με την αντίστοιχη (%) μεταβολή του από τη σωματοστατίνη, διαπιστώθηκε επίσης μια σταθερή αύξησή του στην πρώτη και μείωσή του στη δεύτερη, με τη μεταξύ τους διαφορά να φθάνει σε σημαντικά επίπεδα κατά τα τελευταία 10 λεπτά της εξέτασης. Σημαντική αύξηση του θωρακικού όγκου αίματος κατά 6% μετά τη χορήγηση τερλιπρεσσίνης διαπιστώθηκε και σε προηγούμενη ραδιοϊσοτοπική μελέτη σε κιρρωτικούς [73]. Η ίδια ερευνητική ομάδα, σε άλλη μελέτη χορήγησης τερλιπρεσσίνης σε κιρρωτικούς ασθενείς, διεπίστωσε αύξηση του κεντρικού όγκου αίματος κατά 4% [102]. Ανάλογα αποτελέσματα έχουν περιγραφεί και σε υγιείς εθελοντές μετά χορήγηση βαζοπρεσσίνης [130].

Η αύξηση του κεντρικού όγκου αίματος που προκάλεσε η τερλιπρεσσίνη θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα της αύξησης της συστηματικής αγγειακής αντίστασης (SVR) –και συνεπώς του αυξημένου μεταφόρτιου–, που αποτελεί γνωστό επακόλουθο της αγγειοσυσταλτικής της δράσης [102-104]. Όπως, πράγματι, διαπιστώθηκε στην παρούσα μελέτη, η ομάδα κιρρωτικών στους οποίους χορηγήθηκε τερλιπρεσσίνη εμφάνισε σημαντική συστηματική αιμοδυναμική απάντηση στη χορήγηση του φαρμάκου, εκδηλωθείσα με αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) και της SVR και με μείωση της καρδιακής συχνότητας, όπως αυτές μετρήθηκαν στο τέλος (40^ο λεπτό) της εξέτασης. Επιπροσθέτως, από τις αναλύσεις συσχέτισης μεταξύ της (%) μεταβολής της SVR που επέφερε κάθε φάρμακο –ως μέτρο έκφρασης της επίδρασής του στη συστηματική κυκλοφορία– και της (%) μεταβολής που αυτό προκάλεσε στην ΗΠΑΕ και την ΚεΑΕ, μόνη σημαντική βρέθηκε η θετική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης που επέφερε η τερλιπρεσσίνη στην ΚεΑΕ και την SVR.

Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και σε προηγούμενες μελέτες [102-104]. Κατά συνέπεια, η συστηματική αγγειοσύσπαση και η αύξηση του κεντρικού

όγκου αίματος που προκαλεί η τερλιπρεσσίνη βελτιώνουν την υπερδυναμική κυκλοφορία της κίρρωσης. Ο αυξημένος καρδιοθωρακικός όγκος αίματος, επιδρώντας στους κεντρικούς υποδοχείς όγκου και πίεσης, καταστέλλει τη διαρκή ενεργοποίηση των συμπαθητικών και ρενινικών ενδογενών αγγειοσυσπαστικών μηχανισμών (νοραδρεναλίνης, αγγειοτενσίνης II), μειώνοντας έτσι τις αντιστάσεις του ηπατικού αγγειακού δικτύου και βελτιώνοντας την ηπατική αιμάτωση.

Σε αντίθεση με την ομάδα της τερλιπρεσσίνης, στους κίρρωτικούς που χορηγήθηκε σωματοστατίνη διαπιστώθηκε οριακά πτωτική τάση της ενεργότητας του κεντρικού αγγειακού διαμερίσματος (ΚεΑΕ) –σε σύγκριση με τη βασική εξέταση–, που ωστόσο κινήθηκε μακριά από σημαντικά επίπεδα. Πέραν μιας οριακά σημαντικής μείωσης της ΜΑΠ, η σωματοστατίνη δεν επηρέασε σημαντικά τις συστηματικές αιμοδυναμικές παραμέτρους των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε. Σε διάφορες μελέτες σε κίρρωτικούς ασθενείς έχει περιγραφεί μια αρχική άμεση συστηματική αγγειοσυσπαστική δράση από την εφάπαξ χορήγηση σωματοστατίνης ή του συνθετικού αναλόγου αυτής οκτρεοτίδη, ωστόσο στις περισσότερες περιπτώσεις η επακόλουθη συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση των δύο ουσιών δεν φάνηκε να βελτιώνει τη συστηματική αιμοδυναμική [122,124]. Μείωση του κεντρικού όγκου αίματος έχει περιγραφεί μετά τη χορήγηση οκτρεοτίδης και το ίδιο ενδεχομένως να συνέβη στην παρούσα μελέτη με τη σωματοστατίνη [131]. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από μια πρόωπη αρχική παροδική σπλαγγνική αγγειοσυσταλτική δράση, ακολουθούμενη σύντομα από αναπληρωματική αγγειοδιασταλτική δράση ή από ταχεία απευαισθητοποίηση των αγγείων στη δράση της σωματοστατίνης (φαινόμενο ταχυφυλαξίας), όπως έχει ήδη περιγραφεί για την οκτρεοτίδη [132,133]. Παράλληλα με τις ανωτέρω δράσεις, η σωματοστατίνη δρα ανασταλτικά στην ικανότητα των νεφρών να απεκκρίνουν νάτριο, επιτείνοντας έτσι την αντινατριουρητική δράση του υπερδιεγερμένου στην κίρρωση συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης [134]. Αυτή η κατακράτηση νατρίου και ύδατος είδαμε ότι οδηγεί σε έκπτυξη του όγκου του πλάσματος και μείωση του δραστικού όγκου αίματος στο κεντρικό αγγειακό διαμέρισμα.

Η αδυναμία βελτίωσης της συστηματικής αιμοδυναμικής και της κίρρωτικής υπερδυναμικής κυκλοφορίας από τη σωματοστατίνη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται η χορήγησή της για την αντιμετώπιση κίρρωσης σε κίρρωτικούς

ασθενείς που δεν είναι σε θέση –λόγω νεφρικής ή καρδιακής ανεπάρκειας– να διαχειριστούν αυξημένο φορτίο νατρίου· ή σε ασθενείς με ασκίτη, που πρέπει να λάβουν ικανή ποσότητα χλωρονατριούχων ορών για την αντιμετώπιση σημαντικής υποογκαιμίας, με σκοπό την αιμοδυναμική σταθεροποίηση [32]. Ενώ η σωματοστατίνη επιδρά αρνητικά στη νεφρική ικανότητα απέκκρισης νατρίου, κάτι τέτοιο δεν έχει διαπιστωθεί για την τερλιπρεσσίνη [135]. Αυτό, σε συνδυασμό με την ευνοϊκή επίδραση της τελευταίας στην αποφυγή ηπατικής ισχαιμίας, ενδεχομένως να ήταν ο λόγος που από πολύ νωρίς είχε περιγραφεί η θετική της επίδραση στην επιβίωση ασθενών με κίρρωση [136].

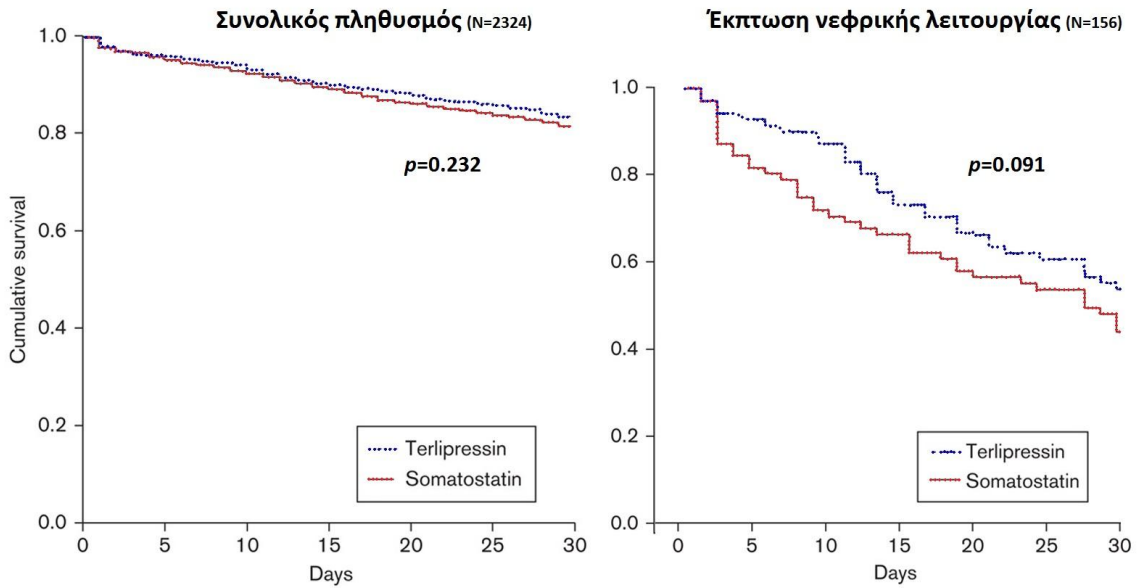
Ήδη από τα πρώτα χρόνια της χρήσης των δύο φαρμάκων είχε διαπιστωθεί ότι η χορήγηση τερλιπρεσσίνης μεταφραζόταν σε ένα όφελος όσον αφορά στην επιβίωση, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (placebo) [136]. Κάτι παρόμοιο δεν είχε διερευνηθεί αρχικά για τη σωματοστατίνη. Μετέπειτα μεταanalύσεις, ωστόσο, επιβεβαίωσαν την ύπαρξη οφέλους επιβίωσης και για τις δύο ουσίες, χωρίς να διαπιστώσουν σαφή και σημαντική υπεροχή κάποιας εκ των δύο [137-139]. Η σωματοστατίνη έχει βρεθεί εφάμιλλης αποτελεσματικότητας με την τερλιπρεσσίνη, τόσο στον έλεγχο της οξείας κίρρωσης και στην πρόληψη υποτροπής αυτής μετά την αρχική της επίσκεψη, όσο και στο κέρδος επιβίωσης κατά την πρώτη εβδομάδα και κατά τον πρώτο μήνα μετά το αιμορραγικό επεισόδιο, διατηρώντας παράλληλα ένα ευνοϊκότερο προφίλ όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες (**Πίνακας 8.1**) [139-141]. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης σχετικά με την πρόκληση παρενεργειών από τη χορήγηση των δύο ουσιών συνηγορούν ως προς το πλεονέκτημα της σωματοστατίνης στο συγκεκριμένο τομέα.

Σε συγκριτική μεταανάλυση των δύο ουσιών όσον αφορά στην 30/ήμερη επιβίωση κίρρωτικών ασθενών με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και κίρρωση, διαπιστώθηκε μια κατ' αρχάς υπεροχή της τερλιπρεσσίνης έναντι της σωματοστατίνης (θνητότητα 42,3% έναντι 52,6% αντίστοιχα), που δεν ανήλθε, ωστόσο, σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας (**Γράφημα 8.1**) [138]. Πολύ πρόσφατα δημοσιεύτηκε η μεγαλύτερη μέχρι στιγμής μεταανάλυση, αφορώσα στην πολλαπλή σύγκριση των δύο ουσιών και της οκτρεοτίδης, της βαπρεοτίδης και της βαζοπρεσσίνης ως προς τον έλεγχο της κίρρωσης και την επιβίωση [142]. Σε αυτή αναλύθηκαν τα δεδομένα 38 τυχαιοποιημένων μελετών, με σκοπό τη σύγκριση πολλαπλών θεραπειών (multiple treatment comparison, MTC) μέσω της στατιστικής μεθόδου της δικτυακής

μεταανάλυσης (network meta-analysis, NMA) [143]. Κατά τις μικτές συγκεντρωτικές εκτιμήσεις (mixed pooled estimates), στη συγκριτική αυτή ανάλυση δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά κάποιας εκ των πέντε ουσιών έναντι του placebo όσον αφορά στη θνητότητα. Εντούτοις, στις άμεσες συγκεντρωτικές εκτιμήσεις (direct pooled estimates), μόνο η χορήγηση τερλιπρεσσίνης βρέθηκε ότι σχετίζεται με μειωμένη θνητότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου [142,144]. Η τερλιπρεσσίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής της αιμορραγίας μετά την αρχική της επίσχεση, ενώ σωματοστατίνη και βαπρεοτίδη ήταν οι πιο αποτελεσματικές ουσίες όσον αφορά στην αιμόσταση. Τερλιπρεσσίνη και βαζοπρεσσίνη μείωσαν τις ανάγκες μετάγγισης αίματος, αλλά η χορήγησή τους συνδυάστηκε και με αυξημένο ποσοστό αγγειοκινητικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Όσον αφορά στην ανάλυση ανά υποομάδες, τόσο η τερλιπρεσσίνη, όσο και η σωματοστατίνη επέφεραν σημαντική μείωση της θνητότητας κατά το πρώτο 24/ωρο από την έναρξη του αιμορραγικού επεισοδίου, χωρίς, ωστόσο, να διαπιστωθεί κάποια διαφορά μεταξύ των ουσιών κατά την 5^η και την 42^η ημέρα. Βάσει των ανωτέρω, οι συγγραφείς πρότειναν τη χρήση τερλιπρεσσίνης για τον έλεγχο της κίρσορραγίας, με τη σωματοστατίνη και τη βαζοπρεσσίνη να αποτελούν εξίσου αποτελεσματικές εναλλακτικές επιλογές [142].

Πίνακας 8.1 Σύγκριση της τερλιπρεσσίνης έναντι της μη-χορήγησης αγγειοδραστικού φαρμάκου (no vasoactive drug) και έναντι της σωματοστατίνης όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα ελέγχου της κίρσορραγίας (Bleeding/treatment failure), στη θνητότητα (Mortality) και στην εμφάνιση παρενεργειών (Adverse events) (προσαρμογή από [139]).

Terlipressin	Bleeding/ treatment failure	Mortality	Adverse events
vs. no vasoactive drug N=444	↓ $p=0,0008$	↓ $p=0,008$	— $p=0,06$
vs. somatostatin N=1155	— $p=0,47$	— $p=0,63$	↑ $p=0,04$



Γράφημα 8.1 Μεταανάλυση κίρρωτικών ασθενών με κίρρωραγία αντιμετωπισθείσα με τερλιπρεσσίνη ή με σωματοστατίνη. Καμπύλες επιβίωσης Kaplan–Meier του συνολικού πληθυσμού (N=2324) και του υποσυνόλου του πληθυσμού με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (N=156) (προσαρμογή από [138]).

Τα νεότερα αυτά δεδομένα πιθανώς τελικά να αντικατοπτρίζουν την πολυπλοκότητα και πολυεπίπεδη αλληλεπίδραση των μηχανισμών μέσω των οποίων οι δύο ουσίες δρουν στους κίρρωτικούς ασθενείς με κίρρωραγία, δίνοντας στην τερλιπρεσσίνη μια σχετική υπεροχή έναντι της σωματοστατίνης, χωρίς ωστόσο να μπορεί κανείς να αποφανθεί περί ενός ξεκάθαρα σημαντικού πλεονεκτήματος της μίας ουσίας έναντι της άλλης. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται και στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ένωσης για τη Μελέτη των Παθήσεων του Ήπατος (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD), στις οποίες δεν προκρίνεται η προτίμηση κάποιας ουσίας έναντι της άλλης, βάσει της υφιστάμενης βιβλιογραφικής τεκμηρίωσης [145].

8.5. Μεθοδολογικά ζητήματα & περιορισμοί της μελέτης

Η υπό εξέταση μελέτη πραγματοποιήθηκε σε πιλοτικό επίπεδο πληθυσμού 20 ασθενών με κίρρωση ήπατος, πυλαία υπέρταση και οισοφαγογαστρικούς κίρσους μεσαίου & μεγάλου μεγέθους, αιμοδυναμικά σταθερούς (μακριά από επεισόδιο οξείας κίρρωραγίας). Αυτοί εξετάστηκαν δύο φορές: εν ηρεμία (βασική εξέταση αναφοράς)

και υπό την επίδραση αγγειοδραστικών φαρμάκων, τα οποία χορηγούνται για την αντιμετώπιση κίρρωσης. Αν και για τις ανάγκες μιας πιλοτικής μελέτης το μέγεθος του δείγματος είναι ικανοποιητικό, δεν παύει ωστόσο να παραμένει μικρό όσον αφορά στη στατιστική δύναμη των ευρημάτων.

Αυτό έγινε ιδιαίτερα αισθητό κατά τη σύγκριση των τριών υποομάδων βαρύτητας της κίρρωσης (στάδια A, B, και C), των οποίων οι επιμέρους πληθυσμοί (N=5, 7 και 8 αντίστοιχα) δεν υπερέβησαν τους 10 ασθενείς, επιβάλλοντας έτσι την κριτική θεώρηση των συγκεκριμένων ευρημάτων. Ορισμένα εξ αυτών παρουσίασαν σαφή στατιστική σημαντικότητα, όπως η διαφορά της ηπατικής αιμάτωσης μεταξύ των σταδίων κίρρωσης B & C ή η διαφορά της κεντρικής καρδιοθωρακικής αιματικής δεξαμενής μεταξύ των σταδίων B & C και A & B. Αυτές οι διαφορές πιθανότατα θα αποτελούσαν επαληθεύσιμες διαπιστώσεις και σε μεγαλύτερους πληθυσμούς κίρρωτικών.

Άλλα όμως ευρήματα της μελέτης κυμάνθηκαν πολύ κοντά στο όριο στατιστικής σημαντικότητας (λίγο πάνω ή κάτω), γεγονός που υποδηλώνει την ανάγκη να διερευνηθούν σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η οριακή διαφορά της ηπατικής αιμάτωσης (ΗπΑΕ) που διαπιστώθηκε μεταξύ των σταδίων κίρρωσης A και B. Υπάρχουν ωστόσο ήδη αναφορές από προηγούμενες συνεργασίες μας με άλλη ερευνητική ομάδα, όπου μελετήσαμε την ηπατική αιμάτωση με τη μέθοδο των επισημασμένων RBC σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση και ίνωση και διαπιστώσαμε σημαντική διαφορά της αιμάτωσης μεταξύ μη-ηπατοπαθών μαρτύρων και ασθενών όλων των σταδίων βαρύτητας της κίρρωσης, αλλά ακόμα και μεταξύ μαρτύρων και ασθενών στο προκίρρωτικό στάδιο της ηπατικής ίνωσης [146,147]. Μια σημαντική διαφορά των συγκεκριμένων μελετών σε σχέση με την παρούσα αφορούσε στο πρωτόκολλο σπινθηρογραφικής απεικόνισης: σε αντίθεση με την αποκλειστικά δυναμική 40/λεπτη απεικόνιση της παρούσας μελέτης (εξ ορισμού απαραίτητης ώστε να αποτυπωθεί η χρονική διακύμανση της επίδρασης των αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων), οι προηγούμενες μελέτες περιελάμβαναν και στατικές λήψεις δισδιάστατων εικόνων της περιοχής ήπατος και θώρακος, απαρτιζόμενες από πολλές χιλιάδες κρούσεων καταγεγραμμένων εντός διαστήματος αρκετών λεπτών. Η υπέρτερη ποσότητα εμπειεχόμενης πληροφορίας σε μια στατική εικόνα –σε σχέση με την πληροφορία που προκύπτει ανά χρονική στιγμή (1^ο ως 40^ο λεπτό της δυναμικής εξέτασης) από την άθροιση των κρούσεων τριών επάλληλων frames, συνολικής

διάρκειας 60 sec-, παρέχει τη δυνατότητα καλύτερης στατιστικής ανάλυσης, με συνέπεια την εξαγωγή αποτελεσμάτων μικρότερης διακύμανσης και αβεβαιότητας και άρα άντληση ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

Αυτό γίνεται ιδιαίτερα αισθητό κατά την τοποθέτηση περιοχών ενδιαφέροντος (ROI) σε περιοχές ήπιου έως και μέτριου ραδιενεργού σήματος, όπως είναι το ήπαρ. Απεναντίας, ο σαφώς υψηλότερος ρυθμός καταγραφόμενης πληροφορίας (κρούσεων) που προέρχεται από περιοχές υψηλής συγκέντρωσης ^{99m}Tc -RBC, όπως είναι η καρδιοθωρακική αιματική δεξαμενή, μπορεί να δώσει επαρκέστερη στατιστική ανάλυση και βεβαιότερα αποτελέσματα, ακόμα και μέσω των τριών αθροισμένων frames της δυναμικής απεικόνισης. Έχοντας αυτά κατά νου, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε το ενδεχόμενο η σαφώς αναδειχθείσα σημαντική διαφορά της ΚεΑΕ –όχι όμως και της ΗπΑΕ– μεταξύ των κίρρωτικών σταδίων A & B να οφείλεται –ως ένα βαθμό– στη στατιστικώς υπέρτερη καταγραφή κρούσεων από την περιοχή της καρδιοθωρακικής αιματικής δεξαμενής, εν συγκρίσει προς την αναμενόμενα υποδεέστερη πυκνότητα κρούσεων του ήπατος.

Αν εξαιρέσουμε τη σημαντική αυξητική επίδραση της τερλιπρεσσίνης στην καρδιοθωρακική αιματική δεξαμενή κατά το δεύτερο ήμισυ της εξέτασης (20°-40° λεπτό), οι φαρμακευτικές επιδράσεις των δύο αγγειοδραστικών ουσιών στην ηπατική αιμάτωση (ΗπΑΕ) και την κεντρική αιματική δεξαμενή (ΚεΑΕ) αποτελούν επίσης παραδείγματα όπου η παρούσα μελέτη μπόρεσε να αποτυπώσει κυρίως τάσεις –θετική για την τερλιπρεσσίνη και αρνητική για τη σωματοστατίνη–, παρά σαφείς σημαντικές διαφορές. Η σύγκριση των δύο ομάδων ως προς την ποσοστιαία (%) μεταβολή –θετική ή αρνητική, σε σχέση με τη βασική εξέταση– που επέφερε κάθε φάρμακο στην ΗπΑΕ και την ΚεΑΕ ήταν ένας τρόπος ώστε να αποτυπωθούν ευκρινέστερα οι όποιες διαφορές της επίδρασης μεταξύ σωματοστατίνης και τερλιπρεσσίνης στην ηπατική και την κεντρική αιματική δεξαμενή των κίρρωτικών. Αν όντως πρόκειται για διαφορές μικρές έως οριακές ή αν η μελέτη μεγαλύτερου δείγματος πληθυσμού κίρρωτικών θα ήταν σε θέση ενδεχομένως να αναδείξει σημαντικότερες διαφορές, αποτελεί ένα ερώτημα στο οποίο μελλοντικές προοπτικές μελέτες θα μπορούσαν να απαντήσουν.

Οι περισσότεροι ασθενείς σε αυτή τη μελέτη ήταν άνδρες (85%) και είχαν αλκοολική κίρρωση (75%). Ενδεχόμενη επίδραση του άρρενος φύλου και της αλκοολικής αιτιολογίας της κίρρωσης στα αποτελέσματά μας δεν μπορεί να

αποκλεισθεί. Είναι ωστόσο μάλλον απίθανο αυτές οι παράμετροι να επηρέασαν τις διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών στις οποίες μελετήθηκε η δράση της τερλιπρεσσίνης και της σωματοστατίνης, καθώς η σύστασή τους όσον αφορά στην ηλικία, το φύλο και την αιτιολογία της νόσου ήταν παραπλήσια.

Ένα ερώτημα που θα μπορούσε να τεθεί αναφορικά με το σχεδιασμό και την υλοποίηση της παρούσας μελέτης έχει να κάνει με το ότι αυτή δεν περιέλαβε ομάδα μαρτύρων (controls) μη-κιρρωτικών εξεταζόμενων, για συγκριτική εκτίμηση τόσο της επίδρασης της ηπατικής νόσου στην αιμάτωση του ήπατος και την κεντρική αιματική δεξαμενή, όσο και για τον έλεγχο της επίδρασης των δύο αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων. Ξεκινώντας από το δεύτερο σκέλος του ερωτήματος, αναφέρθηκε ήδη ότι κάθε ομάδα ασθενών χρησίμευσε ως μάρτυρας ελέγχου (control) του εαυτού της προκειμένου να γίνει σύγκριση των σπινθηρογραφικών ευρημάτων πριν και μετά την επίδραση του κάθε φαρμάκου. Για το λόγο αυτό ελήφθη μέριμνα ώστε η εκτέλεση και ανάλυση των δύο εξετάσεων κάθε ασθενούς να πραγματοποιηθεί υπό συνθήκες μέγιστης δυνατής αναπαραγωγιμότητας. Σε αυτό το πλαίσιο, το μεσοδιάστημα μεταξύ των δύο ελέγχων δεν υπερέβη τις 72 ώρες, προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές σημαντικές διακυμάνσεις του κλινικού και εργαστηριακού προφίλ του ασθενούς (σωματικό βάρος, ποσότητα ασκίτη κ.λπ.), που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα σπινθηρογραφικά ευρήματα· επίσης, η ανά ασθενή απόκλιση της χορηγηθείσας δόσης Τεχνητίου-99m μεταξύ των δύο εξετάσεων δεν υπερέβη το $\pm 5\%$ και τέλος, πραγματοποιήθηκε ταυτόχρονη επεξεργασία των δύο εξετάσεων από τον ίδιο χειριστή, ώστε να διασφαλισθεί η μέγιστη δυνατή σύμπτωση των οριζόμενων περιοχών ενδιαφέροντος (ROI) κυρίως ως προς τη θέση, αλλά και ως προς το μέγεθος.

Όσον αφορά στο πρώτο σκέλος του ερωτήματος σχετικά με την ομάδα ελέγχου, δηλαδή τη μελέτη της ΗπΑΕ και της ΚεΑΕ με ραδιοεπισημασμένα RBC σε μη-κιρρωτικούς μάρτυρες, θα πρέπει να λάβουμε υπόψη την εγγενή δυσκολία που υφίσταται –τουλάχιστον για τα ελληνικά δεδομένα– να βρεθούν υγιείς εθελοντές (healthy volunteers) πρόθυμοι να συμμετάσχουν σε μελέτες που περιλαμβάνουν εξετάσεις με χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Προκειμένου να ξεπεραστεί αυτή η σημαντική δυσκολία, εναλλακτικά θα μπορούσε κάποιος να αναζητήσει μη-ηπατοπαθείς μάρτυρες μέσα από τη δεξαμενή των ασθενών που ούτως ή άλλως παραπέμπονται για να υποβληθούν σε σπινθηρογραφική εξέταση με επισημασμένα

RBC, εξαιτίας κάποιας άλλης ιατρικής ένδειξης. Γενικά, το πλήθος αυτών των περιστατικών δεν είναι ιδιαίτερα μεγάλο, αφορά δε κατά κύριο λόγο τη ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία ηρεμίας, ως εξέταση αναφοράς υπολογισμού του κλάσματος εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας, καθώς και το σπινθηρογράφημα εντοπισμού οξείας αιμορραγίας του γαστρεντερικού συστήματος. Αρκετά σπανιότερη ομάδα αποτελούν οι ασθενείς με διαπιστωμένη ηπατική εξεργασία, οι οποίοι παραπέμπονται για εξέταση επισημασμένων RBC με σκοπό τη διάγνωση ηπατικού αιμαγγειώματος.

Όσον αφορά στα τελευταία περιστατικά, ο ρυθμός παραπομπής για τη διερεύνηση πιθανού αιμαγγειώματος έχει μειωθεί σε πολύ μεγάλο βαθμό τα τελευταία χρόνια. Βασικότερος λόγος αυτής της ελάττωσης είναι η πολύ καλή δυνατότητα διάγνωσης με απεικονιστικές μεθόδους που δεν κάνουν χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας, κατά κύριο λόγο με μαγνητική τομογραφία (MRI) [81]. Ενδεικτικά όσον αφορά στο εργαστήριό μας, περιστατικό με τη συγκεκριμένη ένδειξη έχει να παραπεμφθεί για εξέταση πάνω από πενταετία.

Στην περίπτωση της ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι οι περισσότεροι ασθενείς που παραπέμπονται στα εργαστήρια πυρηνικής ιατρικής για τη συγκεκριμένη εξέταση έχουν ήδη κάποιου βαθμού –μέτρια ως σοβαρή– καρδιακή ανεπάρκεια. Άμεση συνέπεια αυτού είναι να καθίσταται ανέφικτη η αντικειμενική αξιολόγηση της κεντρικής καρδιοθωρακικής αιματικής δεξαμενής των συγκεκριμένων ασθενών, από τη στιγμή που η υφιστάμενη καρδιακή νόσος υπεισέρχεται και επηρεάζει άμεσα τα αποτελέσματα των μετρήσεων της ΚεΑΕ. Πέραν αυτού, δεν πρέπει να παραβλέπεται το ενδεχόμενο επηρεασμού ακόμα και της ίδιας της ΗπΑΕ στους συγκεκριμένους ασθενείς. Αυτό συμβαίνει σε περιπτώσεις συμφορητικής δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, λόγω αύξησης της κεντρικής φλεβικής πίεσης (κάτω κοίλη φλέβα), με αποτέλεσμα την ηπατική συμφόρηση και ανάπτυξη καρδιακής κίρρωσης σε ακραίες περιπτώσεις. Για αυτούς τους λόγους οι καρδιολογικοί ασθενείς που υποβάλλονται σε ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία δεν θα μπορούσαν να αποτελέσουν κατάλληλους μάρτυρες για τις ανάγκες της συγκεκριμένης μελέτης.

Άλλη ομάδα δυνητικών μαρτύρων αποτελούν οι ασθενείς με αιμορραγία του γαστρεντερικού, οι οποίοι υποβάλλονται σε εξέταση με επισημασμένα RBC για τον εντοπισμό του σημείου της αιμορραγίας στην κοιλιακή χώρα. Η δυσκολία

στρατολόγησης αυτών των περιστατικών ως δυνητικών μαρτύρων έγκειται σε τρεις παραμέτρους. Πρόκειται καταρχάς για περιστατικά με αιμοδυναμική αστάθεια λόγω ενεργού αιμορραγίας, γεγονός που αυτομάτως αποκλείει τη δυνατότητα εκτίμησης της ηπατικής και κεντρικής αιματικής δεξαμενής τους ως μαρτύρων υπό συνθήκες αιμοδυναμικής σταθερότητας. Βασική προϋπόθεση εισόδου των κίρρωτικών ασθενών στη μελέτη ήταν η αιμοδυναμική σταθερότητα και η απουσία αιμορραγίας κατά τη διάρκεια δύο τουλάχιστον εβδομάδων πριν τις εξετάσεις, δεν θα μπορούσε συνεπώς να μην ισχύσει το ίδιο κριτήριο και στους μάρτυρες. Δεύτερον, στα περιστατικά εντερικής αιμορραγίας η εστίαση του οπτικού πεδίου της γ-κάμερας περιλαμβάνει υποχρεωτικά το σύνολο της κοιλιακής χώρας για αυτονόητους λόγους. Αυτό όμως ενδέχεται να καταστήσει από δύσκολο έως ανέφικτο να συμπεριληφθεί εντός του οπτικού πεδίου και η καρδιοθωρακική αιματική δεξαμενή, η απεικόνιση της οποίας ήταν απολύτως απαραίτητη για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης. Τέλος, άλλος σημαντικός λόγος ακαταλληλότητας αυτών των περιστατικών για το ρόλο του μάρτυρα αφορά στο ότι έχουν κατά κανόνα λάβει πολλαπλές μεταγγίσεις αίματος μέχρι να παραπεμφθούν στο εργαστήριο πυρηνικής ιατρικής για την εξέταση,. Όπως όμως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, οι πρόσφατες μεταγγίσεις αίματος αποτελούν έναν από τους παράγοντες που ενδέχεται να υποβαθμίσουν την ποιότητα της επισήμανσης των RBC, άρα και της εξέτασης [85,86].

Όσον αφορά στην τεχνική επισήμανσης των RBC για απεικόνιση της αιματικής δεξαμενής, ήδη αναφέρθηκε πως η *in vitro* μέθοδος επιτυγχάνει την υψηλότερη απόδοση ραδιενεργού επισήμανσης ($\geq 97\%$). Παρόλα αυτά δεν είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στην καθημερινή κλινική πράξη επειδή είναι χρονοβόρος και προϋποθέτει την αφαίρεση δείγματος αίματος από τον εξεταζόμενο, την επεξεργασία και επισήμανσή του υπό συνθήκες ασηψίας και την επαναχορήγησή του. Αυτή η διαδικασία ενέχει τους συνήθεις κινδύνους που σχετίζονται με το χειρισμό βιολογικών υλικών και αφορούν στην πιθανότητα επιμόλυνσης του δείγματος και μετάδοσης λοίμωξης στον εξεταζόμενο, στην επιμόλυνση του προσωπικού από μεταδοτικό νόσημα του δείγματος αίματος, αλλά και στη χορήγηση επισημασμένων RBC ενός εξεταζόμενου σε άλλον, σε περίπτωση που ένα εργαστήριο πραγματοποιεί εξέταση δύο ή περισσότερων ασθενών ταυτόχρονα. Από την άλλη πλευρά, η *in vivo* τεχνική επισήμανσης αποτελεί την τεχνικώς απλούστερη και συντομότερη διαδικασία, ωστόσο

η επιτεύξιμη απόδοση επισήμανσης παρουσιάζει ευρείες διακυμάνσεις (μέχρι και 70-96%), καθιστώντας την έτσι σχετικά απρόβλεπτη και για το λόγο αυτό υποβέλτιστη [85]. Αποτέλεσμα των ανωτέρω ήταν η εισαγωγή της συνδυαστικής μεθόδου *in vivo* – *in vitro*, η οποία εντός χρόνου επώασης 10 λεπτών επιτυγχάνει επίπεδα επισήμανσης πολύ πιο κοντά σε εκείνα της *in vitro* μεθόδου, με βασικό πλεονέκτημα τη δυνατότητα επίτευξης υψηλού ποσοστού επισήμανσης μέσω μιας τεχνικά απλής διαδικασίας [81,85].

Για την επισήμανση των RBC στην παρούσα μελέτη εφαρμόσθηκε μια συντομευμένη παραλλαγή της συνδυαστικής μεθόδου *in vivo* – *in vitro*. Συγκεκριμένα, ο χρόνος επώασης του αναρροφηθέντος αίματος εντός της σύριγγας με το Τεχνητίο-99m ήταν δύο λεπτά αντί για 10. Θα μπορούσε κάποιος να θεωρήσει ότι αυτή η συντόμευση του χρόνου επώασης στο 1/5 του τυπικού, μολονότι σίγουρα υπερέχει της απόδοσης επισήμανσης της *in vivo* μεθόδου, θα παρέχει απόδοση επισήμανσης αισθητά υποδεέστερη εκείνης της δεκάλεπτης συνδυαστικής μεθόδου. Εντούτοις, κατά τη δοκιμή μιας τροποποίησης της συνδυαστικής μεθόδου υπολογίσθηκε η απόδοση της επισήμανσης για χρόνους επώασης 1, 2, 5 και 10 λεπτών και διαπιστώθηκε ότι η διαφορά απόδοσης μεταξύ των 2 και των 10 λεπτών ήταν της τάξεως του μόλις 2,5% ($96,3 \pm 1,5\%$ έναντι $98,8 \pm 0,5\%$ αντίστοιχα) [148]. Υπό αυτό το δεδομένο, εκτιμήθηκε ότι ο χρόνος επώασης των δύο λεπτών θα παρέχει απόδοση επισήμανσης πολύ πλησιέστερα στη σταθερά υψηλή απόδοση της δεκάλεπτης συνδυαστικής μεθόδου, παρά στην απρόβλεπτη της μεθόδου *in vivo*.

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη διεξήχθη σε αιμοδυναμικά σταθερούς κίρρωτικούς ασθενείς όλων των σταδίων κλινικής βαρύτητας της νόσου με χρήση ραδιοσημασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC). Σε αυτή διαπιστώθηκε ότι ο ηπατικός όγκος αίματος μειώνεται αναλογικά με την κλινική βαρύτητα της κίρρωσης, ειδικά μεταξύ των σταδίων B & C. Ο όγκος αίματος του κεντρικού (καρδιοθωρακικού) αγγειακού διαμερίσματος ακολουθεί επίσης σαφή πτωτική πορεία όσο η κίρρωση οδεύει προς μη-αντιρροπούμενα στάδια, με ανάδειξη σημαντικών διαφορών τόσο μεταξύ των σταδίων B & C, όσο και μεταξύ των A & B.

Η μελέτη διερεύνησε επίσης τις μεταβολές που επιφέρουν τα αγγειοσυσταλτικά φάρμακα σωματοστατίνη και τερλιπρεσσίνη στην ηπατική και την κεντρική αιματική δεξαμενή, εκτιμώντας ότι η ιδιότητα ενός αγγειοσυσταλτικού φαρμάκου να σέβεται – παρά τη μείωση της πυλαίας φλεβικής ροής– τον ενδοηπατικό όγκο αίματος θα είχε κλινική σημασία κατά τη χορήγησή του σε οξεία κίρρωση.

Η τερλιπρεσσίνη, μολονότι μειώνει την πυλαία φλεβική ροή αίματος προς το ήπαρ μέσω της σπλαγχνικής αρτηριακής αγγειοσυσταλτικής της δράσης, ταυτόχρονα οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής ηπατικής ροής και του ηπατικού όγκου αίματος (μέσω του συνδυασμού μιας σειράς παράλληλων τοπικών και συστηματικών δράσεων και μηχανισμών), βελτιώνοντας έτσι την ηπατική μικροκυκλοφορία και αιμάτωση. Η μελέτη αποτύπωσε μια τέτοια τάση στην ομάδα που έλαβε τερλιπρεσσίνη, αν και αυτή δεν ανήλθε σε στατιστικώς σημαντικά επίπεδα. Σε κεντρικό επίπεδο, η αύξηση του καρδιοθωρακικού όγκου αίματος και η βελτίωση της συστηματικής αιμοδυναμικής, με επακόλουθη βελτίωση της υπερδυναμικής κυκλοφορίας της κίρρωσης, φαίνεται ότι αποτελούν τις σημαντικότερες συστηματικές δράσεις της τερλιπρεσσίνης. Εδώ τα ευρήματα της μελέτης αποτύπωσαν σαφέστερα αυτή την τάση, η οποία ανήλθε σε στατιστικώς σημαντικά επίπεδα προς το τελευταίο δεκάλεπτο της εξέτασης. Και οι δύο αυτές δράσεις της τερλιπρεσσίνης –σε τοπικό ηπατικό επίπεδο και συστηματικά– μπορεί να είναι ωφέλιμες κατά τη χορήγηση του φαρμάκου για την αντιμετώπιση κίρρωσης, ιδίως σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη ηπατική αιμάτωση λόγω προχωρημένου σταδίου της ηπατικής νόσου.

Η σωματοστατίνη, από την άλλη πλευρά, έχει διαπιστωθεί ότι επιφέρει μείωση της

πυλαίας φλεβικής ροής και του ηπατικού όγκου αίματος, χωρίς να έχει σημαντική επίδραση στη συστηματική αιμοδυναμική και την υπερδυναμική κυκλοφορία της κίρρωσης. Η παρούσα μελέτη κατέγραψε μια τάση μείωσης της ηπατικής αιμάτωσης στην ομάδα της σωματοστατίνης, η οποία πλησίασε τα όρια στατιστικής σημαντικότητας προς το τέλος της εξέτασης. Αντίθετα, δεν διαπιστώθηκε κάποια σημαντική επίδρασή της στην κεντρική αιματική δεξαμενή καθόλη τη διάρκεια της εξέτασης, ενώ παράλληλα επιβεβαιώθηκε το ευνοϊκό της προφίλ όσον αφορά στην πρόκληση συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών αγγειοκινητικού τύπου.

Αυτή η διαφαινόμενη υπεροχή της δράσης της τερλιπρεσσίνης, τόσο σε τοπικό/ηπατικό, όσο και σε κεντρικό/συστηματικό επίπεδο, δικαιολογεί την προτίμηση χρήσης της σε κίρρωτικούς ασθενείς με κίρρωση, ειδικά σε περιπτώσεις μη-αντιρροπούμενης νόσου σταδίου C με σημαντικά μειωμένη ηπατική αιμάτωση και υψηλό κίνδυνο για ισχαιμική ηπατίτιδα, καθώς και σε περιπτώσεις ασθενών που δεν είναι σε θέση να διαχειριστούν υψηλά φορτία νατρίου (π.χ. κίρρωτικοί με νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια). Αν και κατά τα πρώτα χρόνια της χρήσης των δύο φαρμάκων είχε διαπιστωθεί πως τα συγκεκριμένα πλεονεκτήματα της τερλιπρεσσίνης μεταφράζονταν σε όφελος όσον αφορά στην επιβίωση (έναντι placebo), νεότερες μεταanalύσεις δεν ανέδειξαν κάποιο σημαντικό προβάδισμά της έναντι της σωματοστατίνης. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει την πολυεπίπεδη αλληλεπίδραση και πολυπλοκότητα των τοπικών και συστηματικών μηχανισμών μέσω των οποίων οι δύο ουσίες δρουν στους κίρρωτικούς ασθενείς κατά την αντιμετώπιση της κίρρωσης, προσδίδοντας έτσι στην τερλιπρεσσίνη μια ελαφρά υπεροχή, χωρίς ωστόσο να διαφαίνεται κάποιο ξεκάθαρο σημαντικό πλεονέκτημα της μίας ουσίας έναντι της άλλης.

10. ΠΕΡΙΛΗΨΗ & ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ

Γενικά: Στην ηπατική κίρρωση με επακόλουθη πυλαία υπέρταση η αιμορραγία των οισοφαγογαστρικών κισμών ενδέχεται να προκαλέσει ηπατική ισχαιμία και να επιδεινώσει την κίρρωτική υπερδυναμική κυκλοφορία. Για το λόγο αυτό, η επίδραση της χορηγούμενης αγγειοσυσταλτικής φαρμακευτικής αγωγής στην ηπατική και την κεντρική (καρδιοθωρακική) αγγειακή αιματική δεξαμενή έχουν κλινική σημασία.

Σκοπός: Σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με κίρρωση, πυλαία υπέρταση και οισοφαγογαστρικούς κισμούς, να εκτιμηθούν σπινθηρογραφικά με μέθοδο επισημασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (^{99m}Tc -RBC) η ηπατική αιματική ενεργότητα (ΗΠΑΕ) και η κεντρική αιματική ενεργότητα (ΚεΑΕ) και τυχόν διαφορές τους μεταξύ των κλινικών σταδίων της κίρρωσης, καθώς και να συγκριθούν οι επιδράσεις δύο βασικών αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων, της σωματοστατίνης και της τερλιπρεσσίνης, στην ΗΠΑΕ και την ΚεΑΕ.

Μέθοδος: Μελετήθηκαν 20 κίρρωτικοί ασθενείς (σταδίων κατά Child–Pugh A/B/C: 5/7/8) με πυλαία υπέρταση και οισοφαγογαστρικούς κισμούς. Εντός 4 ημερών υποβλήθηκαν σε δύο δυναμικές σπινθηρογραφικές εξετάσεις διάρκειας 40 λεπτών εκάστη. Η πρώτη (βασική [baseline]) έγινε εν ηρεμία (χωρίς φαρμακευτική παρέμβαση), ενώ η δεύτερη (παρεμβατική) πραγματοποιήθηκε μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σωματοστατίνης (250 mg bolus εφάπαξ ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 250 mg/h· N=10) ή τερλιπρεσσίνης (2 mg εφάπαξ· N=10). Η ΗΠΑΕ και η ΚεΑΕ, ως δείκτες αντίστοιχα της ηπατικής αιμάτωσης και της καρδιοθωρακικής αιματικής δεξαμενής, εκτιμήθηκαν σε 6 χαρακτηριστικά χρονικά σημεία: 1°, 5°, 10°, 20°, 30° & 40° λεπτό. Στη βασική εξέταση (ημέρα 1) οι ΗΠΑΕ & ΚεΑΕ συγκρίθηκαν μεταξύ των ομάδων κίρρωτικού σταδίου A, B και C κατά Child–Pugh. Στην παρεμβατική εξέταση (ημέρα 4) κάθε ομάδα συγκρίθηκε με τις αντίστοιχες τιμές της κατά τη βασική εξέταση, καθώς και μεταξύ τους οι δύο ομάδες ως προς τις μεταβολές των ΗΠΑΕ & ΚεΑΕ –σε σχέση με τη βασική εξέταση–. Τέλος, στην παρεμβατική εξέταση μετρήθηκαν συστηματικοί αιμοδυναμικοί παράγοντες (καρδιακή συχνότητα, μέση αρτηριακή πίεση [ΜΑΠ], καρδιακή παροχή [ΚΠ], συστηματική αγγειακή αντίσταση [SVR]) πριν τη χορήγηση του φαρμάκου και μετά το τέλος της εξέτασης. Από αυτές, η μεταβολή της

SVR συσχετίστηκε με τη μεταβολή που προκάλεσε κάθε φάρμακο –σε σχέση με τη βασική εξέταση– στην ΗπΑΕ και την ΚεΑΕ.

Αποτελέσματα: ΗπΑΕ και ΚεΑΕ μειώνονται σημαντικά με την επιδείνωση της κίρρωσης· η ΗπΑΕ κυρίως μεταξύ των σταδίων Β & C, ενώ η ΚεΑΕ μεταξύ των Β & C και Α & Β. Σε σχέση με τη βασική εξέταση, η σωματοστατίνη προκάλεσε πτωτική τάση της ΗπΑΕ και μη-αξιόλογη μεταβολή της ΚεΑΕ (αμφότερες μη-σημαντικές), ενώ η τερλιπρεσσίνη επέφερε οριακά ανοδική τάση της ΗπΑΕ (μη-σημαντική) και άνοδο της ΚεΑΕ, η οποία έγινε στατιστικώς σημαντική μετά το 20^ο λεπτό της εξέτασης. Η σύγκριση μεταξύ της πτωτικής μεταβολής της ΗπΑΕ στην ομάδα της σωματοστατίνη και της αυξητικής μεταβολής της στην ομάδα της τερλιπρεσσίνης ανήλθε σε σημαντικά επίπεδα από το 20^ο λεπτό μέχρι το τέλος (40^ο λεπτό) της εξέτασης. Το ίδιο συνέβη για την ΚεΑΕ από το 30^ο λεπτό και μετά. Αιμοδυναμικώς, η τερλιπρεσσίνη μείωσε σημαντικά την καρδιακή συχνότητα και την ΚΠ και αύξησε σημαντικά τη ΜΑΠ και την SVR, ενώ η σωματοστατίνη μείωσε οριακά σημαντικά τη ΜΑΠ. Διαπιστώθηκε σημαντική θετική συσχέτιση της αύξησης της SVR υπό τερλιπρεσσίνη, με την αύξηση που αυτή προκάλεσε στην ΚεΑΕ.

Συμπέρασμα: Η ηπατική αιματική δεξαμενή μειώνεται αναλογικά με τη βαρύτητα της κίρρωσης και αντίστοιχη μείωση εμφανίζει ο όγκος αίματος του κεντρικού (καρδιοθωρακικού) αγγειακού διαμερίσματος, όσο η κίρρωση οδεύει προς μη-αντιρροπούμενα στάδια. Η σωματοστατίνη τείνει να ελαττώσει την ηπατική αιμάτωση, ενώ δεν επιδρά σημαντικά στην κεντρική αιματική δεξαμενή. Από την άλλη πλευρά, η τερλιπρεσσίνη φαίνεται να επιδρά θετικά στην ηπατική αιματική ροή, βελτιώνοντας την ηπατική μικροκυκλοφορία και αιμάτωση, κυρίως όμως ενισχύει την καρδιοθωρακική αιματική δεξαμενή, αυξάνοντας τον κεντρικό όγκο αίματος και βελτιώνοντας την υπερδυναμική κυκλοφορία της κίρρωσης. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να είναι ωφέλιμες κατά τη χορήγηση του φαρμάκου για την αντιμετώπιση κίρρωσης, ιδίως σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο και σοβαρά μειωμένη ηπατική αιμάτωση με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικής ηπατίτιδας.

Λέξεις-κλειδιά: Κίρρωση ήπατος · Πυλαία υπέρταση · Σπινθηρογράφημα · Ραδιοεπισημασμένα ερυθροκύτταρα · Ηπατική αιματική δεξαμενή · Καρδιοθωρακική αιματική δεξαμενή · Αγγειοδραστικά φάρμακα · Σωματοστατίνη · Τερλιπρεσσίνη

**11. ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ, ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ,
ΠΕΡΙΛΗΨΗ & ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ –
DISSERTATION TITLE, DOCTOR'S FULL NAME, ABSTRACT &
KEYWORDS IN ENGLISH**

Title: Scintigraphic perfusion study of the liver and the central vascular compartment in hemodynamically stable cirrhotic patients with portal hypertension at rest and under the influence of medications administered in variceal bleeding

Author: Spyridon Th. Tsiouris

Background: In liver cirrhosis with portal hypertension, esophagogastric variceal hemorrhage may cause hepatic ischemia and deteriorate the cirrhotic hyperdynamic circulatory state. Therefore, the effect of administered vasoconstrictive medications on the hepatic and central (cardiothoracic) vascular blood reservoirs is of clinical significance.

Purpose: This study was conducted in hemodynamically stable patients with liver cirrhosis and portal hypertension with esophagogastric varices. They underwent blood pool scintigraphy by labelled erythrocytes (^{99m}Tc -RBC) to evaluate hepatic blood activity (HeBA) and central blood activity (CeBA) and their differences between various clinical stages of cirrhosis, and also compared the effects of two major vasoconstrictor drugs, somatostatin and terlipressin, on HeBA and CeBA.

Method: 20 cirrhotic patients (Child–Pugh stage A/B/C: 5/7/8) with portal hypertension and esophagogastric varices were enrolled. Within 4 days they were submitted in two dynamic scintigraphic examinations, 40 minutes each. The first (baseline) scan was without any intervention, whereas the second (interventional) was conducted after intravenous administration of somatostatin (250 mg bolus, followed by continuous infusion of 250 mg/hr; N=10) or terlipressin (2 mg bolus; N=10). HeBA and CeBA, respective indicators of hepatic perfusion and cardiothoracic blood pool, were

estimated at 6 typical time points of the exam: 1st, 5th, 10th, 20th, 30th and 40th minute. On the baseline scan (day 1), HeBA and CeBA were compared between Child–Pugh A, B and C groups. In the interventional exam (day 4), each group were compared with their corresponding baseline HeBA/CeBA values; furthermore, each group's HeBA/CeBA change –relative to the baseline study– was compared against the other group. Finally, a series of systemic hemodynamic parameters (heart rate, mean arterial pressure [MAP], cardiac output [CO] and systemic vascular resistance [SVR]) were measured twice in the day of the interventional exam; before somatostatin/terlipressin administration and again at the end of the scan. Linear regression analysis was conducted between drug-induced change in the SVR and the HeBA/CeBA change –in relation to the baseline test–.

Results: Both HeBA and CeBA are significantly reduced as cirrhosis deteriorates; HeBA mainly between stages B & C, while CeBA between both B & C and A & B. As compared to baseline, somatostatin caused a downward trend of HeBA and non-remarkable change in CeBA (both non-significant), while terlipressin induced a marginal upward trend of HeBA (non-significant) and an increase in CeBA that became statistically significant after the 20th minute of the exam. With regards to HeBa, the comparison between its decrease in the somatostatin group and its incremental trend in the terlipressin group reached statistically significant levels from the 20th minute until the end (40th minute) of the test. The same happened also for CeBA, for which the difference between the two groups reached significant levels from the 30th minute onwards. Hemodynamically, terlipressin significantly reduced heart rate and CO and significantly increased MAP and SVR, whereas somatostatin reduced MAP to a marginally significant level. There was a significant positive correlation between SVR increase under terlipressin and the increase that this drug induced to CeBA.

Conclusion: Hepatic blood volume (as expressed by HeBA) is reduced in proportion to the cirrhosis severity and the central blood volume (reflected by CeBA) decreases accordingly, as cirrhosis progresses to non-decompensated stages. Somatostatin tends to reduce hepatic perfusion, while it does not significantly affect the central blood volume. On the other hand, terlipressin appears to have a positive effect on hepatic blood flow, thus improving hepatic microcirculation and perfusion, while it predominantly enhances the cardiothoracic blood reservoir by increasing the central

blood volume and improving the hyperdynamic state of cirrhotic circulation. These effects may be beneficial when this drug is administered for the treatment of acute variceal bleeding, especially in patients with advanced liver disease and severely compromised hepatic perfusion at increased risk of ischemic hepatitis.

Keywords: Liver cirrhosis; Portal hypertension; Scintigraphy; Radiolabeled erythrocytes; Hepatic blood pool; Cardiothoracic blood pool; Vasoactive drugs; Somatostatin; Terlipressin

12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Σάββας ΑΠ. *Επίτομη ανατομική του ανθρώπου και άτλας σε δύο τόμους*. Θεσσαλονίκη: Εκδοτικός Οίκος Αφών Κυριακίδη, 1985· Τόμος Α΄, Σπλαχνολογία, Κεφάλαιο VII, Το Ήπαρ· σελ.331–40.
2. Άγιος Α. *Περιγραφική και εφαρμοσμένη ανατομική. Β' Τόμος - Τα σπλάχνα*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 2008· Κεφάλαιο Α.6.1, Το Ήπαρ· σελ. 232–70.
3. Couinaud C. Anatomic principles of left and right regulated hepatectomy: technics. *J Chir (Paris)* 1954; 70:933–66.
4. Lowe MC, D'Angelica MI. Anatomy of Hepatic Resectional Surgery. *Surg Clin North Am* 2016; 96:183–95.
5. Liver segment. [Internet, retrieved 2019 May 5]; Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Liver_segment.
6. Gastrointestinal Blood Flow - "Splanchnic Circulation". [Internet, retrieved 2019 May 5]; Available from: www.brainkart.com/article/Gastrointestinal-Blood-Flow-----Splanchnic-Circulation---19817.
7. Rubin E, Farber JL. *Pathology. 2nd ed.* Philadelphia, PA: J.P. Lippincott Co., 1988.
8. Marieb EN, Hoehn KN. *Human Anatomy & Physiology. 9th ed.* London, UK: Pearson, 2012.
9. Presentation on theme: "LIVER TOXICITY CHAPTER 5 Dr. Basma Damiri 2nd semester 2012-2013." [Internet, retrieved 2019 December 11]; Available from: <https://slideplayer.com/slide/8875985>.
10. Cotran RS, Kumar V, Collins T, Robbins SL. *Robbins pathologic basis of disease. 6th ed.* Philadelphia, PA: Saunders, 1999.
11. Monga SPS. *Molecular Pathology of Liver Diseases*. New York, NY: Springer, 2011.
12. Laennec R. *De l'auscultation médiate, ou traité diagnostic des maladies des poumons et du cœur, fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration*. Paris: J.-A. Brosson & J.-S. Chaudé, 1819.
13. Cirrhosis. [Internet, retrieved 2019 May 10]; Available from: www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cirrhosis/symptoms-causes/syc-20351487.
14. Gressner AM, Gao CF, Gressner OA. Non-invasive biomarkers for monitoring the fibrogenic process in liver: A short survey. *World J Gastroenterol* 2009; 15:2433–40.

15. Podolsky DK IK. Alcohol-related liver disease and cirrhosis. In: Isselbacher KJ BE, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 13th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1994; pp.1483–95.
16. Villeneuve JP, Dagenais M, Huet PM, Roy A, Lapointe R, Marleau D. The hepatic microcirculation in the perfused human liver. *Hepatology* 1996; 23:24–31.
17. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: how changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol* 2015; 62:S121–30.
18. Conn H, Atterbury C. Cirrhosis. In: Schiff L, Sciff ER, eds. *Diseases of the Liver*. Philadelphia, PA: Lippinkott, 1993; pp.879–934.
19. London WT, Blumberg BS. Hepatitis B and related viruses in chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in man and animals. In: Cohen S, Soloway RD, eds. *Chronic active liver disease*. New York, NY: Churchill Livingstone, 1983; pp.147–70.
20. Hepatic Pathology Index. [Internet, retrieved 2019 December 7]; Available from: <https://webpath.med.utah.edu/LIVEHTML/LIVERIDX.html>.
21. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995; 22:983–93.
22. Orrego H, Medline A, Blendis LM, Rankin JG, Kreaden DA. Collagenisation of the Disse space in alcoholic liver disease. *Gut* 1979; 20:673–9.
23. Steiner PE. Precision in the classification of cirrhosis. *Am J Pathol* 1960; 37:21–47.
24. Portmann B, Popper H, Neuberger J, Williams R. Sequential and diagnostic features in primary biliary cirrhosis based on serial histologic study in 209 patients. *Gastroenterology* 1985; 88:1777–90.
25. Floch MH, Floch NR, Kowdley KV, Pitchumoni CS, Rosenthal RJ, Scolapio JS. *Netter's Gastroenterology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2010.
26. Niederau C, Lange S, Frühauf M, Thiel A. Cutaneous signs of liver disease: value for prognosis of severe fibrosis and cirrhosis. *Liver Int* 2008; 28:659–66.
27. Sanyal AJ, Terrault N, Boyer T, Lindor K. *Zakim and Boyer's Hepatology: A textbook of liver disease*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017.
28. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1:1–85.
29. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the

oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646–9.

30. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:1079–89.

31. Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20:5442–60.

32. Kamath PS, Shah VH. Portal hypertension related to bleeding. In: Sanyal AJ, Terrault N, Boyer T, Lindor K., eds. *Zakim and Boyer's Hepatology: A textbook of liver disease*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017; pp.233–61.

33. Shibayama Y, Nakata K. Localization of increased hepatic vascular resistance in liver cirrhosis. *Hepatology* 1985; 5:643–8.

34. Pinzani M, Gentilini P. Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1999; 19:397–410.

35. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol* 2003; 38:S54-68.

36. Menon KV, Kamath PS. Regional and systemic hemodynamic disturbances in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001; 5:617–27.

37. Kumar A, Sharma P, Sarin SK. Hepatic venous pressure gradient measurement: time to learn! *Indian J Gastroenterol* 2008; 27:74–80.

38. Groszmann RJ, de Francis R. Portal Hypertension. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Diseases of the Liver*. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1999; pp.387–442.

39. Liou IW, Kim HN. Screening for Varices and Prevention of Bleeding. [Internet, retrieved 2019 May 13]; Available from: www.hepatitisc.uw.edu/go/management-cirrhosis-related-complications/varices-screening-prevention-bleeding/core-concept/all.

40. Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Navasa M, Rodés J. Hemodynamic evaluation of the patient with portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1986; 6:309–17.

41. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology*. 1985; 5:419–24.

42. Rajoriya N, Gorard DA. Endoscopic Management of Oesophageal and Gastric Varices. In: Amornyotin S, ed. *Endoscopy of GI Tract*. Rijeka: InTech, 2013; pp.99–128.
43. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986; 6:318–31.
44. Calès P, Zabotto B, Meskens C, Caucanas JP, Vinel JP, Desmorat H, et al. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. Observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction. *Gastroenterology* 1990; 98:156–62.
45. Kamiyama T, Miyakawa H, Tajiri K, Marumo F, Sato C. Ischemic hepatitis in cirrhosis. Clinical features and prognostic implications. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22:126–30.
46. Reilly PM, Wilkins KB, Fuh KC, Haglund U, Bulkley GB. The mesenteric hemodynamic response to circulatory shock: an overview. *Shock* 2001; 15:329–43.
47. Fan CL, Duan J, Dong PL, Ou-Yang Y, Zhang B, Ping CX, et al. Ischemic hepatitis in hepatitis B related liver cirrhotic patients with upper gastrointestinal hemorrhage: clinical features and prognostic implications. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2009; 17:258–62.
48. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345:669–81.
49. Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Luca A, Terés J, Escorsell A, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346:1056–9.
50. Garcia-Tsao G, Grace ND, Groszmann RJ, Conn HO, Bermann MM, Patrick MJ, et al. Short-term effects of propranolol on portal venous pressure. *Hepatology* 1986; 6:101–6.
51. Lebrec D, Hillon P, Muñoz C, Goldfarb G, Nouel O, Benhamou JP. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study. *Hepatology* 1982; 2:523–7.
52. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19:475–505.
53. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol* 2003; 38:S54–68.
54. Dib N, Oberti F, Calès P. Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *CMAJ* 2006; 174:1433–43.

55. Blei AT, Gottstein J. Isosorbide dinitrate in experimental portal hypertension: a study of factors that modulate the hemodynamic response. *Hepatology* 1986; 6:107–11.
56. Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Capocaccia L. Effects of isosorbide-5-mononitrate compared with propranolol on first bleeding and long-term survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113:1632–9.
57. Esophageal Varices - Hepatic Dysfunction. [Internet, retrieved 2019 December 8]; Available from: www.brainkart.com/article/Esophageal-Varices---Hepatic-Dysfunction_32111.
58. Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murthy NS. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med* 1999; 340:988–93.
59. Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001; 33:802–7.
60. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123:280–7.
61. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32:461–5.
62. Sarin SK, Agarwal SR. Gastric varices and portal hypertensive gastropathy. *Clin Liver Dis* 2001; 5:727–67.
63. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995; 346:865–8.
64. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33:846–52.
65. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 124:1277–91.
66. Besson I, Ingrand P, Person B, Boutroux D, Heresbach D, Bernard P, et al. Sclerotherapy with or without octreotide for acute variceal bleeding. *N Engl J Med* 1995; 333:555–60.
67. Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J. Early administration of somatostatin and

efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet* 1997; 350:1495–9.

68. Chiu KW, Sheen IS, Liaw YF. A controlled study of glypressin versus vasopressin in the control of bleeding from oesophageal varices. *J Gastroenterol Hepatol* 1990; 5:549–53.

69. Reynaert H, Geerts A. Pharmacological rationale for the use of somatostatin and analogues in portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:375–86.

70. Chatila R, Ferayorni L, Gupta T, Groszmann RJ. Local arterial vasoconstriction induced by octreotide in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31:572–6.

71. Jenkins SA, Shields R, Davies M, Elias E, Turnbull AJ, Bassendine MF, et al. A multicentre randomised trial comparing octreotide and injection sclerotherapy in the management and outcome of acute variceal haemorrhage. *Gut* 1997; 41:526–33.

72. Ertmer C, Rehberg S, Westphal M. Vasopressin analogues in the treatment of shock states: potential pitfalls. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22:393–406.

73. Kiszka-Kanowitz M, Henriksen JH, Hansen EF, Møller S, Bendtsen F. Effect of terlipressin on blood volume distribution in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 5:486–92.

74. Gerecht R. How to identify and manage massive gastroesophageal hemorrhage. *JEMS* 2014; 39: [Internet, retrieved 2019 May 21]; Available from: www.jems.com/2014/08/07/how-identify-and-manage-massive-gastroes.

75. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Nuclear Medicine Physics – A Handbook for Teachers and Students*. Vienna: IAEA, 2015.

76. Radioactive Dating. [Internet, retrieved 2019 May 25]; Available from: <https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-5-evolution-and-biodi/51-evidence-for-evolution/radioactive-dating.html>.

77. Prekeges J. *Nuclear Medicine Instrumentation*. 2nd ed. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning, 2012.

78. Atomic Heritage Foundation. Health Physics & Nuclear Medicine Before the Manhattan Project. [Internet, cited 2019 May 23]; Available from: www.atomicheritage.org/history/health-physics-nuclear-medicine-before-manhattan-project.

79. The History of Nuclear Medicine at Vanderbilt. Path A: Nuclear instrumentation developments. [Internet, retrieved 2019 May 23]; Available from:

<https://vanderbiltnuclearmedicine.com/era-2/path-a-nuclear-instrumentation-developments>.

80. Hine GE. *Instrumentation in Nuclear Medicine*. New York, San Francisco, London: Academic Press, 1967.

81. Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S. *Nuclear Hepatology: A Textbook of Hepatobiliary Diseases 2nd ed*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2009.

82. Pearson HA, Spencer RP, Cornelius EA. Functional asplenia in sickle-cell anemia. *N Engl J Med* 1969; 281:923–6.

83. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994; 20:1359–63.

84. Gray SJ, Sterling K. The tagging of red blood cells and plasma proteins with radioactive chromium. *J Clin Invest* 1950; 29:1604–10.

85. Callahan RJ. Radiolabeled red blood cells: Method and mechanisms. In Norenberg J, ed. *Continuing Education for Nuclear Pharmacists and Nuclear Medicine Professionals*. Albuquerque, NM: University of New Mexico Health Sciences Center, 2006; Vol. 12, Lesson 1. [Internet, cited 2019 June 8]; Available from: https://pharmacyce.unm.edu/nuclear_program/freelessonfiles/Vol12Lesson1.pdf.

86. Hambye AS, Vandermeiren R, Vervaeet A, Vandevivere J. Failure to label red blood cells adequately in daily practice using an in vivo method: methodological and clinical considerations. *Eur J Nucl Med* 1995; 22:61–7.

87. Skimming JW, Cassin S, Nichols WW. Calculating vascular resistances. *Clin Cardiol* 1997; 20:805–8.

88. de Winter JCF. Using the Student's t-test with extremely small sample sizes. *Pract Assess Res Eval* 2013; 18: [Internet, cited 2019 June 17]; Available from: <http://pareonline.net/getvn.asp?v=18&n=10>.

89. Peixoto PS, Montanher TM. EXSTAT - Excel Statistical Calculator ver. 2.0, set 2013. [Internet, cited 2019 June 12]; Available from: www.ime.usp.br/~pedrosp.

90. David J. Moriarty Biological Sciences Department. Stat Cat ver. 3.7.1 in native Excel format (.xls). [Internet, cited 2019 June 12]; Available from: www.cpp.edu/~djmoriarty/b211/StatCat.xls.

91. Pinzani M, Gentilini P. Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1999; 19:397–410.

92. Rockey DC, Weisiger RA. Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology* 1996; 24:233–40.
93. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002; 35:478–91.
94. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8:1151–7.
95. Bradley SE, Marks PA, Reynell PC, Meltzer J. The circulating splanchnic blood volume in dog and man. *Trans Assoc Am Physicians* 1953; 66:294–302.
96. Bhargava KK, Palestro CJ, Camaya MV, Rajvanshi P, Gupta S. Radionuclide analysis of drug-induced blood-pool changes in liver and other organs. *J Nucl Med* 2000; 41:474–9.
97. Kiszka-Kanowitz M, Henriksen JH, Møller S, Bendtsen F. Blood volume distribution in patients with cirrhosis: aspects of the dual-head gamma-camera technique. *J Hepatol* 2001; 35:605–12.
98. Taniguchi H, Masuyama M, Koyama H, Oguro A, Takahashi T. Quantitative measurement of human tissue hepatic blood volume by C¹⁵O inhalation with positron-emission tomography. *Liver* 1996; 16:258–62.
99. Sherman IA, Pappas SC, Fisher MM. Hepatic microvascular changes associated with development of liver fibrosis and cirrhosis. *Am J Physiol* 1990; 258(2 Pt 2):H460–5.
100. Zipprich A, Steudel N, Behrmann C, Meiss F, Sziegoleit U, Fleig WE, et al. Functional significance of hepatic arterial flow reserve in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37:385–92.
101. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008; 57:268–78.
102. Møller S, Hansen EF, Becker U, Brinch K, Henriksen JH, Bendtsen F. Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver* 2000; 20:51–9.
103. Escorsell A, Bandi JC, Moitinho E, Feu F, García-Pagan JC, Bosch J, et al. Time profile of the haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension. *J Hepatol* 1997; 26:621–7.
104. Kalambokis G, Economou M, Paraskevi K, Konstantinos P, Pappas C, Katsaraki A, et al. Effects of somatostatin, terlipressin and somatostatin plus terlipressin on portal and

systemic hemodynamics and renal sodium excretion in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:1075–81.

105. Lauth WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol* 1985; 249:G549–56.

106. Simmons JT, Baum S, Sheehan BA, Ring EJ, Athanasoulis CA, Waltman AC, et al. The effect of vasopressin on hepatic arterial blood flow. *Radiology* 1977; 124:637–40.

107. Iwao T, Toyonaga A, Shigemori H, Oho K, Sakai T, Tayama C et al. Hepatic artery hemodynamic responsiveness to altered portal blood flow in normal and cirrhotic livers. *Radiology* 1996; 200:793–8.

108. Narahara Y, Kanazawa H, Taki Y, Kimura Y, Atsukawa M, Katakura T, et al. Effects of terlipressin on systemic, hepatic and renal hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24:1791–7.

109. Bynum TE, Fara JW. Hepatic artery response to vasopressin. *Am J Physiol* 1980; 239:G378–81.

110. Barr JW, Lakin RC, Rosch J. Vasopressin and hepatic artery. Effect of selective celiac infusion of vasopressin on the hepatic artery flow. *Invest Radiol* 1975; 10:200–5.

111. Gulberg V, Haag K, Rossle M, Gerbes AL. Hepatic arterial buffer response in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35:630–4.

112. Richter S, Mücke I, Menger MD, Vollmar B. Impact of intrinsic blood flow regulation in cirrhosis: maintenance of hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279:G454–62.

113. Perko MJ, Perko G, Just S, Secher NH, Schroeder TV. Changes in superior mesenteric artery Doppler waveform during reduction of cardiac stroke volume and hypotension. *Ultrasound Med Biol* 1996; 22:11–8.

114. Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Uusaro A, Ruokonen E. The effects of vasopressin on systemic and splanchnic hemodynamics and metabolism in endotoxin shock. *Anesth Analg* 2003; 97:1756–63.

115. Krejci V, Hildebrand LB, Jakob SM, Takala J, Sigurdsson GH. Vasopressin in septic shock: effects on pancreatic, renal, and hepatic blood flow. *Crit Care* 2007; 11:R129.

116. Kalambokis G, Korantzopoulos P, Nikas SA, Theodorou A, Tsianos EV. Significant improvement of portopulmonary hypertension after 1-week terlipressin treatment. *J Hepatol* 2008; 48:678–80.

117. Bataller R, Nicolás JM, Ginès P, Esteve A, Nieves Görbig M, Garcia-Ramallo E, et al.

Arginine vasopressin induces contraction and stimulates growth of cultured human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 1997; 113:615–24.

118. Kusano E, Tian S, Umino T, Tetsuka T, Ando Y, Asano Y. Arginine vasopressin inhibits interleukin-1 beta-stimulated nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate production via the V1 receptor in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 1997; 15:627–32.

119. Jenkins SA, Baxter JN, Corbett WA, Shields R. The effects of a somatostatin analogue, SMS 201-995, on hepatic hemodynamics in the pig and on intravariceal pressure in man. *Br J Surg* 1985; 72:1009–12.

120. Bosch J, Kravetz D, Rodés J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver: comparison with vasopressin. *Gastroenterology* 1981; 80:518–25.

121. Tyden G, Samnegard H, Thulin L, Muhrbeck O, Efendic S. Circulatory effects of somatostatin in anesthetized man. *Acta Chir Scand* 1979; 145:443–6.

122. Cirera I, Feu F, Luca A, García-Pagán JC, Fernández M, Escorsell A, et al. Effect of bolus injections and continuous infusions of somatostatin and placebo in patients with cirrhosis: a double blind hemodynamic investigation. *Hepatology* 1995; 22:106–11.

123. Naeije R, Hallems R, Mols P, Mélot C, Reding P. Effect of vasopressin and somatostatin on hemodynamics and blood gases in patients with liver cirrhosis. *Crit Care Med* 1982; 10:578–82.

124. Sonnenberg GE, Keller U, Perruchoud A, Burckhardt D, Gyr K. Effect of somatostatin on splanchnic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver and in normal subjects. *Gastroenterology* 1981; 80:526–32.

125. Kleber G, Sauerbruch T, Fischer G, Paumgartner G. Somatostatin does not reduce oesophageal variceal pressure in liver cirrhotics. *Gut* 1983; 24:148–53.

126. Lieberman FL, Reynolds TB. Plasma volume in cirrhosis of the liver: its relation to portal hypertension, ascites, and renal failure. *J Clin Invest* 1967; 46:1297–308.

127. Møller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. In: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. Oxford: Blackwell Science, 1999; pp.307–29.

128. Henriksen JH, Bendtsen F, Sorensen TIA, Stadeager C, Ring-Larsen H. Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1989; 97:1506–13.

129. Henriksen JH, Møller S, Bendtsen F, Ring-Larsen H, Stokholm KH, Møgelvang J, et al. Assessment of central blood volume in cirrhosis by radionuclide angiography: what

does it really mean? *Hepatology* 1994; 20:1652–6.

130. Hopf HB, Stuhmeier KD, Klement W, Langen KJ, Peters J. Effects of arginine-vasopressin on regional blood volume distribution in supine humans. *Basic Res Cardiol* 1993; 88:297–306.

131. Møller S, Brinch K, Henriksen JH, Becker U. Effect of octreotide on systemic, central, and splanchnic haemodynamics in cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26:1026–33.

132. Yang YY, Lin HC, Huang YT, Lee TY, Lee WC, Hou MC, et al. Adaptive vasodilatory response after octreotide treatment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281:G117–23.

133. Escorsell A, Bandi JC, Andreu V, Moitinho E, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 2001; 120:161–9.

134. Ginès A, Salmerón JM, Ginès P, Jiménez W, Saló J, Piera C, et al. Effects of somatostatin on renal function in cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 103:1868–74.

135. Krag A, Møller S, Henriksen JH, Holstein-Rathlou NH, Larsen FS, Bendtsen F. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2007; 46:1863–71.

136. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:53–64.

137. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1267–78.

138. Hung TH, Tsai CC, Tseng CW, Tseng KC, Hsieh YH, Tsai CC. No difference in mortality between terlipressin and somatostatin treatments in cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding and renal functional impairment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28:1275–9.

139. Zhou X, Tripathi D, Song T, Shao L, Han B, Zhu J, et al. Terlipressin for the treatment of acute variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97:e13437.

140. Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology* 2014; 60:954–63.

141. Wang C, Han J, Xiao L, Jin CE, Li DJ, Yang Z. Efficacy of vasopressin/terlipressin and somatostatin/octreotide for the prevention of early variceal rebleeding after the initial

control of bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2015; 9:120–9.

142. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Vasoactive agents for the management of variceal bleeding: a mixed treatment comparison network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Drug Res (Stuttg)* 2019; 69:487–95.

143. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health* 2014; 17:157–73.

144. Δημολιάτης Γ, Γαλάνης Π, Γελαστοπούλου Ε, Ευαγγέλου Β, Καντζανού Μ, Λάγιου Α και συν. *Λεξικό όρων υγιεινής και επιδημιολογίας*. Αθήνα: Εκδόσεις ΚΑΛΛΙΠΟΣ, 2015· σελ. 225.

145. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017; 65:310–35.

146. Papantoniou V, Valsamaki P, Skorda L, Papantoniou I, Delichas Z, Zacharakis G, et al. Technetium-99m labelled red blood cells scintigraphy and not iminodiacetic acid cholescintigraphy facilitates the discrimination of hepatic cirrhosis from fibrosis. *Hell J Nucl Med* 2015; 18:238–42.

147. Zacharakis G, Koskinas J, Papantoniou V, Valsamaki P, Tsiouris S, Stipsanelli E, et al. Use of ^{99m}Tc-labelled red blood cells in the detection of early hepatic fibrosis and necrosis and follow-up of cirrhotic patients; comparison with ^{99m}Tc-iminodiacetic acid cholescintigraphy (abstr.). *Hepatology* 2005; 42(Suppl 1):339A:362.

148. Kelbaek H. Technetium-99m labeling of red blood cells: in vitro evaluation of a new approach. *J Nucl Med* 1986; 27:1770–3.

13. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ & ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ

Kalambokis G, Tsiouris S, Tsianos EV, Baltayiannis G, Pakou B, Fotopoulos A. Effects of terlipressin and somatostatin on liver and thorax blood volumes in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010; 30:1371–8.



Liver International ISSN 1478-3223

CLINICAL STUDIES

Effects of terlipressin and somatostatin on liver and thorax blood volumes in patients with cirrhosis

George Kalambokis^{1,2}, Spyridon Tsiouris³, Epameinondas V. Tsianos^{1,2}, Gerasimos Baltayiannis², Barbara Pakou³ and Andreas Fotopoulos³

1 1st Division of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, Ioannina, Greece
2 Hepato-Gastroenterology Unit, Medical School, University of Ioannina, Ioannina, Greece
3 Department of Nuclear Medicine, Medical School, University of Ioannina, Ioannina, Greece

Keywords

cirrhosis – gamma-camera technique – liver blood volume – somatostatin – terlipressin – thorax blood volume

Correspondence

Andreas Fotopoulos, MD, PhD, Department of Nuclear Medicine, Medical School of Ioannina, 45100 Ioannina, Greece
Tel: +30 26510 99377
Fax: +30 26510 99379
e-mail: nuclearmed@uhi.gr

Received 10 May 2010
Accepted 11 July 2010

DOI:10.1111/j.1478-3223.2010.02322.x

Abstract

Background: Variceal bleeding in cirrhosis can cause liver ischaemia and deteriorate the hyperdynamic state; thus, the effects of vasoconstrictor therapy on liver blood volume (LBV) and thorax blood volume (ThBV) are important. **Aim:** To evaluate and compare the effects of terlipressin and somatostatin on LBV and ThBV in stable patients with cirrhosis and portal hypertension. **Methods:** Twenty patients were studied (Child–Pugh class A/B/C: 5/8/7). The radioactivities in the liver region (LRR) and the thorax region (ThRR) by single-head gamma camera technique, as indicators of LBV and ThBV, respectively, and systemic haemodynamics were measured at baseline and after intravenous infusion of 2 mg of terlipressin ($n = 10$) or somatostatin 250 mg/h after an initial bolus of 250 mg ($n = 10$). **Results:** LRR and ThRR decreased significantly with increasing severity of cirrhosis. Thirty minutes after terlipressin infusion, LRR and ThRR increased by $7.8 \pm 4.4\%$ (NS) and $14 \pm 5.3\%$ ($P = 0.01$) compared with baseline values; the increase in ThRR was significantly related to the increase in LRR ($r = 0.682$, $P = 0.03$). In contrast, somatostatin reduced LRR and ThRR by $13.3 \pm 6.5\%$ ($P = 0.07$) and $1 \pm 4\%$ (NS) respectively. LRR and ThRR increased significantly in the terlipressin group compared with the somatostatin group ($P = 0.01$ and $P = 0.02$ respectively). Terlipressin reduced cardiac output and heart rate (both $P = 0.01$) and increased the mean arterial pressure (MAP) and systemic vascular resistance ($P = 0.009$ and $P = 0.002$ respectively); MAP decreased after somatostatin infusion ($P = 0.03$). **Conclusions:** Terlipressin, but not somatostatin, maintains LBV, increases ThBV and improves the hyperdynamic state in cirrhosis. These effects can be beneficial in variceal bleeding, particularly in patients with advanced liver disease.

Portal hypertension of cirrhosis is associated with splanchnic arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation, mediated by excessive release of endogenous vasodilators, such as nitric oxide and glucagon. Increased intrahepatic vascular resistance results from the development of fibrosis and active contraction of intrahepatic microvasculature by increased activity of endogenous vasoconstrictors, such as norepinephrine and angiotensin II. Subsequently, portal hypertension is maintained by an increase in portal blood inflow (1).

Acute variceal bleeding (AVB) is a major complication of cirrhosis associated with high mortality (2). Intravenous therapy with a vasoactive drug should start early to reduce portal blood inflow and achieve control of bleeding. When available, terlipressin, a vasopressin analogue, and somatostatin are preferred (3). Terlipressin exerts direct and potent vasoconstriction of splanchnic arterial

territory (4), whereas somatostatin possibly acts by inhibiting the release of vasoconstrictor substances, such as glucagon (5).

Ischaemic hepatitis because of a sudden reduction of liver blood flow is commonly observed in cirrhotic patients with AVB and carries a high mortality (6–9). Vasopressin and terlipressin can also precipitate liver ischaemia in patients with shock (10), indicating that a marked reduction in portal blood flow (PBF) by intense splanchnic arterial vasoconstriction might be harmful for the cirrhotic liver. On the other hand, AVB can cause hypovolaemia deteriorating the hyperdynamic state. Interestingly, terlipressin infusion significantly increased liver blood volume (LBV) in a previous scintigraphic study and this effect was associated with a marked increase in thoracic blood volume (ThBV), indicating improvement of the hyperdynamic state (11).

Γ. ΚΑΛΑΜΠΟΚΗΣ, Σ. ΤΣΙΟΥΡΗΣ, Ε.Β. ΤΣΙΑΝΟΣ, Γ. ΜΠΑΛΤΑΓΙΑΝΝΗΣ, Α. ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΣ.
Μεταβολές του ηπατικού και θωρακικού όγκου αίματος μετά την χορήγηση
τερλιπρεσσίνης και σωματοστατίνης σε ασθενείς με κίρρωση. *Ann Gastroenterol* 2010;
23(Suppl):51.

30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, 11-14-11-2010, Αθήνα

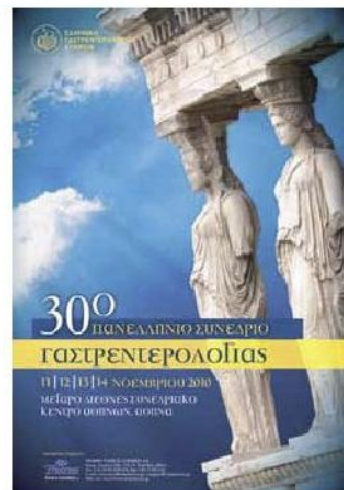
QUARTERLY PUBLICATION OF THE HELLENIC SOCIETY OF GASTROENTEROLOGY

ANNALS of GASTROENTEROLOGY

(Former Hellenic Journal of Gastroenterology)

**30^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ**
11-14 Νοεμβρίου 2010
Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό
Κέντρο Αθηνών
Τόμος Περιλήψεων

**30th HELLENIC CONGRESS
OF GASTROENTEROLOGY**
November 11-14, 2010
Megaron Athens International
Conference Centre Hall
Abstract Book



The Journal is indexed in Excerpta Medica EMBASE (CD-ROM)

Volume 23 • Supplement • November 2010 • ISSN 1012-0424

P101

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΥΛΑΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ IGA ΤΟΥ ΟΡΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΩΤΕΙΝΟΥΡΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΙΡΡΩΣΗ

Γ. Καλαμπόκης¹, Γ. Μπαλταγιάννης¹, Π. Κώστα², Ε. Β. Τσιάνος¹
 Α' Παθολογική Κλινική και Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα¹, Ακτινολογικό Εργαστήριο², Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Εισαγωγή: Υψηλά επίπεδα IgA ορού στην κίρρωση έχουν σχετισθεί με αλκοολική αιτιολογία, διαταραχή ηπατικής κάθαρσης, και πειραματική βλάβη (ηπατική IgA νεφροπάθεια).

Σκοπός: Διερευνήσαμε την σχέση της πυλαίας υπέρτασης με τα επίπεδα IgA ορού και την βαρύτητα της πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με κίρρωση.

Υλικό: Μελετήθηκαν 35 κίρρωτικοί ασθενείς: 20 με αλκοολική κίρρωση (AK) και 15 με μη AK (MAK). Όλοι οι ασθενείς δεν κατανάλωσαν αλκοόλ για τουλάχιστο 6 μήνες και δεν είχαν οργανική νεφρική νόσο.

Μέθοδοι: Εκτιμήθηκαν τα επίπεδα IgA ορού με νεφελομετρία (φ.τ.: 85-453 mg/dL), η απέκκριση ούρων 24ώρου (φ.τ.: <150 mg), ο όγκος αίματος στην πυλαία φλέβα (ΟΠΦ) και η ταχύτητα αγωγής αίματος στην πυλαία φλέβα (ΤΑΠΦ) με υπέρηχο Doppler.

Αποτελέσματα: Αύξηση της IgA ορού και παθολογική πρωτεϊνουρία παρατηρήθηκαν στο 69% και 46% του συνόλου των ασθενών. Τα επίπεδα της IgA ορού και η πρωτεϊνουρία σχετίστηκαν θετικά και σημαντικά ($p < 0.001$) ενώ ήταν παρόμοια σε ασθενείς με AK και MAK. Ο ΟΠΦ σχετίστηκε άμεσα και σημαντικά με τα επίπεδα IgA ορού και την πρωτεϊνουρία στους ασθενείς με AK ($p = 0.03$ και $p = 0.05$, αντίστοιχα) και MAK ($p = 0.01$ και $p = 0.01$, αντίστοιχα). Η ΤΑΠΦ σχετίστηκε άμεσα και σημαντικά με τα επίπεδα IgA ορού στους ασθενείς με AK ($p = 0.002$) και MAK ($p = 0.003$). Η ΤΑΠΦ σχετίστηκε άμεσα και σημαντικά με την πρωτεϊνουρία στο σύνολο των ασθενών ($p = 0.04$).

Συμπεράσματα: Η βαρύτητα της πυλαίας υπέρτασης σχετίζεται με τα επίπεδα IgA ορού και τον βαθμό πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με AK και MAK. Η μείωση της πυλαίας υπέρτασης θα μπορούσε να μειώσει την πρωτεϊνουρία στην κλινικά σημαντική ηπατική IgA νεφροπάθεια.

ANNALS OF GASTROENTEROLOGY 2010;23(Suppl):51

P103

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β, ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΕΣ ΚΑΙ ΧΑΜΗΛΟ ΙΚΚΟ ΦΟΡΤΙΟ

Θ. Βασιλειάδης, Ε. Θεοχαρίδου, Κ. Σουφλήρης, Α. Νάκος, Κ. Πατσιαούρα, Ν. Γραμματικός, Α. Πρωτοπαπάς, Ν. Ευγενίδης
 Γ.Π.Ν.Θ. «Ηπιοκράτειο», Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Τμήμα Γαστρεντερολογίας-Ηπατολογίας, Παθολογοανατομικό Εργαστήριο

Σκοπός: Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ), φυσιολογική αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) σε επανειλημμένες μετρήσεις και χαμηλά επίπεδα HBV DNA, είναι πιθανό να παρουσιάζουν σημαντική ηπατική ίνωση και να χρειάζονται αντικτική θεραπεία. Μελετήσαμε την ιστολογική εικόνα, καθώς και μη επεμβατικούς δείκτες ίνωσης σε μια τέτοια ομάδα ασθενών.

Μέθοδοι: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 28 ασθενείς με ΧΗΒ, φυσιολογική ALT σε τουλάχιστον 3 διαδοχικές μετρήσεις και HBV DNA μεταξύ 2000 και 20000 IU/mL. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε βιοψία ήπατος και προσδιορίστηκε ο λόγος της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) προς τον αριθμό των αιμοπεταλίων (APRI). Η νεκροφλεγμονώδης δραστηριότητα και η ίνωση βαθμολογήθηκαν σύμφωνα με το σύστημα METAVIR.

Αποτελέσματα: Η φλεγμονή ήταν ήπια (grade 1) σε 22 περιπτώσεις (78.6%), ενώ στις υπόλοιπες 6 ήταν ελάχιστη (grade 0). Η ίνωση ήταν μέτρια (stage 2) σε 9 περιπτώσεις (32.1%), ήπια (stage 1) σε 14 (50%), ενώ στις υπόλοιπες δεν διαπιστώθηκε ίνωση. Η μέση τιμή του HBV DNA ήταν 6.8×10^3 IU/mL στους ασθενείς με στάδιο ίνωσης 0-1 και 8.8×10^3 IU/mL στο στάδιο 2 ($p = 0.735$). Η μέση τιμή του APRI ήταν 0.27 στην πρώτη ομάδα και 0.31 στη δεύτερη ($p = 0.243$), ενώ η μέση τιμή της ALT ήταν 21.6 και 25.7 U/mL αντίστοιχα ($p = 0.188$).

Συμπεράσματα: Σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΧΗΒ, φυσιολογικές τρανσαμινάσες και χαμηλό ικκό φορτίο παρουσιάζει σημαντική ίνωση. Απλές παράμετροι, όπως το APRI και τα επίπεδα του HBV DNA, δεν μπορούν να προβλέψουν αξιόπιστα την έκταση της ίνωσης. Η βιοψία ήπατος παραμένει η πιο αξιόπιστη μέθοδος για να διακρίνει την κατάσταση του ανενεργού φορέα από τη χρόνια ενεργό ηπατίτιδα Β.

ANNALS OF GASTROENTEROLOGY 2010;23(Suppl):51

P102

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΘΩΡΑΚΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΕΡΛΙΠΡΕΣΙΝΗΣ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΙΡΡΩΣΗ

Γ. Καλαμπόκης¹, Σ. Τσιούρης², Ε. Β. Τσιάνος¹, Γ. Μπαλταγιάννης¹, Α. Φωτόπουλος²

Α' Παθολογική Κλινική και Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Εισαγωγή: Η κίρρωση μπορεί να προκαλέσει ηπατική ισχαιμία και επιδείνωση της υπερδυναμικής κυκλοφορίας στην κίρρωση. Συνεπώς, η γνώση της δράσης των αγγειοσυστακτικών παραγόντων στον ηπατικό όγκο αίματος (ΗΠΟΑ) και τον θωρακικό όγκο αίματος (ΘΟΑ) είναι σημαντική.

Σκοπός: Να εκτιμηθούν και να συγκριθούν οι δράσεις της τερλιπρεσίνης και της σωματοστατίνης στον ΗΠΟΑ και τον ΘΟΑ σε κίρρωτικούς ασθενείς με κίρσους οισοφάγου.

Υλικό: Είκοσι ασθενείς μελετήθηκαν πριν και μετά τη χορήγηση τερλιπρεσίνης ($n = 10$) ή σωματοστατίνης ($n = 10$).

Μέθοδοι: Εκτιμήθηκαν η ραδιοεργός δραστηριότητα (counts/sec) στην ηπατική περιοχή (ΡΔΗΠ) και τη θωρακική περιοχή (ΡΔΘΠ) με γ-κάμερα, ως δείκτες του ΗΠΟΑ και του ΘΟΑ, αντίστοιχα, καθώς και παράγοντες της συστηματικής αιμοδυναμικής πριν και 30 λεπτά μετά τη χορήγηση τερλιπρεσίνης (2mg εφάπαξ) ή σωματοστατίνης (250mg εφάπαξ και μετά 250mg/h).

Αποτελέσματα: Μετά την χορήγηση τερλιπρεσίνης, η ΡΔΗΠ και η ΡΔΘΠ αυξήθηκαν κατά $7.8 \pm 4.4\%$ (NS) και $14 \pm 5.3\%$ ($p = 0.01$), αντίστοιχα. Αντίθετως, η σωματοστατίνη μείωσε την ΡΔΗΠ και την ΡΔΘΠ κατά $13.3 \pm 6.5\%$ ($p = 0.07$) και $1 \pm 4\%$ (NS), αντίστοιχα. Η ΡΔΗΠ και η ΡΔΘΠ αυξήθηκαν σημαντικά στην ομάδα της τερλιπρεσίνης συγκριτικά με την ομάδα της σωματοστατίνης ($p = 0.01$ και $p = 0.02$, αντίστοιχα [ANOVA]). Η τερλιπρεσίνη μείωσε σημαντικά την καρδιακή παροχή ($p = 0.01$) ενώ αύξησε σημαντικά την μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) και την συστηματική αγγειακή αντίσταση ($p = 0.009$ και $p = 0.002$, αντίστοιχα). Η σωματοστατίνη μείωσε σημαντικά την ΜΑΠ ($p = 0.03$).

Συμπεράσματα: Σε αντίθεση με την σωματοστατίνη, η τερλιπρεσίνη διατηρεί τον ΗΠΟΑ, αυξάνει τον ΘΟΑ και βελτιώνει την υπερδυναμική κυκλοφορία στην κίρρωση. Αυτές οι δράσεις είναι σημαντικές στην κίρρωση.

ANNALS OF GASTROENTEROLOGY 2010;23(Suppl):51

P104

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΔΟΥΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ ΣΕ ΚΙΡΡΩΤΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ

Α. Ευγενίδη, Ι. Γκίκας, Ι. Ανδρέαδης, Κ. Παπαδάκη, Δ. Λύγκος, Π. Καραντάος, Ν. Αδρασκέλας, Α. Καούκης, Θ. Σδόνας, Ε. Καραντζός
 1^ο Νοσοκομείο ΙΚΑ/Γαστρεντερολογική Κλινική

Εισαγωγή: Η καρκινωμάτωσης μηνιγγίτιδα αποτελεί σπάνια αλλά δραματική επιπλοκή του καρκίνου του μαστού (5%). Εκδηλώνεται με κεφαλαλγία, αλλοίωση του επιπέδου συνείδησης, διπλωπία ή/και κινητικές διαταραχές. Η διάγνωση γίνεται με κυτταρολογική εξέταση του ΕΝΥ και CT ή MRI εγκεφάλου.

Σκοπός: Η παρουσίαση περιστατικού μη αντιρροπούμενης κίρρωσης αιθυλικής αιτιολογίας και καρκινωμάτωσης μηνιγγίτιδα.

Υλικό - Μέθοδοι: Γυναίκα 58 ετών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση που νοσηλεύτηκε στη Γαστρεντερολογική κλινική λόγω επιδεινούμενης διαταραχής του επιπέδου συνείδησης από μόνος (ληθαργικότητα, αποπροσανατολισμός). Η ασθενής είχε νοσηλευτεί αρκετές φορές την τελευταία τριετία για την αντιμετώπιση ασκίτη υπό τάση, ενώ συνέχιζε την κατάχρηση αλκοόλ. Είχε υποβληθεί σε δεξιά μαστεκτομή προ εξαιτίας, λόγω καρκίνου και ακολούθως έλαβε χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Η ασθενής ήταν απύρετη, χωρίς εστιακή νευρολογική συμπτωματολογία και είχε μικρή ποσότητα ασκτικού υγρού.

Αποτελέσματα: Η ασθενής υποβλήθηκε σε CT εγκεφάλου που ήταν αρνητική, ενώ η εξέταση του ασκτικού υγρού απέκλεισε την αυτόματη μικροβιακή περιτονίτιδα. Αντιμετώπιστηκε αρχικά, ως πιθανή ηπατική εγκεφαλοπάθεια ανεπιτυχώς. Με τη ραγδαία επιδείνωση της κλινικής της εικόνας, εμφανίζοντας αρχικά θετικά μηνιγγικά σημεία και ακολούθως επιληπτικές κρίσεις, έγινε νέα CT εγκεφάλου που ήταν αρνητική. Η οσφουοντιαία παρακέντηση που ακολούθησε, ανέδειξε καρκινικά κύτταρα στο ΕΝΥ. Η ταχεία επιδείνωση της κλινικής της κατάστασης δεν επέτρεψε οποιαδήποτε παρέμβαση και η ασθενής απεβίωσε.

Συμπεράσματα: Η καρκινωμάτωσης μηνιγγίτιδα είναι σπάνια επιπλοκή με αυξανόμενη όμως συχνότητα εμφάνισης, καθώς αυξάνεται η επιβίωση των καρκινοπαθών. Η μέση επιβίωση είναι 1-7 μήνες και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι η ακτινοθεραπεία του εγκεφάλου και κυρίως η ενδοραχιαία χορήγηση ΧΜΘ.

ANNALS OF GASTROENTEROLOGY 2010;23(Suppl):51

