



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ – ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ  
ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Επίδραση παλαιού εμφράγματος του μυοκαρδίου  
στα επίπεδα επιλεγμένων ραδιοανοσολογικών δεικτών ορού  
και συσχέτιση της χρωμογρανίνης Α με τα ευρήματα τομογραφικού  
σπινθηρογραφήματος (SPECT) αιματώσεως μυοκαρδίου**

**ΞΑΝΘΗ Κ. ΞΟΥΡΓΙΑ**

ΙΑΤΡΟΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

ΙΩΑΝΝΙΝΑ · 2021









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ – ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ  
ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Επίδραση παλαιού εμφράγματος του μυοκαρδίου  
στα επίπεδα επιλεγμένων ραδιοανοσολογικών δεικτών ορού  
και συσχέτιση της χρωμογρανίνης Α με τα ευρήματα τομογραφικού  
σπινθηρογραφήματος (SPECT) αιματώσεως μυοκαρδίου**

**ΞΑΝΘΗ Κ. ΞΟΥΡΓΙΑ**

ΙΑΤΡΟΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

ΙΩΑΝΝΙΝΑ · 2021



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

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





**Ημερομηνία αίτησης της κ. Ξουργιά Ξανθής: 16-11-2007**

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

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων:

Φωτόπουλος Ανδρέας, Επίκουρος Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Γουδέβενος Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
Κωλέττης Θεόφιλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Ημερομηνία ορισμού θέματος: 26-3-2008**

«Προγνωστικοί ραδιοανοσολογικοί δείκτες ανάπλασης του μυοκαρδίου, μετά από οξύ έμφραγμα και επακόλουθη κυτταρική θεραπεία»

**Τροποποίηση θέματος διδακτορικής διατριβής: 970<sup>α</sup>/29-6-2021**

«Επίδραση παλαιού εμφράγματος του μυοκαρδίου στα επίπεδα επιλεγμένων ραδιοανοσολογικών δεικτών ορού και συσχέτιση της χρωμογρανίνης Α με τα ευρήματα τομογραφικού σπινθηρογραφήματος (SPECT) αιματώσεως μυοκαρδίου»

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 970<sup>α</sup>/29-6-2021**

1. Γουδέβενος Ιωάννης, Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Φωτόπουλος Ανδρέας, Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Κωλέττης Θεόφιλος, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Αργυροπούλου Μαρία, Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Κιόρτσος Δημήτριος-Νικηφόρος, Καθηγητής Εργαστηριακής Ενδοκρινολογίας-Πυρηνικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Κοραντζόπουλος Παναγιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Σιόκα Χρύσα, Επίκουρη Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 07-07-2021**

**Ιωάννινα, 24-11-2021**

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Άννα Μπατισιάτου**

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας





*Στον Άγγελό μου*

*Στις μικρές μου Αναστασία & Κατερίνα*



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου και οι επιπλοκές του αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στο Δυτικό κόσμο. Μετά από έμφραγμα οι ασθενείς συνεχίζουν να έχουν αυξημένη μακροπρόθεσμη θνητότητα σχετιζόμενη με καρδιακή ανεπάρκεια, ως συνέπεια της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον στη μελέτη βιολογικών δεικτών στην κλινική καρδιολογία για τη διάγνωση, την πρόγνωση και τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις, μεταξύ των οποίων και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Από την άλλη μεριά, το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου, έχει αποδεδειγμένο και χρήσιμο ρόλο στη διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με στεφανιαία νόσο. Ωστόσο αρκετοί παράγοντες επηρεάζουν την ευαισθησία και την ειδικότητα της τεχνικής και πολλοί μελετητές έχουν εστιάσει το ενδιαφέρον τους σε ανάδειξη μεθόδων που θα μπορούσαν να τη βελτιώσουν' προς αυτήν την κατεύθυνση ερευνήθηκε η συσχέτιση του σπινθηρογραφήματος με διάφορους βιοδείκτες.

Η παρούσα μελέτη περιέλαβε ασθενείς που παραπέμφθηκαν στο κλινικό Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής για σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Οι ασθενείς που περιλήφθηκαν είτε είχαν ιστορικό παλαιού εμφράγματος ηλικίας μεγαλύτερης του ενός έτους, είτε είχαν ελεύθερο καρδιολογικό ιστορικό (ομάδα ελέγχου). Σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκε τομογραφικό σπινθηρογράφημα (SPECT) αιματώσεως μυοκαρδίου και μέτρηση βιοδεικτών με ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA/IRMA). Επιλέχθηκαν να αναλυθούν καινοτόμοι βιοδείκτες, οι οποίοι αν και η κύρια γνωστή κλινική χρησιμότητά τους αφορά σε άλλες παθήσεις, εντούτοις σε θεωρητική βάση θα μπορούσαν να σχετίζονται με το έμφραγμα. Σκοπός ήταν να ερευνηθεί η συσχέτιση των επιπέδων των βιοδεικτών με το παλαιό έμφραγμα του μυοκαρδίου και με τα λοιπά χαρακτηριστικά των ασθενών, καθώς και με τα ευρήματα σπινθηρογραφήματος αιματώσεως του μυοκαρδίου.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η ερευνητική μελέτη, βάσει της οποίας εκπονήθηκε η παρούσα διδακτορική διατριβή, πραγματοποιήθηκε στο κλινικό Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, από τον Ιούλιο 2010 έως τον Οκτώβριο 2013. Σε όλο αυτό το διάστημα και μέχρι την περάτωση της διατριβής, συνέβαλαν πολλοί, τους οποίους και θα ήθελα να ευχαριστήσω.

Πρωτίστως, ευχαριστώ από καρδιάς το Διευθυντή του κλινικού Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής και επιβλέποντα τη διατριβή, καθηγητή κ. Ανδρέα Φωτόπουλο, ο οποίος πάντα και με κάθε τρόπο υποστήριζε κάθε ερευνητικό ενδιαφέρον και ακούραστα με ενθάρρυνε καθ' όλη τη διάρκεια της πειραματικής μελέτης, χωρίς την επιμονή και την στήριξη του οποίου, η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής δεν θα ήταν δυνατή.

Ευχαριστίες απευθύνω επίσης στο Διευθυντή της Α' Καρδιολογικής κλινικής του Νοσοκομείου μας, καθηγητή κ. Θεόφιλο Κωλέττη, μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, για την εμπιστοσύνη του και τις εύστοχες παρατηρήσεις του σε όλα τα στάδια εκπόνησης της εργασίας αυτής. Ευχαριστώ επίσης και τον ομότιμο καθηγητή Καρδιολογίας-Παθολογίας, μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, κ. Ιωάννη Γουδέβενο, για τη συνεργασία και τη συμβολή του στην πραγματοποίηση και ολοκλήρωση της διατριβής.

Θα ήθελα επίσης, να ευχαριστήσω και τα υπόλοιπα μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής: κ.κ. Μαρία Αργυροπούλου Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Δημήτριο – Νικηφόρο Κιόρτση Καθηγητή Εργαστηριακής Ενδοκρινολογίας & Πυρηνικής Ιατρικής, Παναγιώτη Κοραντζόπουλο Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας και Χρύσα Σιόκα Επίκουρη Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής, για την τιμή να αποτελέσουν τους κριτές αυτής της επιστημονικής εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στο συνάδελφο και συνεργάτη, Διευθυντή Ε.Σ.Υ. Πυρηνικής Ιατρικής του Εργαστηρίου κ. Σπυρίδωνα Τσιούρη, για τη συμμετοχή του στην εκτίμηση των σπινθηρογραφημάτων, την ουσιαστική βοήθειά του στη συγγραφή των άρθρων που ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα της μελέτης, καθώς και την πολύτιμη συμβολή του στην τελική επιμέλεια της διατριβής. Ευχαριστώ επίσης και τον συνάδελφο Διευθυντή Ε.Σ.Υ. Πυρηνικής Ιατρικής κ. Τζιχάντ Αλμπουχαραλή, για τη

βοήθειά του στην πραγματοποίηση των σπινθηρογραφικών εξετάσεων και τη συνολική υποστήριξή του, καθώς και τους ειδικευόμενους Πυρηνικής Ιατρικής που εκπαιδεύονταν στο Εργαστήριο κατά την περίοδο διεξαγωγής της μελέτης. Ευχαριστώ επίσης το συνάδελφο ιατρό κ. Κωνσταντίνο Πάτρα, για την καθοριστική συμβολή του στη στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων της μελέτης.

Δεν θα μπορούσαν να λείπουν οι ευχαριστίες προς τους Φυσικούς Ιατρικής του Εργαστηρίου κ.κ. Αθανάσιο Παπαδόπουλο και Δημήτριο Δριστιλιάρη, για τη διενέργεια όλων των ποιοτικών ελέγχων της γ-κάμερας και του γ-counter, τη βοήθειά τους στην ανάλυση και αποθήκευση των σπινθηρογραφικών εικόνων, καθώς και τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις τους στα μέρη της διατριβής που άπτονται του αντικειμένου τους.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τις Νοσηλεύτριες του Εργαστηρίου κ. Πολυξένη Γιαντσούλη και κ. Αθηνά Καρανάσιου που εργαζόταν στο Εργαστήριο κατά το χρονικό διάστημα διενέργειας της μελέτης, για τη νοσηλευτική φροντίδα των ασθενών κατά τη διάρκεια των σπινθηρογραφικών εξετάσεων.

Πολλές θερμές ευχαριστίες απευθύνω και προς τους Τεχνολόγους – Ακτινολόγους του Εργαστηρίου κ.κ. Ευδοκία Κωλέτση, Μαρία Τσιρώνη και Χαράλαμπο Μπούγια, για την τεχνικώς άρτια πραγματοποίηση των σπινθηρογραφικών εξετάσεων των ασθενών.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους πίστεψαν σε μένα και με στήριξαν με κάθε τρόπο, στην εκπόνηση και περάτωση αυτής της διατριβής.





## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	2
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ .....	5
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ .....	9
<b>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>11</b>
<b>1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ .....</b>	<b>13</b>
<b>1.1. Γενικά.....</b>	<b>13</b>
<b>1.2. Κοιλότητες και βαλβίδες της καρδιάς.....</b>	<b>13</b>
<b>1.3. Στοιχεία ιστολογίας .....</b>	<b>15</b>
<b>1.4. Αιμάτωση του μυοκαρδίου .....</b>	<b>19</b>
1.4.1. Στεφανιαίες αρτηρίες .....	19
1.4.2. Στεφανιαία κυκλοφορία .....	21
<b>2. ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ .....</b>	<b>24</b>
<b>2.1. Γενικά στοιχεία .....</b>	<b>24</b>
2.1.1. Ορισμός και επιδημιολογία.....	24
2.1.2. Αίτια .....	26
2.1.3. Κλινική εικόνα.....	27
2.1.4. Διάγνωση .....	28
<b>2.2. Αντιμετώπιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου .....</b>	<b>30</b>
2.2.1. Επείγουσα αντιμετώπιση .....	30
2.2.2. Επαναιμάτωση.....	30
2.2.3. Φαρμακευτική αγωγή.....	32
2.2.4. Παρακολούθηση –Δευτερογενής πρόληψη.....	33
<b>2.3. Μετεμφραγματική αναδιαμόρφωση (remodeling) αριστεράς κοιλίας .....</b>	<b>33</b>
2.3.1. Μηχανισμός αναδιαμόρφωσης .....	33
2.3.2. Κλινικές επιπτώσεις – Πρόγνωση .....	35
<b>3. IN VIVO ΠΥΡΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ.....</b>	<b>36</b>
<b>3.1. Γενικά για την Πυρηνική Ιατρική.....</b>	<b>36</b>
3.1.1. Βασικές αρχές Πυρηνικής Φυσικής.....	36
3.1.2. Αντικείμενα Πυρηνικής Ιατρικής .....	38
<b>3.2. Σπινθηρογράφημα .....</b>	<b>39</b>
3.2.1. γ-κάμερα.....	39
3.2.2. Τομογραφική κάμερα εκπομπής ποζιτρονίων (κάμερα PET).....	43
3.2.3. Υβριδικά συστήματα SPECT/CT και PET/CT.....	44

<b>4. ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ</b> .....	46
<b>4.1. Σπινθηρογραφική SPECT απεικόνιση αιμάτωσης του μυοκαρδίου</b> .....	46
4.1.1. Γενικά .....	46
4.1.2. Ενδείξεις.....	46
4.1.3. Ραδιοφάρμακα .....	47
4.1.4. Πρωτόκολλα κόπωσης .....	49
4.1.5. Πρωτόκολλα απεικόνισης.....	52
<b>4.2. Άλλες ραδιοϊσοτοπικές μελέτες καρδιάς</b> .....	53
<b>5. IN VITRO ΠΥΡΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ</b> .....	54
<b>5.1. Γενικά</b> .....	54
5.1.1. Μετρητής γ-ακτινοβολίας (γ-counter) .....	54
5.1.2. Ανοσοχημικοί προσδιορισμοί .....	55
5.1.3. Ραδιοανοσολογική μέθοδος ανάλυσης RIA/IRMA.....	57
5.1.4. Πλεονεκτήματα- Περιορισμοί .....	60
<b>5.2. Χρωμογρανίνη Α</b> .....	62
5.2.1. Γενικά .....	62
5.2.2. Χρωμογρανίνη Α και καρδιαγγειακή νόσος .....	62
<b>5.3. Λοιποί μετρηθέντες ραδιοανοσολογικοί δείκτες</b> .....	63
5.3.1. Νεοπτερίνη .....	63
5.3.2. Κυτοκερατίνες CYFRA21-1, TPA, TPS .....	64
5.3.3. Δείκτες μεταβολισμού κολλαγόνου PINP, PIIINP, ICTP.....	65
<b>Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	69
<b>6. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ &amp; ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b> .....	71
<b>7. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</b> .....	73
<b>7.1. Πληθυσμός της μελέτης</b> .....	73
7.1.1. Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού .....	73
7.1.2. Κατηγοριοποίηση σε ομάδες – Χαρακτηριστικά ασθενών .....	74
<b>7.2. Σπινθηρογραφικός έλεγχος</b> .....	76
7.2.1. Προετοιμασία ασθενών.....	76
7.2.2. Επιλογή δοκιμασίας κόπωσης .....	76
7.2.3. Ραδιοφάρμακο.....	77
7.2.4. Παράμετροι σπινθηρογραφικής απεικόνισης & πρόσκτηση δεδομένων .....	78
7.2.5. Επεξεργασία & ανάλυση σπινθηρογραφικής εικόνας .....	79
<b>7.3. Ραδιοανοσολογικές μετρήσεις</b> .....	82
7.3.1. CgA .....	83
7.3.2. Neopterin .....	84
7.3.3. CYFRA .....	85
7.3.4. TPA .....	86

7.3.5. TPS.....	87
7.3.6. PINP.....	87
7.3.7. PIIINP.....	88
7.3.8. ICTP .....	89
<b>7.4. Στατιστική ανάλυση .....</b>	<b>90</b>
<b>8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>93</b>
<b>8.1. Μελέτη χρωμογρανίνης Α - σπινθηρογραφικών ευρημάτων (CgA-ΣΑΜ) .....</b>	<b>93</b>
8.1.1. Σπινθηρογραφικά ευρήματα .....	93
8.1.2. Σχέση σπινθηρογραφικών ευρημάτων με CgA .....	94
<b>8.2. Μελέτη βιοδεικτών (ΒΙΟ) .....</b>	<b>105</b>
8.2.1. Αποτελέσματα μέτρησης βιοδεικτών.....	105
8.2.2. Σχέση βιοδεικτών με το έμφραγμα .....	105
<b>9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....</b>	<b>108</b>
<b>9.1. Σπινθηρογραφικά ευρήματα .....</b>	<b>108</b>
<b>9.2. Χρωμογρανίνη Α (CgA) .....</b>	<b>114</b>
<b>9.3. Νεοπτερίνη (NP).....</b>	<b>120</b>
<b>9.4. Βιοδείκτες μεταβολισμού κολλαγόνου (ICTP,PINP,PIIINP) .....</b>	<b>123</b>
<b>9.5. Βιοδείκτες καταστροφής κυτταροσκελετού (ΤΡΑ,ΤΡS, CΥFRA21-1).....</b>	<b>129</b>
<b>9.6. Μεθοδολογικά ζητήματα &amp; περιορισμοί της μελέτης.....</b>	<b>132</b>
<b>10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>135</b>
<b>11. ΠΕΡΙΛΗΨΗ &amp; ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ.....</b>	<b>137</b>
<b>12. ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ, ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ, ΠΕΡΙΛΗΨΗ &amp; ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ – DISSERTATION TITLE, DOCTOR’S FULL NAME, ABSTRACT &amp; KEYWORDS IN ENGLISH .....</b>	<b>140</b>
<b>13. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ .....</b>	<b>143</b>
<b>14. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ &amp; ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ .....</b>	<b>159</b>



**ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ\*****ΕΛΛΗΝΙΚΟΙ ΟΡΟΙ**

<b>ΑΕΕ</b>	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
<b>ΑΚ</b>	Αριστερή κοιλία
<b>ΑΡ</b>	Αριστερά
<b>ΔΕ</b>	Δεξιά
<b>ΕΚΟ</b>	Εξωκυττάρια ουσία
<b>ΕΜ</b>	Έμφραγμα μυοκαρδίου
<b>ΗΚΓ</b>	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
<b>ΚΑ</b>	Καρδιακή ανεπάρκεια
<b>ΚΕ</b>	Κλάσμα εξώθησης
<b>ΚΕΑΚ</b>	Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας
<b>ΜΚΔ</b>	Μεσοκοιλιακό διάφραγμα
<b>ΟΕΜ</b>	Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
<b>ΟΣΣ</b>	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο
<b>ΣΑΜ</b>	Σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου
<b>ΣΔ</b>	Σακχαρώδης διαβήτης
<b>ΣΝ</b>	Στεφανιαία νόσος

**ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΟΙ ΟΡΟΙ**

<b>CABG</b>	Coronary artery bypass grafting (αορτοστεφανιαία παράκαμψη)
<b>CgA</b>	Chromogranin A (χρωμογρανίνη Α)
<b>CYFRA21-1</b>	Cytokeratin fragment 19 (Κλάσμα κυτοκερατίνης 19)
<b>ICTP</b>	C-terminal telopeptide of type I collagen (καρβοξυ-τελικό τελοπεπτίδιο του προκολλαγόνου I)
<b>IRA</b>	Infarct Related Artery (αρτηρία υπεύθυνη για το έμφραγμα)
<b>NP</b>	Neopterin (νεοπτερίνη)
<b>NSTEMI</b>	Non-ST-elevation Myocardial infarction (έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση ST)
<b>PINP</b>	N-terminal propeptide of type I procollagen (αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου I)
<b>PIINP</b>	N-terminal propeptide of type III procollagen (αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου III)
<b>PCI</b>	Percutaneous coronary intervention (αγγειοπλαστική)
<b>PPCI</b>	Primary Percutaneous coronary intervention (πρωτογενής αγγειοπλαστική)
<b>PPI</b>	Proton pump inhibitors (αναστολείς αντλίας πρωτονίων)
<b>SPECT</b>	Single-photon emission computed tomography (τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου)
<b>STEMI</b>	ST-elevation Myocardial infarction (έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση ST)
<b>TPA</b>	Tissue polypeptide antigen (ιστικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο)
<b>TPS</b>	Specific Tissue polypeptide antigen (ειδικό ιστικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο)

\*Περιλαμβάνει τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες συντομογραφίες



## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

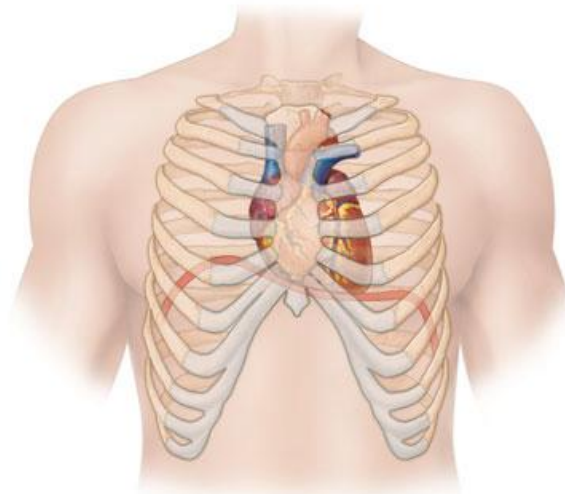




## 1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

### 1.1. Γενικά

Η καρδιά είναι ένα κοίλο μυώδες όργανο που προσομοιάζει με υποστρόγγυλο κώνο, με λοξή κατεύθυνση του επιμήκους άξονά του. Εντοπίζεται στο μεσοθωράκιο ανάμεσα από τους πνεύμονες, πίσω από το σώμα του στέρνου, με την κορυφή της να στρέφεται προς τα εμπρός αριστερά και κάτω, στο 5ο μεσοπλεύριο διάστημα επί της μεσοκλειδικής γραμμής και τη βάση της προς τα άνω, στο ύψος των 3<sup>ων</sup> στερνοχονδρικών διαρθρώσεων (**Εικόνα 1.1**). Η καρδιά του ενήλικου έχει βάρος περίπου 200-300 γραμμάρια και μέγεθος τουλάχιστον όσο έχει η γροθιά του ατόμου στο οποίο ανήκει [1,2].



**Εικόνα 1.1** Η θέση της καρδιάς στη θωρακική κοιλότητα [1].

### 1.2. Κοιλότητες και βαλβίδες της καρδιάς [1,3]

Η καρδιά διαιρείται σε δύο τμήματα, καθένα από τα οποία αποτελείται από έναν κόλπο και μια κοιλία: ένα δεξιό («δεξιά καρδιά»), που προωθεί το αίμα στην πνευμονική κυκλοφορία και ένα αριστερό («αριστερή καρδιά»), που προωθεί το αίμα στη συστηματική κυκλοφορία. Οι κοιλίες χωρίζονται μεταξύ τους με ένα μυώδες διάφραγμα, το μεσοκοιλιακό διάφραγμα (ΜΚΔ), ενώ οι κόλποι με το μεσοκολπικό διάφραγμα. Ο κόλπος και η κοιλία της ίδιας πλευράς επικοινωνούν μεταξύ τους με το κολποκοιλιακό στόμιο, ενώ -πλην της ενδομήτριας ζωής- δεν υπάρχει επικοινωνία με τις κοιλότητες της άλλης πλευράς.

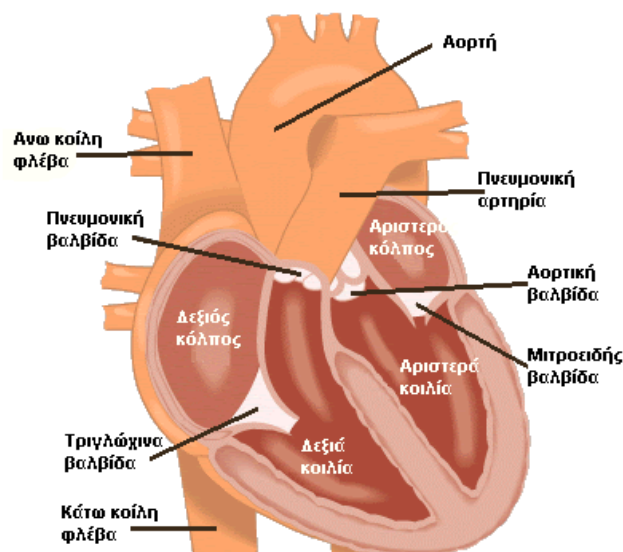
Ο Δεξιός (ΔΕ) κόλπος - (Right Atrium - RA) δέχεται το φλεβικό αίμα της συστηματικής

κυκλοφορίας από την άνω και την κάτω κοίλη φλέβα και επικοινωνεί με τη ΔΕ κοιλία μέσω της τριγλώχινας βαλβίδας.

Η Δεξιά (ΔΕ) κοιλία – (ΔΚ) (Right Ventricle - RV) είναι η πιο πρόσθια καρδιακή κοιλότητα, με λεπτό τοίχωμα, από την οποία αρχίζει η πνευμονική αρτηρία που προωθεί το αίμα που φθάνει από το ΔΕ κόλπο στην πνευμονική κυκλοφορία, η οποία είναι μία κυκλοφορία χαμηλών πιέσεων. Η ΔΕ κοιλία και η πνευμονική αρτηρία επικοινωνούν μέσω της πνευμονικής βαλβίδας.

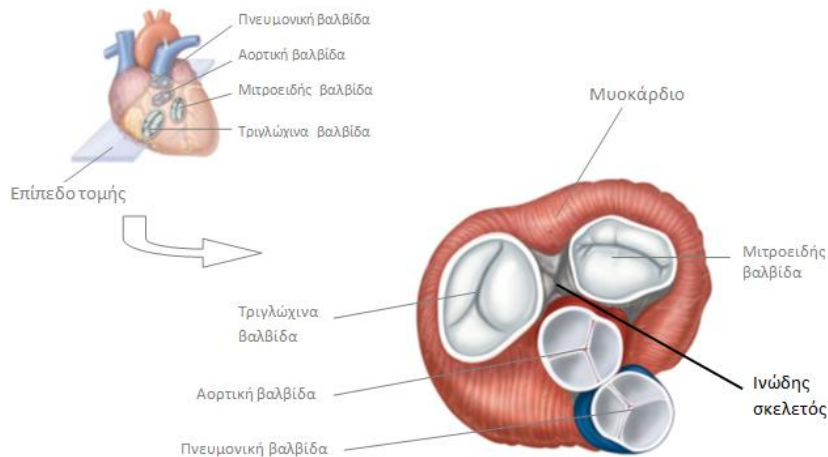
Ο Αριστερός (ΑΡ) κόλπος - (Left Atrium - LA) έχει τοίχωμα ελαφρώς παχύτερο από αυτό του ΔΕ και στο οπίσθιο τοίχωμα αυτού εκβάλλουν οι 4 πνευμονικές φλέβες. Η επικοινωνία ΑΡ κοιλίας-ΑΡ κόλπου γίνεται μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας, η οποία αποτελείται από δυο γλωχίνες και έχει σχήμα ανεστραμμένης επισκοπικής μίτρας.

Η Αριστερή (ΑΡ) κοιλία – (ΑΚ) (Left Ventricle - LV), η οποία δέχεται το αίμα από τον ΑΡ κόλπο μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας, είναι η μεγαλύτερη σε διαστάσεις κοιλότητα, με παχύτερα τοιχώματα και πιο λεία εσωτερική επιφάνεια και λιγότερο εμφανή δοκίδωση σε σύγκριση με τη ΔΕ κοιλία. Καταλαμβάνει μικρό επίμηκες τμήμα της πρόσθιας επιφάνειας της καρδιάς, όλη την αριστερή (πλάγια) επιφάνεια και περισσότερο από το ήμισυ της διαφραγματικής (κατώτερης) επιφάνειας της καρδιάς. Από την ΑΡ κοιλία αρχίζει η αορτή, στο στόμιο της οποίας υπάρχει η αορτική βαλβίδα. Το οξυγονωμένο αίμα από την ΑΡ κοιλία προωθείται στην αορτή και μέσω αυτής σε όλες τις αρτηρίες της συστηματικής κυκλοφορίας (**Εικόνα 1.2**).



**Εικόνα 1.2** Καρδιακές κοιλότητες (ΔΕ κόλπος – ΔΕ κοιλία – ΑΡ κοιλία – ΑΡ κόλπος) και βαλβίδες της καρδιάς (κολποκοιλιακές [τριγλώχινια, μιτροειδής] και μηννοειδείς [πνευμονική και αορτική]). Μετωπιαία τομή, στην μεσότητα των κολποκοιλιακών βαλβίδων [4].

Επιπλέον, στην καρδιά περιγράφεται ένας σκελετός με μεγάλη περιεκτικότητα σε κολλαγόνο, ο *ινώδης σκελετός*, πάνω από τον οποίο βρίσκονται οι δυο κόλποι. Αποτελείται κυρίως από δύο ισχυρούς ινώδεις δακτυλίους οι οποίοι περιβάλλουν τα δύο κολποκοιλιακά στόμια και από τους οποίους εκφύονται οι κολποκοιλιακές βαλβίδες. Οι περιφέρειες των ινωδών δακτυλίων στο επίπεδο των βαλβιδικών στομιών συμφύονται μεταξύ τους με την παρεμβολή πυκνού συνδετικού ιστού, με αποτέλεσμα τη δημιουργία του ινώδους σκελετού (**Εικόνα 1.3**). Ο σκελετός αυτός εκτός της στηρικτικής του ιδιότητας λειτουργεί και ως μονωτικό στρώμα μεταξύ των κολπικών και μυοκαρδιακών ινών, εμποδίζοντας την ανεξέλεγκτη διάδοση του ηλεκτρικού ερεθίσματος από τους κόλπους στις κοιλίες, που φυσιολογικά γίνεται μόνο μέσω της κολποκοιλιακής σύζευξης που διατιτράινει τον ινώδη σκελετό [3,5].

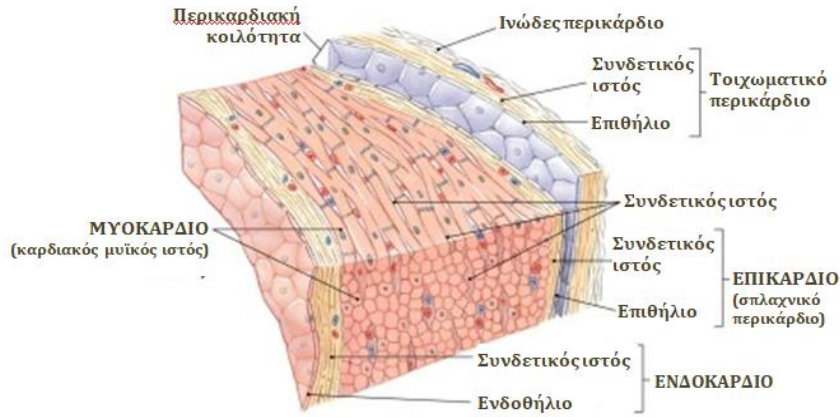


**Εικόνα 1.3** Ο ινώδης σκελετός της καρδιάς (τροποποιημένο από [1])

### 1.3. Στοιχεία ιστολογίας

Η ανάπτυξη των διαφόρων τμημάτων της καρδιάς και το πάχος των τοιχωμάτων τους είναι ανάλογη του έργου που αυτά επιτελούν. Έτσι, το τοίχωμα των κόλπων είναι σχετικά λεπτό, ενώ το τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας είναι τρεις φορές λεπτότερο από το τοίχωμα της αριστερής.

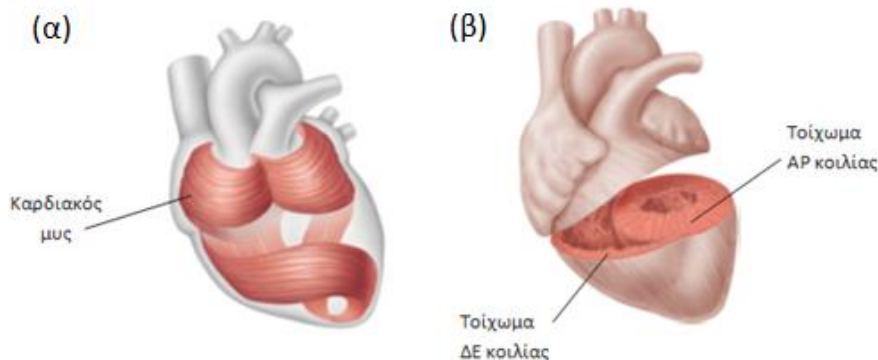
Το τοίχωμα της καρδιάς αποτελείται από μέσα προς τα έξω από τρεις στιβάδες: το ενδοκάρδιο, το μυοκάρδιο και το επικάρδιο και περιβάλλεται από έναν ινομεμβρανώδη σάκο, το περικάρδιο. (**Εικόνα 1.4**).



**Εικόνα 1.4** Οι καρδιακές στιβάδες (τροποποιημένο από [6])

Το *ενδοκάρδιο* (endocardium) είναι ένας λεπτός, λείος υμένας που καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια της καρδιάς. Αποτελεί τη συνέχεια του έσω χιτώνα των μεγάλων αγγείων (αορτή και πνευμονική αρτηρία) και οι αναδιπλώσεις του συμβάλλουν στο σχηματισμό των τεσσάρων βαλβίδων της καρδιάς. Αποτελείται εσωτερικά από μία στιβάδα πλακώδους επιθηλίου και εξωτερικά από μία λεπτή στιβάδα ινώδους ιστού.

Το *μυοκάρδιο* (myocardium) είναι το τοίχωμα της καρδιάς που συστέλλεται, προωθώντας το αίμα από την καρδιά προς την κατάλληλη κατεύθυνση (την πνευμονική ή τη συστηματική κυκλοφορία). Αποτελείται από καρδιακά μυϊκά κύτταρα διατεταγμένα σε επιμήκη δίκτυα, με κυκλωτερή και ελικοειδή διάταξη και το συνδετικό ιστό που τα περιβάλλει [1]. Έτσι δημιουργείται η εντύπωση ότι η καρδιά είναι ένας μοναδικός μυς και όχι ένα σύνολο από ανεξάρτητες μυϊκές ίνες, όπως συμβαίνει σε όλους τους μύες (**Εικόνα 1.5α**). Ο καρδιακός μυϊκός ιστός σχηματίζει σχεδόν όλο το πάχος του καρδιακού τοιχώματος. Το μυοκάρδιο των κοιλιών είναι σημαντικά παχύτερο από αυτό των κόλπων και με διαφορετική δομή των μυοκαρδιακών κυττάρων τους, λόγω του διαφορετικού έργου που επιτελούν οι κοιλίες συγκριτικά με τους κόλπους (**Εικόνα 1.5β**).



**Εικόνα 1.5** (α) Διάταξη του καρδιακού μυός σε κυκλωτερή και ελικοειδή μορφή. (β) Ανατομικές διαφορές μυοκαρδίου ΔΕ-ΑΡ κοιλίας. Το παχύ κυκλωτερές τοίχωμα της ΑΡ κοιλίας εισχωρεί στην κοιλότητα της λεπτοτοιχωματικής ΔΕ κοιλίας, δίνοντάς της σχήμα μισοφέγγαρου [1].

Πολλά διαφορετικά είδη μυϊκών κυττάρων έχουν βρεθεί στην ανθρώπινη καρδιά. Τα περισσότερα από αυτά ανήκουν στο λειτουργικό μυοκάρδιο και είναι εξειδικευμένα για τη συστολή. Αντίθετα με το μυϊκό κύτταρο των γραμμωτών σκελετικών μυών (που είναι μακρύ, κυλινδρικό και πολυπύρηνο), ένα καρδιακό μυϊκό κύτταρο είναι κοντό κύτταρο με έναν, ή κάποτε δύο πυρήνες στο κέντρο. Η κυτταρική μεμβράνη των μυοκαρδιακών κυττάρων συχνά αναφέρεται και ως *σαρκείλημα* και αποτελείται από δύο στιβάδες με τα υδρόφοβα και υδρόφιλα τμήματα σε καθρεπτική διάταξη. Επιπλέον της προστασίας του κυτταροπλάσματος και της εκλεκτικής διαπερατότητας (ιδιότητες κοινές σε όλα τα κύτταρα), η κυτταρική μεμβράνη των μυοκαρδιακών κυττάρων συμμετέχει ενεργά στη διαδικασία της συστολής, μέσω ιοντικών μεταβολών που συμβαίνουν κατά μήκος της. Για την ταχεία μετάδοση των μεταβολών της πολικότητας στο κυτταρόπλασμα, η κυτταρική μεμβράνη των μυοκαρδιακών κυττάρων χαρακτηρίζεται από πολλαπλά εκκολπώματα στον εγκάρσιο άξονα, τα οποία μοιάζουν με σωληνίσκους και ονομάζονται *T-σωληνίσκοι* ή *εγκάρσιο σωληνώδες σύστημα*, το οποίο αυξάνει σημαντικά την επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, ενισχύοντας την ηλεκτρική επικοινωνία με το κυτταρόπλασμα συμβάλλοντας έτσι στην ομαλή διεξαγωγή των ενδοκυττάρων διεργασιών της συστολής [5].

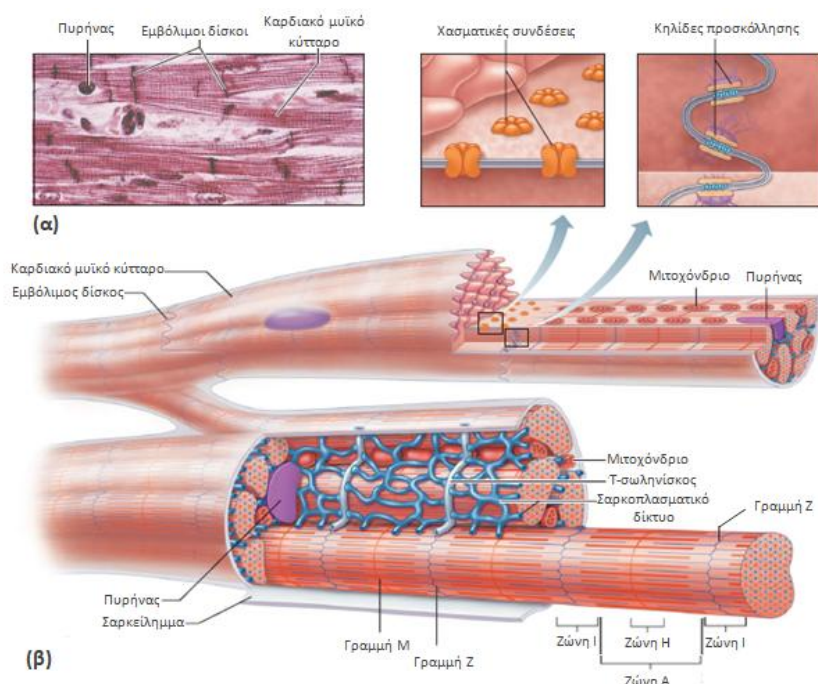
Το κυτταρόπλασμα του καρδιακού μυϊκού κυττάρου, ονομάζεται *σαρκόπλασμα* και περιέχει μυϊκά ινίδια, συσταλτές πρωτεΐνες, σαρκοπλασματικό δίκτυο, σύστημα Golgi, κοκκία (κυρίως τα κύτταρα του κοιλιακού μυοκαρδίου που περιέχουν το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτίδιο) και άλλα οργανίδια, καθώς επίσης και τη θεμέλια ουσία του κυττάρου. Ένα ενδιαφέρον χαρακτηριστικό του μυοκαρδιακού κυττάρου είναι ότι περιέχει πολυάριθμα μιτοχόνδρια, λόγω της ανάγκης του καρδιακού μυός για συνεχή αερόβιο μεταβολισμό.

Οι συσταλτές πρωτεΐνες ακτίνη και μυοσίνη, είναι οργανωμένες σε παράλληλη διάταξη σε δομές που λέγονται *σαρκομέρια* (sarcomeres) και προσδίδουν τη χαρακτηριστική μορφολογία του μυοκαρδιακού κυττάρου. Το σαρκομέριο ενώνονται σε σειρά σχηματίζοντας τα *μυϊκά ινίδια* (myofibrils) ή *καρδιακές ίνες* (cardiac fibers) [1,7]. Κάθε μυϊκό ινίδιο αποτελείται από τα παχύτερα νημάτια μυοσίνης, δίπλα και παράλληλα το ένα στο άλλο, και τα λεπτότερα νημάτια ακτίνης, μεταξύ των νηματίων της μυοσίνης, δημιουργώντας ένα τύπο εγκάρσιων γραμμωτών ταινιών, που όπως αυτή παρατηρείται στο οπτικό μικροσκόπιο, σχηματίζεται από εναλλασσόμενες φωτεινές και σκοτεινές ζώνες. Τα νημάτια της μυοσίνης, σχηματίζουν τις σκοτεινότερες ζώνες, τις *A ζώνες* του μυϊκού



ινιδίου (ανισότροπες, δηλαδή διπλοθλαστικές στο πολωμένο φως). Οι φωτεινότερες ονομάζονται *I ζώνες* (ισότροπες, δηλαδή δεν μεταβάλλουν το πολωμένο φως). Κάθε ζώνη *I* διχοτομείται από μια εγκάρσια σκοτεινή γραμμή, τη *γραμμή Z*, ενώ και μέσα στη ζώνη *A* υπάρχει η φωτεινή ζώνη *H* (ζώνη του Hensen), που παρουσιάζει τη λεπτή εγκάρσια σκοτεινή *M γραμμή*.

Ιδιαίτερο και μοναδικό χαρακτηριστικό του καρδιακού μυός είναι οι περίπλοκες συνδέσεις που ενώνουν τα μυοκαρδιακά κύτταρα, που λέγονται *εμβόλιμοι δίσκοι* (intercalated discs), όπου το σαρκείλημα των συνδεόμενων κυττάρων δημιουργεί προσεκβολές που «κλειδώνουν» μεταξύ τους. Κάθε εμβόλιμος δίσκος αποτελείται από τρεις διακριτές συναπτικές συνδέσεις: τη *μεμβράνη προσκόλλησης*, η οποία αποτελεί την περιοχή αγκυροβόλησης των νηματιών ακτίνης των τελικών σαρκομερίων στον ινώδη σκελετό, τις *κηλίδες προσκόλλησης* (*δεσμοσωμάτια*) (*fasciae adherens*) οι οποίες συνδέουν ισχυρά τα μυοκαρδιακά κύτταρα μεταξύ τους εμποδίζοντας την απόσπασή τους κάτω από σταθερή συσταλτική δραστηριότητα και τις *χασματικές συνάψεις* (*gap junctions*) οι οποίες εντοπίζονται στα πλάγια των εμβόλιμων δίσκων και εξασφαλίζουν την ιοντική συνέχεια μεταξύ των γειτονικών κυττάρων. Οι δύο πρώτες δομές είναι υπεύθυνες για τη μηχανική και η τρίτη για την ηλεκτρική σύνδεση των μυοκαρδιακών κυττάρων (**Εικόνα 1.6**) [1,3,5,8].



**Εικόνα 1.6** Μικροσκοπική ανατομία του καρδιακού μυός (α) Καρδιακός μυς στο οπτικό μικροσκόπιο (430X). (β) Σχηματική απεικόνιση του καρδιακού μυϊκού κυττάρου με μεγέθυνση στην περιοχή του εμβόλιμου δίσκου (προσαρμογή από [1]).

Ο καρδιακός μυς περιβάλλεται από το *περικάρδιο* (pericardium), έναν θύλακο με δύο πέταλα. Το εσωτερικό πέταλο ή *σπλαγχνικό περικάρδιο* (visceral pericardium) εφάπτεται στην επιφάνεια της καρδιάς και ανακάμπει στη ρίζα των μεγάλων αγγείων για να σχηματίσει το εξωτερικό πέταλο ή *τοιχωματικό περικάρδιο* (parietal pericardium). Το τοιχωματικό περικάρδιο καλύπτεται εξωτερικά από ινώδη ιστό, το *ινώδες περικάρδιο* (fibrous pericardium), που είναι σχετικά ανελαστικό και εμποδίζει την υπερβολική διάταση της καρδιάς. Μεταξύ των δύο πετάλων του περικαρδίου, υπάρχει η περικαρδιακή κοιλότητα που περιέχει μικρή ποσότητα (30-50ml) ορώδους υγρού, το οποίο ελαττώνει την τριβή που προκαλείται από τις αλλαγές του μεγέθους της καρδιάς κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου [9].

#### 1.4. Αιμάτωση του μυοκαρδίου

Το αρτηριακό σκέλος της στεφανιαίας κυκλοφορίας παρέχει στην καρδιά το απαραίτητο οξυγόνο και τις θρεπτικές ουσίες, ενώ το φλεβικό σκέλος απομακρύνει από αυτή τα άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού [10].

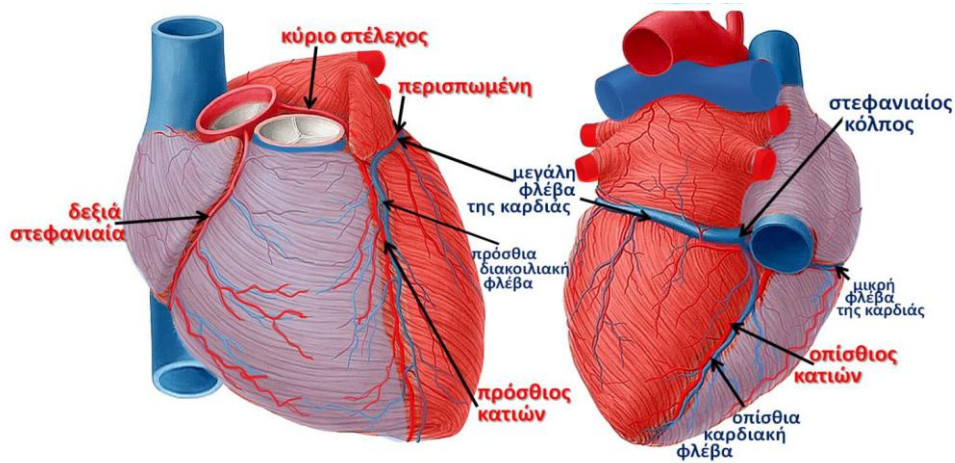
##### 1.4.1. Στεφανιαίες αρτηρίες

Το αρτηριακό σύστημα της καρδιάς αποτελείται από τις στεφανιαίες αρτηρίες, αριστερή και δεξιά και τους κλάδους αυτών. Οι στεφανιαίες αρτηρίες αποτελούν τους μοναδικούς κλάδους της ανιούσας αορτής και εκφύονται από το δεξιό και τον αριστερό κόλπο του Valsava, αμέσως πάνω από τις προσφύσεις των πτυχών της αορτικής βαλβίδας στο τοίχωμα της αορτής (**Εικόνα 1.7**), αν και έχουν περιγραφεί αρκετές ανατομικές παραλλαγές [10,11].

Το **στέλεχος** (Left Mainstem – LM) της **αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας** (Left Coronary Artery – LCA) εκφύεται από τον αριστερό κόλπο του Valsava και στο άπω τμήμα του διχάζεται στον **πρόσθιο κατιόντα κλάδο** (Left Anterior Descending branch – LAD) και την **περισπώμενη αρτηρία** (Left Circumflex branch – LCx).

Ο πρόσθιος κατιόντας πορεύεται στην πρόσθια μεσοκοιλιακή αύλακα και χορηγεί κλάδους (*διατιτραίνοντες*) για το μεγαλύτερο μέρος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (ΜΚΔ), το πρόσθιο τοίχωμα της ΑΡ κοιλίας (*διαγώνιοι*) και το πρόσθιο τοίχωμα της ΔΕ

κοιλίας (δεξιοί κοιλιακοί). Η περισπώμενη πορεύεται στην ΑΡ κολποκοιλιακή αύλακα και χορηγεί κλάδους στον αριστερό κόλπο και το πλάγιο τοίχωμα της ΑΡ κοιλίας (αμβλείς επιχειλίοι).



**Εικόνα 1.7.** Οι επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες και φλέβες. Άποψη από την πρόσθια επιφάνεια (αριστερή εικόνα) και οπίσθια επιφάνεια (δεξιά εικόνα) [11].

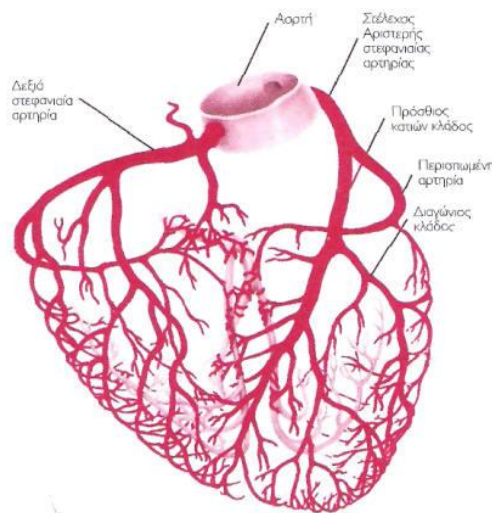
Η **δεξιά στεφανιαία αρτηρία** (Right Coronary Artery – RCA) εκφύεται από το ΔΕ κόλπο του Valsava, πορεύεται στη ΔΕ κολποκοιλιακή αύλακα και χορηγεί τους κλάδους (*οξείς επιχειλίου*s) (*acute marginal branches*) για τη ΔΕ κοιλία. Στο περιφερικό τμήμα της η ΔΕ στεφανιαία αρτηρία συνήθως διχάζεται σε δύο κλάδους, τον **οπίσθιο κατιόντα** (Posterior Descending Artery – PDA) και τον **οπισθοπλάγιο** κλάδο (*posterolateral branch*) που βρίσκονται στην κάτω επιφάνεια της ΑΚ. Η ΔΕ στεφανιαία αρτηρία αιματώνει το ΔΕ κόλπο, τη ΔΕ κοιλία και το κατώτερο τοίχωμα της ΑΚ. Η δεξιά στεφανιαία αρτηρία ονομάζεται επικρατής (*dominant*) όταν χορηγεί τον οπίσθιο κατιόντα κλάδο (στο 86% των περιπτώσεων), που πορεύεται στην οπίσθια μεσοκοιλιακή αύλακα και τουλάχιστον έναν μεγάλο κλάδο για το κατώτερο/κατωτερο-πλάγιο τοίχωμα της ΑΚ. Αντίθετα, όταν η περισπώμενη χορηγεί τον οπίσθιο κατιόντα περίπου στο 7% των περιπτώσεων, τότε λέγεται αυτή επικρατής. Συνεπικρατείς (*codominance*) ονομάζονται όταν και οι δύο αρτηρίες χορηγούν οπίσθιο κατιόντα κλάδο (περίπου 7% των περιπτώσεων).

Οι περιοχές της καρδιάς που αρδεύονται από τις στεφανιαίες αρτηρίες αναφέρονται στον **Πίνακα 1.1**. Οι κύριες στεφανιαίες αρτηρίες πορεύονται στο επικάρδιο, και από εκεί, διακλαδίζονται σε μικρότερες αρτηρίες, καταλήγουν στα αρτηρίδια και στα στεφανιαία τριχοειδή αγγεία, σχηματίζοντας έτσι το στεφανιαίο δένδρο (**Εικόνα 1.8**) [11].



**Πίνακας 1.1** Περιοχές άρδευσης των στεφανιαίων αρτηριών [12].

RCA	LAD	LCx
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ΔΕ κοιλία</li> <li>• ΔΕ κόλπος</li> <li>• Κατώτερο τοίχωμα ΑΚ</li> <li>• Κατωτερο-πλάγιο τοίχωμα ΑΚ (90%)</li> <li>• Οπίσθιο 1/3 ΜΚΔ (90%)</li> <li>• Φλεβόκομβος (55-60%)</li> <li>• Κολποκοιλιακός κόμβος &amp; δεμάτιο His (80-90%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πρόσθιο τοίχωμα ΑΚ</li> <li>• Προσθιο-πλάγιο τοίχωμα ΑΚ</li> <li>• Πρόσθια 2/3 ΜΚΔ</li> <li>• ΑΡ &amp; ΔΕ σκέλος δεματίου His</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ΑΡ κόλπος</li> <li>• Πλάγιο τοίχωμα ΑΚ</li> <li>• Κατωτερο-πλάγιο τοίχωμα ΑΚ (10%)</li> <li>• Οπίσθιο 1/3 ΜΚΔ (10%)</li> <li>• Φλεβόκομβος (40-45%)</li> <li>• Κολποκοιλιακός κόμβος &amp; δεμάτιο His (10%)</li> </ul>

**Εικόνα 1.8.** Το στεφανιαίο δέντρο [11]**1.4.2. Στεφανιαία κυκλοφορία** [10, 11, 13]

Η καρδιά κατά τη διάρκεια της ζωής αντλεί περίπου 200-300 εκατομμύρια λίτρα αίματος. Από τις στεφανιαίες αρτηρίες διέρχονται 250–400ml/min αίματος σε ηρεμία και πάνω από 1000ml/min σε έντονη άσκηση. Η ροή του αίματος διαμέσου των στεφανιαίων αρτηριών καθορίζεται από τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο ( $O_2$ ), ώστε να διατηρείται η ισορροπία μεταξύ προσφοράς και κατανάλωσης.

Η κατανάλωση οξυγόνου είναι ανάλογη του μηχανικού έργου της καρδιάς, το οποίο

εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, με κυριότερους την καρδιακή συχνότητα, τη συστολική αρτηριακή πίεση (εκφράζοντας το μεταφόρτιο της ΑΚ), τη μυοκαρδιακή τοιχωματική τάση (τελοδιαστολικός όγκος ΑΚ Χ μάζα ΑΚ) και τη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα.

Οι πιο σημαντικοί παράγοντες που καθορίζουν την προσφορά  $O_2$  στο μυοκάρδιο είναι η περιεκτικότητα του αίματος σε  $O_2$  (που επηρεάζεται από τη μερική πίεση του  $O_2$  και τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα), ο βαθμός αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης και η προσφορά του  $O_2$  στους περιφερικούς ιστούς (που σχετίζεται κυρίως με τα ιστικά επίπεδα του 2,3 διφωσφορογλυκερικού οξέος) και η στεφανιαία ροή η οποία εξαρτάται από τη διάμετρο και τον τόνο των στεφανιαίων αγγείων, τη ροή μέσω της παράπλευρης κυκλοφορίας, την οδηγό πίεση αιμάτωσης και την καρδιακή συχνότητα.

Η Στεφανιαία Αιματική Ροή (ΣΑΡ) (Coronary Blood Flow – CBF) είναι ανάλογη προς την οδηγό πίεση αιμάτωσης και αντιστρόφως ανάλογη προς την αντίσταση (R) του στεφανιαίου δένδρου. Καθώς ο καθορισμός της πίεσης αιμάτωσης είναι δύσκολος, έχει βρεθεί από πολλές μετρήσεις ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της ολοκλήρωμα της διαφοράς πίεσης της κοιλίας στην οποία εκβάλλει η αιματική ροή σε συνάρτηση με το χρόνο, δηλαδή της ΔΕ κοιλίας (όταν εξετάζεται η ροή στη ΔΕ στεφανιαία αρτηρία) ή της ΑΡ κοιλίας (όταν εξετάζεται η ροή στην ΑΡ στεφανιαία αρτηρία). Η συνολική αντίσταση είναι το άθροισμα τριών επιμέρους αντιστάσεων:  $R=R_1+R_2+R_3$ , όπου  $R_1$  η αντίσταση στις μεγάλες επικαρδιακές αρτηρίες, που σε άτομα χωρίς στενώσεις είναι μικρή,  $R_2$  η αντίσταση στα προτριχοειδικά αρτηρίδια (η σημαντικότερη συνιστώσα της αντίστασης) και  $R_3$  η αντίσταση στα ενδοτοιχωματικά στεφανιαία τριχοειδή, που αυξάνει κατά τη διάρκεια της συστολής, λόγω συμπίεσης από το συσπώμενο μυοκάρδιο. Στη στεφανιαία κυκλοφορία η ροή κατά την συστολή είναι πολύ μικρή, με το μεγαλύτερο μέρος της άρδευσης να συντελείται κατά την διαστολή (λόγω της φασικής διακύμανσης της  $R_3$ ), σε αντίθεση με το γενικό κανόνα ότι η άρδευση των ιστών μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας, καθώς και η ροή στα πνευμονικά τριχοειδή μέσω της πνευμονικής κυκλοφορίας, επιτελείται κυρίως κατά την συστολή. Οι κύριοι μηχανισμοί ελέγχου της αντίστασης στη στεφανιαία κυκλοφορία αφορούν στη δράση του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, την επίδραση αγγειοδιασταλτικών (π.χ. αδενοσίνη) ή αγγειοσυσπαστικών (π.χ. ενδοθηλίνη) παραγόντων και στην μεταβολή του αγγειακού τόνου.

Η κατανομή της ΣΑΡ δεν είναι ομοιογενής, με μεγαλύτερη την ενδοκαρδιακή σε σχέση με την επικαρδιακή ροή, λόγω της εκλεκτικής αγγειοδιαστολής των υπενδοκάρδιων αγγείων, της κατά 20% μεγαλύτερης ενδοκαρδιακής τάσης στην περιοχή αυτή και τις μεγαλύτερες ενεργειακές ανάγκες του ενδοκαρδίου, με συνέπεια το ενδοκάρδιο είναι πιο ευαίσθητο σε συνθήκες ελαττωμένης αιματικής ροής. Επίσης ανακατανομή της ΣΑΡ από το ενδοκάρδιο στο επικάρδιο, με επακόλουθη υπενδοκάρδια ισχαιμία, μπορεί να προκληθεί από αρκετές αιτίες όπως: στενώσεις των επικάρδιων στεφανιαίων, άσκηση, ισχυρά αγγειοδιασταλτικά (π.χ. διπυριδαμόλη ή αδενοσίνη), υπερτροφία ΑΚ, κ.ά.

Η φυσιολογική ΣΑΡ ανέρχεται σε 90-100 ml/100gr/min κατά την ηρεμία, αλλά μπορεί να πενταπλασιαστεί κατά τη διάρκεια της έντονης σωματικής άσκησης. Ως *στεφανιαία εφεδρεία ροής* (ΣΕΡ) (coronary flow reserve – CFR), ορίζεται η επιπλέον ΣΑΡ (συγκριτικά με τη ΣΑΡ ηρεμίας), που μπορεί να επιτευχθεί σε οποιαδήποτε πίεση αιμάτωσης, με την αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αγγείων. Η ελάττωση της ΣΕΡ δεν εξαρτάται μόνο από το βαθμό της στένωσης του αυλού από την αθηρωματική πλάκα, αλλά κι από άλλους παράγοντες, όπως το μήκος της αθηρωματικής πλάκας και ο βαθμός της προκαλούμενης αναδιαμόρφωσης του αγγείου. Ιδιαίτερα χρήσιμος είναι ο προσδιορισμός της *κλασματικής εφεδρείας ροής* (ΚΕΡ)(fractional flow reserve – FFR) μετά από μέγιστη υπεραιμία, από το πηλίκο της μέγιστης πίεσης της στεφανιαίας αρτηρίας περιφερικά της στένωσης, προς τη μέγιστη πίεση της αορτής. Η ΚΕΡ αντιστοιχεί στο κλάσμα της μέγιστης αιματικής ροής που διέρχεται από το στενωμένο αγγείο και αντιστοιχεί στο ποσοστό της μέγιστης αιματικής ροής από το ίδιο αγγείο αν δεν υπήρχε στένωση και θεωρείται παθολογική σε τιμές <0,80. Είναι ανεξάρτητη από την κλίση πίεσης εκατέρωθεν της στένωσης, την καρδιακή συχνότητα, την αρτηριακή πίεση και την κατάσταση της μικροκυκλοφορίας.

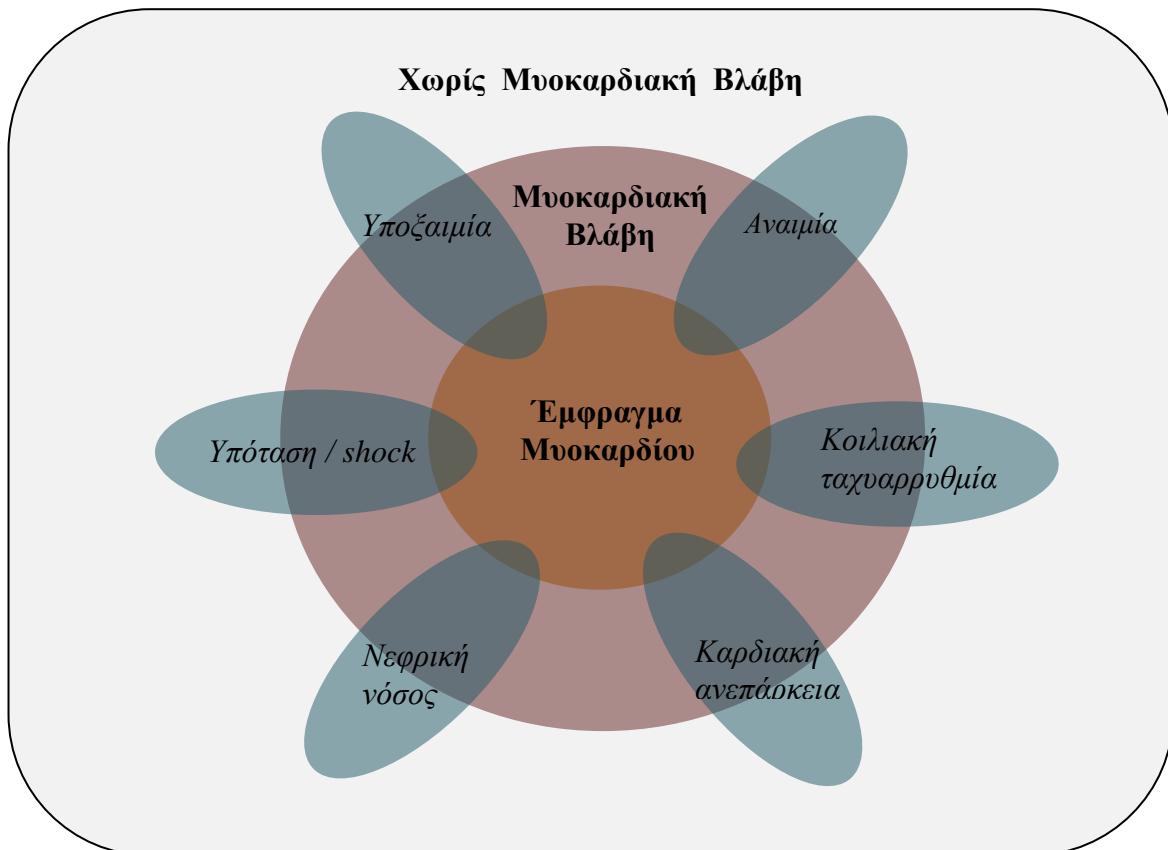
Ισχαιμία του μυοκαρδίου είναι το αποτέλεσμα της ανεπάρκειας της προσφοράς O<sub>2</sub> για την κάλυψη των αναγκών του μυοκαρδίου σε O<sub>2</sub>. Κλινικές καταστάσεις που οδηγούν σε αύξηση των αναγκών του μυοκαρδίου σε O<sub>2</sub> (π.χ. υπερκατεχολαμιναιμία σε έντονη άσκηση ή ψυχική φόρτιση, ταχυκαρδία, υπέρταση, υπερθυρεοειδισμός κλπ) ή σε μείωση της παροχής αίματος (αναιμία, υποξαιμία, σύνδρομα υπεργλοιότητας κλπ), μπορούν να οδηγήσουν σε ισχαιμία του μυοκαρδίου.

## 2. ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

### 2.1. Γενικά στοιχεία

#### 2.1.1. Ορισμός & επιδημιολογία

Ως έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ) κλινικά ορίζεται η παρουσία οξείας μυοκαρδιακής βλάβης, που διαπιστώνεται από παρουσία παθολογικών καρδιακών δεικτών με συνοδές ενδείξεις οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Ως μυοκαρδιακή βλάβη ορίζεται η αύξηση της καρδιακής τροπονίνης (cTn) πάνω από την ανώτερη τιμή αναφοράς (URL – Upper Reference Limit) και θεωρείται οξεία όταν υπάρχει σταδιακή αύξηση και στη συνέχεια σταδιακή μείωση της cTn. Η μυοκαρδιακή ισχαιμία, σαν αποτέλεσμα της διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ παροχής και ζήτησης σε οξυγόνο, είναι το πρώτο βήμα στη δημιουργία του εμφράγματος. Αν και η μυοκαρδιακή ισχαιμία είναι προαπαιτούμενο για τη διάγνωση ΕΜ, ωστόσο αποτελεί και μια ανεξάρτητη νοσολογική οντότητα (**Εικόνα 2.1**) [14].



**Εικόνα 2.1** Φάσμα μυοκαρδιακής ισχαιμίας (προσαρμογή από [14]).

Ο παθολογοανατομικός ορισμός του ΕΜ αφορά μυοκαρδιακό κυτταρικό θάνατο λόγω παρατεταμένης ισχαιμίας. Αν και διαταραχές σε κυτταρικό επίπεδο έχουν διαπιστωθεί ήδη από τα πρώτα 10-15 λεπτά από την εγκατάσταση της ισχαιμίας, πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει πως η διαδικασία νέκρωσης από το ενδοκάρδιο προς το περικάρδιο απαιτεί αρκετές ώρες και ο χρόνος αυτός μπορεί να παραταθεί με αύξηση της παράπλευρης ροής, μείωση των αναγκών σε οξυγόνο και άμεση διάνοιξη του αποφραγμένου αγγείου και επαναιμάτωση [15].

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) αποτελεί την πιο σοβαρή μορφή της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), η οποία περιλαμβάνεται στο φάσμα της καρδιαγγειακής νόσου. Στην κλινική πράξη, για λόγους άμεσης θεραπευτικής στρατηγικής (όπως επαναιμάτωση), συνηθίζεται ο διαχωρισμός του ΟΕΜ σε STEMI (ST-elevation Myocardial Infarction - ΕΜ με ανάσπαση του ST διαστήματος) και NSTEMI (non-ST-elevation Myocardial Infarction - ΕΜ χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος). Το STEMI χαρακτηρίζεται από νέα ανάσπαση του ST διαστήματος σε δύο συνεχόμενες απαγωγές ή νέο σκελικό αποκλεισμό με ισχαιμικού τύπου διαταραχές επαναπόλωσης, οφείλεται σε πλήρη απόφραξη επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας και απαιτεί άμεση επαναιμάτωση, ενώ το NSTEMI σχετίζεται με μερική απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών. Το ΕΜ (STEMI ή NSTEMI) καθώς και η ασταθής στηθάγχη, αναφέρονται συχνά ως οξέα στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) (ACS – Acute Coronary Syndromes), ενώ NSTEMI και ασταθής στηθάγχη, λόγω κοινής παθοφυσιολογίας, αναφέρονται μαζί και ως NSTEMI-ACS (non-ST-segment elevation ACS – ΟΣΣ χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος) [14,16].

Η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε παγκόσμιο επίπεδο, παρά την παρατηρούμενη μείωση του ρυθμού της την τελευταία δεκαετία σε όλες σχεδόν τις χώρες μέλη της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (ΕΕΚ), συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας. Πιο ειδικά, η ετήσια θνητότητα από στεφανιαία νόσο στην Ελλάδα ανέρχεται περίπου σε 145 θανάτους ανά 100.000 άτομα στους άνδρες και 68 θανάτους ανά 100.000 άτομα στις γυναίκες, ενώ μειώθηκε κατά 28% στους άνδρες και 39% στις γυναίκες [17,18]. Η μείωση της θνητότητας είναι αποτέλεσμα της ευρύτερης χρήσης επεμβατικής στρατηγικής, της ανάπτυξης συστημάτων παροχής φροντίδας με στόχο την άμεση επαναγγείωση μέσω της διαδερμικής στεφανιαίας επέμβασης ή ινωδόλυσης, της αποτελεσματικότερης φαρμακευτικής αγωγής, όπως θρομβόλυσης, αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων και αντιπηκτικών και της χρήσης στρατηγικών

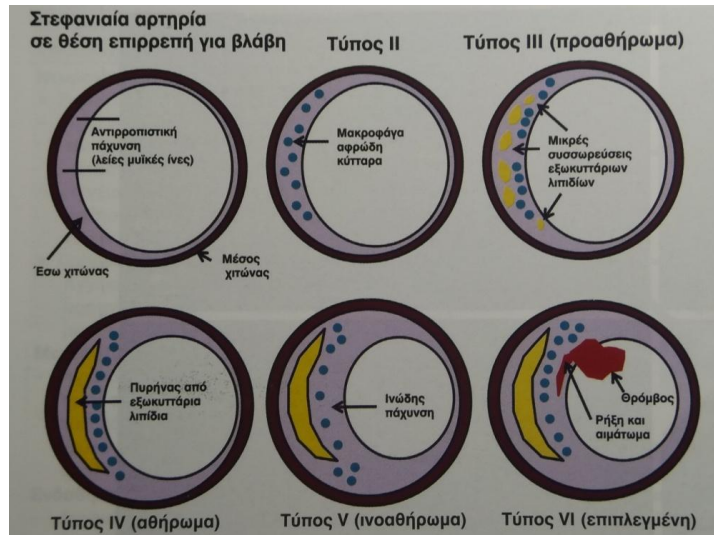
δευτερογενούς πρόληψης όπως οι στατίνες [16]. Παρόλο που η καρδιαγγειακή θνησιμότητα μειώθηκε, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα νεοδιαγνωσθέντα περιστατικά καρδιαγγειακών νοσημάτων συνέχισαν να αυξάνονται μεταξύ των ετών 1990 και 2015 στην πλειοψηφία των χωρών μελών της ΕΕΚ, ως αποτέλεσμα της αύξησης του πληθυσμού και της γήρανσης. Συνεπώς, για να διατηρηθεί η πτωτική τάση στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα ενθαρρύνεται η εφαρμογή θεραπειών για την αντιμετώπιση παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και ο διαβήτης [19].

### 2.1.2. Αίτια

Η παθογένεση των ΟΣΣ σχετίζεται κυρίως με την αθηρωματική πλάκα, η οποία σχηματίζεται από τη σύμπλοκη εναπόθεση κυττάρων και εξωκυττάρων ουσιών στον έσω αγγειακό χιτώνα. Οι αθηρωματικές πλάκες έχουν διάφορες μορφές και στάδια εξέλιξης και ενδέχεται να συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή. Από τις πρώτες δεκαετίες της ζωής αρχίζει η αθηρωμάτωση των αγγείων, η οποία αρχικά προκαλεί διαταραχή της ροής, λόγω μεταβολής της λειτουργίας του ενδοθηλίου, το οποίο δεν αποτελεί απλώς έναν φραγμό για τη διέλευση του αίματος, αλλά και έναν ενδοκρινή αδέν, που μεταξύ των άλλων επιτρέπει την ομαλή ροή του αίματος. Έτσι, τα έμμορφα στοιχεία του αίματος προσκολλώνται στο τοίχωμα του ενδοθηλίου, του οποίου η διαπερατότητα αυξάνει και επιτρέπει την είσοδο λευκών αιμοσφαιρίων και λιπιδίων κυττάρων στις εν τω βάθει στιβάδες. Αν και η παθογένεση της αθηρωμάτωσης δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, μια επικρατής θεωρία είναι η φλεγμονώδης αντίδραση σε τραυματισμό, όπου η αθηρωματική διαδικασία ξεκινά με τον τραυματισμό των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων, με επακόλουθη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και φλεγμονώδη αντίδραση του αρτηριακού τοιχώματος που καταλήγει σε αθηρωματική βλάβη και τελικά απόφραξη του αυλού (Εικόνα 2.2) [10,13,20].

Κατά την αρχική φάση της αθηροσκλήρωσης, το αγγειακό τοίχωμα παχύνεται, χωρίς συνοδό μείωση της διαμέτρου του αυλού. Ο ρυθμός ανάπτυξης της αθηρωματικής πλάκας εξαρτάται από τη δυναμική συνέργεια διαφόρων παραγόντων κινδύνου (υπερλιπιδαιμία, υπέρταση διαβήτης, κάπνισμα κ.ά.), που οδηγούν στη βαθμιαία στένωση του αγγειακού αυλού. Κάποια χρονική στιγμή, επί αυξημένης φυσικής δραστηριότητας, οι ανάγκες του τμήματος του μυοκαρδίου που αρδεύονται από τη στεγνωμένη αρτηρία δεν θα μπορούν να ικανοποιηθούν και θα επέλθει ρήξη της

ισορροπίας προσφοράς-ζήτησης  $O_2$  (ισχαιμικός ουδός), με αποτέλεσμα μυοκαρδιακή ισχαιμία. Βέβαια είναι δυνατόν να συμβεί αιφνιδίως απόφραξη του αγγείου, χωρίς σημαντική στένωση, λόγω ρήξης ή εξέλκωσης ασταθούς αθηρωματικής πλάκας με τη δημιουργία θρόμβου, που οδηγεί σε ΟΣΣ [13].



Εικόνα 2.2 Τύποι αθηρωματικής πλάκας [13].

### 2.1.3. Κλινική εικόνα

Αν και το φάσμα των ισχαιμικών συμπτωμάτων είναι ευρύ, το κυριότερο σύμπτωμα στο OEM είναι το πρόσθιο θωρακικό άλγος, συνήθως βαθμιαία επιδεινούμενο, σταθερό στο χαρακτήρα και την εντόπισή του, το οποίο δεν επηρεάζεται από τις κινήσεις ή τη θέση του ασθενούς. Περιγράφεται από τους ασθενείς ως βάρος, κάψιμο ή πίεση στο θώρακα. Ο πόνος συχνά αντανακλά στον τράχηλο, τους ώμους, τους βραχίονες, τους αγκώνες, τους καρπούς (ιδίως AP), τη ράχη, την κάτω γνάθο ή το επιγάστριο. (Εικόνα 2.3).



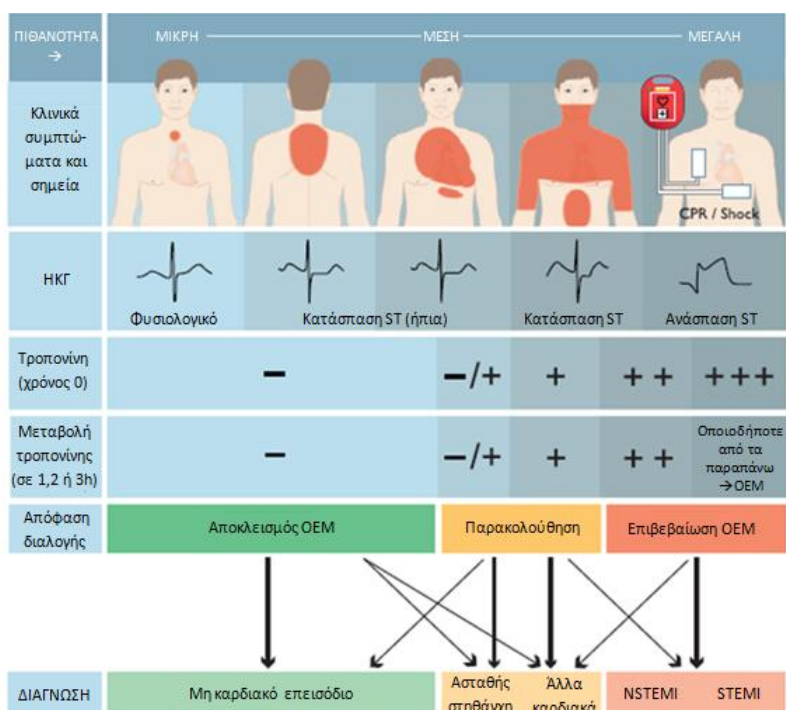
Εικόνα 2.3 Κλινικά συμπτώματα OEM, κατά σειρά συχνότητας (τροποποιημένο από [21]).



Διαρκεί 15-30 λεπτά ή και περισσότερο και δεν υποχωρεί με την υπογλώσσια χορήγηση νιτρωδών, ενώ αν παρουσιαστεί στην άσκηση, μπορεί να υποχωρήσει με τη διακοπή της σωματικής δραστηριότητας. Ωστόσο ο πόνος μπορεί να είναι άτυπος (πχ. βύθιος ή σαν μαχαιριά) ή ακόμη και να απουσιάζει ή να επικρατούν άλλα συμπτώματα, όπως δύσπνοια, ή αδυναμία. Άλλα πιθανά συμπτώματα είναι ζάλη, εφίδρωση, ναυτία, έμετος. Συνήθως τα συμπτώματα εμφανίζονται σε ηρεμία, νωρίς το πρωί, το μεσημέρι ή λίγες ώρες μετά την πρωινή έγερση. Ο ασθενής μπορεί να παρουσιαστεί με ωχρότητα, ανησυχία, ταχυκαρδία (ή βραδυκαρδία), αυξημένη αρτηριακή πίεση, ταχύπνοια. Σε σοβαρές αιμοδυναμικές μεταβολές, το OEM μπορεί να εκδηλωθεί με οξύ πνευμονικό οίδημα (ΟΠΟ) ή επιδείνωση προϋπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) και σπάνια η πρώτη εκδήλωση μπορεί να είναι αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), λόγω εμβολικού επεισοδίου από την ΑΡ κοιλία, ή πνευμονική εμβολή [10,22].

#### 2.1.4. Διάγνωση

Η διάγνωση του OEM τίθεται από τα κλινικά ευρήματα, τις αλλοιώσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και τις μεταβολές των βιοχημικών δεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης (**Εικόνα 2.4**) [22].



**Εικόνα 2.4** Διαγνωστικός αλγόριθμος και διαλογή (triage) στα ΟΣΣ. Η αρχική διαχείριση βασίζεται στην πιθανότητα, βασιζόμενη στα κλινικά συμπτώματα και σημεία, το ΗΚΓ, τα αρχικά και των επόμενων ωρών επίπεδα της καρδιακής τροπονίνης. «Άλλα καρδιακά» περιλαμβάνει (μεταξύ άλλων) μυοκαρδίτιδα, σύνδρομο Takotsubo ή ΚΑ. «Μη καρδιακό επεισόδιο» αναφέρεται σε θωρακικά νοσήματα, όπως πνευμονία ή πνευμοθώρακας. CPR = ΚΑΡΠΑ (Καρδιοπνευμονική Αναζωογόνηση) (προσαρμογή από [23]).



Το ΗΚΓ 12 απαγωγών είναι το διαγνωστικό εργαλείο πρώτης γραμμής στην διαχείριση των ασθενών με υποψία OEM, τόσο για τη διάγνωση, όσο και για την παρακολούθηση της εξέλιξής του. Ανάσπαση του διαστήματος ST, αλλοιώσεις του συμπλέγματος QRS (κυρίως εμφάνιση παθολογικού επάρματος Q σε συνδυασμό με ελάττωση του ύψους του επάρματος R), αρνητικό ή ισχαιμικό έπαρμα T, πτώση τμήματος ST, είναι μερικά από τα ΗΚΓ ευρήματα που μπορεί να παρατηρηθούν σε OEM. Η ανατομική εντόπιση του εμφράγματος στο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας με βάση τις ΗΚΓ απαγωγές στις οποίες παρατηρούνται αλλοιώσεις και οι αντίστοιχες βλάβες στα στεφανιαία αγγεία, συνοψίζονται στον **Πίνακα 2.1**. [22,23].

**Πίνακας 2.1** Ανατομική εντόπιση του OEM από το ΗΚΓ και τα αγγειογραφικά ευρήματα.

ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΘΕΣΗ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ	ΑΠΑΓΩΓΕΣ ΜΕ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ	ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΘΕΣΗ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ
Προσθιο-διαφραγματικό	V1-V3 (ενίστε & V4)	LAD
Πρόσθιο	V2-V4	LAD
Προσθιο-πλάγιο	V4-V6 & I, aVL	LAD
Εκτεταμένο πρόσθιο	V1-V6 (ενίστε & I, aVL)	LAD
Πλάγιο	I, aVL	LCx
Κατώτερο	II, III, aVF	Συνήθως RCA(σπανιότερα LCx)
Κατωτερο-πλάγιο	II, III, aVF & V5-V6	LCx

Για την τεκμηρίωση της διάγνωσης του OEM, εκτός από τις κλινικές εκδηλώσεις και τις μεταβολές στο ΗΚΓ, χρησιμοποιείται και ο προσδιορισμός των επιπέδων συγκεκριμένων βιοδεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης, με τις καρδιακές τροπονίνες (cTn) να αποτελούν σήμερα τους βιοδείκτες εκλογής, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Μέτρηση της cTn (κατά προτίμηση της υψηλής ευαισθησίας, hs-cTn) είναι απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς με υποψία OEM. Αύξηση της cTn πάνω από το φυσιολογικό, είναι ενδεικτική ΕΜ. Σε αυτούς τους ασθενείς, η cTn αυξάνεται ραγδαία και παραμένει υψηλή για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα (συνήθως αρκετές μέρες). Άλλοι λιγότερο ευαίσθητοι και ειδικοί δείκτες περιλαμβάνουν την κρεατινική κινάση (CK), το μυοκαρδιακό ισοένζυμο της (CK-MB) και τη μυοσφαιρίνη, ενώ είναι δυνατόν να διενεργηθεί και συμπληρωματικός εργαστηριακός έλεγχος λευκών αιμοσφαιρίων και ταχύτητας καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) [22,23].

## 2.2. Αντιμετώπιση οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου

Οι πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης του εμφράγματος STEMI και NSTEMI της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (European Society of Cardiology – ESC) [23,24] αναφέρονται συνοπτικά παρακάτω:

### 2.2.1. Επείγουσα αντιμετώπιση

Η αρχική, επείγουσα αντιμετώπιση του OEM συνίσταται πρωτίστως στην άμεση διάγνωση, η οποία βασίζεται κυρίως στα κλινικά συμπτώματα του ασθενούς, τα ΗΚΓ ευρήματα και τα επίπεδα τροπονίνης (hs-cTn). Τα αρχικά μέτρα αντιμετώπισης αποτελούν η ανακούφιση των συμπτωμάτων του πόνου, της δύσπνοιας και του άγχους, τα οποία επιτυγχάνονται με χορήγηση οπιούχων, νιτρογλυκερίνης, ασπιρίνης, βενζοδιαζεπινών, οξυγόνου, όπου είναι απαραίτητο. Η αντιμετώπιση του πόνου είναι επίσης σημαντική, όχι μόνο για την ανακούφιση του ασθενούς, αλλά και γιατί προκαλεί αγγειοσύσπαση λόγω ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και αυξάνει το έργο της καρδιάς.

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που αποβιώνουν από OEM καταλήγουν νωρίς, πριν φθάσουν στο νοσοκομείο, λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής και καρδιακής ανακοπής. Έτσι λοιπόν είναι πολύ σημαντική η έγκαιρη πρόσβαση στο νοσοκομείο με δυνατότητα άμεσης επαναιμάτωσης, καθώς και εκπαίδευση των διασωστών στην βασική ανάνηψη με συμπίεσεις, υποστήριξη της αναπνοής και απινίδωση.

### 2.2.2. Επαναιμάτωση

Στην αρχική φάση του STEMI η ισχαιμία του μυοκαρδίου είναι αναστρέψιμη και παρέρχεται με την αποκατάσταση της αιμάτωσης. Ανεπανόρθωτη νέκρωση αρχίζει στο υπενδοκάρδιο της αριστερής κοιλίας σε είκοσι λεπτά και προχωρεί σταδιακά προς το επικάρδιο. Η νέκρωση συνήθως ολοκληρώνεται μέσα σε 2-4 ώρες, ανάλογα με το βαθμό της ισχαιμίας, αλλά μπορεί να προχωρήσει βραδέως σε ασθενείς με υφολική στεφανιαία στένωση ή όταν προϋπάρχει παράπλευρη κυκλοφορία στην περιοχή της ισχαιμικής ζώνης. Ο μόνος τρόπος αναστολής της προϊούσας νέκρωσης είναι η επαναιμάτωση πριν από την ολοκλήρωση της νέκρωσης, έτσι ώστε να σωθούν τμήματα του μυοκαρδίου που είναι σε κίνδυνο.

Η επιλογή του είδους της επαναιμάτωσης (θρομβόλυση ή αγγειοπλαστική) εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα αυτών, το είδος του OEM (STEMI/NSTEMI), το χρόνο από την εμφάνιση συμπτωμάτων, τις πιθανές αντενδείξεις, την κλινική εικόνα, την ηλικία και τα συνυπάρχοντα νοσήματα του ασθενούς, κ.ά.

### **Αγγειοπλαστική**

Η πρωτογενής αγγειοπλαστική (primary percutaneous coronary intervention, PPCI) από έμπειρη εξειδικευμένη ομάδα, με ή χωρίς τοποθέτηση stent, πρέπει να είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με STEMI, εάν ο εκτιμώμενος χρόνος της επέμβασης είναι εντός 120 λεπτών από τη διάγνωση. Επίσης αποτελεί αντιμετώπιση εκλογής σε ασθενείς με συμπτώματα διάρκειας μεγαλύτερης των 12 ωρών, όταν συνυπάρχουν ΗΚΓ ενδείξεις εμμένουσας ισχαιμίας, επιδείνωση ή υποτροπή του πόνου και ΗΚΓ μεταβολές, συμπτώματα και σημεία ΚΑ, σοκ ή κακοήθων αρρυθμιών.

Η αγγειοπλαστική διάσωσης (Rescue PCI) ενδείκνυται σε περίπτωση ανεπιτυχούς θρομβόλυσης ή επί παρουσίας αιμοδυναμικής ή ηλεκτρικής αστάθειας, επιδείνωσης της ισχαιμίας ή επί εμμένουσας πόνου, ενώ μετά επιτυχή θρομβόλυση συνιστάται στεφανιογραφία-PCI εντός 24 ωρών.

### **Θρομβολυτική αγωγή**

Η ινωδολυτική αγωγή (θρομβόλυση) αποτελεί σημαντική στρατηγική επαναιμάτωσης σε ασθενείς που η PPCI δεν μπορεί να διενεργηθεί στον κατάλληλο χρόνο, με το μεγαλύτερο όφελος να έχει παρατηρηθεί στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Συστήνεται να γίνεται εντός 12 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, όταν δεν υπάρχουν αντενδείξεις και όταν η PPCI πρόκειται να καθυστερήσει πέραν των 2 ωρών μετά τη διάγνωση STEMI. Σε NSTEMI η θρομβόλυση αντενδείκνυται. Σε ασθενείς με καλή ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή, ο στεφανιογραφικός έλεγχος μπορεί να καθυστερήσει ως 24 ώρες ή περισσότερο.

Όσο αργότερα προσέρχεται ο ασθενής στο νοσοκομείο (ιδιαίτερα περισσότερο από 3 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων), τόσο περισσότερο προτιμάται η PPCI έναντι της θρομβόλυσης, καθώς το κλινικό όφελος της τελευταίας, μειώνεται όσο αυξάνεται ο χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων. Επί ύπαρξης αντενδείξεων για θρομβόλυση, είναι απαραίτητο να σταθμίζεται το πιθανό όφελος για τη ζωή από τη θρομβολυτική θεραπεία με τις πιθανές απειλητικές για τη ζωή παρενέργειες εκ της θρομβόλυσης, λαμβάνοντας

υπόψη και εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές, όπως η καθυστερημένη PPCI.

### **Αορτοστεφανιαία παράκαμψη**

Ο αριθμός των ασθενών που χρειάζονται αορτοστεφανιαία παράκαμψη (coronary artery bypass grafting – CABG) στην οξεία φάση (εντός τριών ημερών από το OEM) είναι περιορισμένος. Ωστόσο, ένδειξη μπορεί να προκύψει σε ασθενείς με προφανές το υπεύθυνο για το OEM αγγείο (Infarct Related Artery – IRA), του οποίου ωστόσο η ανατομία δεν είναι κατάλληλη για PCI και είτε υπάρχει μεγάλη έκταση μυοκαρδίου σε κίνδυνο ή καρδιογενές σοκ. Σε ασθενείς με STEMI και αποτυχημένη πρωτογενή αγγειοπλαστική, σπάνια γίνεται επείγουσα CABG καθώς το όφελος της χειρουργικής επαναιμάτωσης θεωρείται αβέβαιο. Σε περιπτώσεις μηχανικών επιπλοκών (όπως οξεία ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας ή ρήξη του κοιλιακού τοιχώματος) λόγω του OEM, συνιστάται CABG σύγχρονα με την επιδιόρθωση της βλάβης. Σε ασθενείς με ένδειξη για χειρουργική επαναγγείωση, όπως για παράδειγμα σε νόσο τριών αγγείων, προτείνεται η θεραπεία με PPCI στην IRA και η διενέργεια CABG σε δεύτερο χρόνο.

### **2.2.3. Φαρμακευτική αγωγή**

Ασπιρίνη χορηγείται σε όλους τους ασθενείς με OEM. Για μακροχρόνια χορήγηση συστήνονται χαμηλές δόσεις (75-100mg) καθώς έχουν παρόμοιο αντι-ισχαιμικό αποτέλεσμα και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τις υψηλότερες δόσεις. Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, με ασπιρίνη και αναστολέα P2Y<sub>12</sub> (κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη) δίνεται σε όλους τους ασθενείς με OEM και PCI για διάστημα ως 12 μηνών, σε συνδυασμό με γαστροπροστασία όπου κρίνεται απαραίτητο.

Β-αναστολείς χορηγούνται ενδοφλέβια (i.v.) στους ασθενείς με OEM που θρομβολύονται, καθώς προστατεύουν από οξείες κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες. Κλινικό όφελος φαίνεται να υπάρχει και στους αιμοδυναμικά σταθερούς εμφραγματίες στους οποίους διενεργείται PPCI, ενώ το όφελος της μακροχρόνιας από του στόματος (p.o.) θεραπείας με β-αναστολείς στους εμφραγματίες είναι καλά τεκμηριωμένο.

Η υπολιπιδαιμική αγωγή, εκτός από τα οφέλη στη δευτερογενή πρόληψη, έχει φανεί πως έχει όφελος και μετά από OEM. Εντατική αγωγή με στατίνες, νωρίς μετά από OEM (early & intensive) έχει φανεί πως μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου, νέου OEM, ΑΕΕ. Έτσι, οι στατίνες συστήνονται σε όλους τους εμφραγματίες, ανεξάρτητα με τα

αρχικά επίπεδα της χοληστερόλης. Η υπολιπιδαιμική θεραπεία πρέπει να ξεκινάει όσο το δυνατόν γρηγορότερα, με στόχο επίπεδα LDL-C < 55mg/dl και τουλάχιστον 50% μείωση από τα αρχικά επίπεδα.

Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Angiotensin-converting enzyme inhibitors – ACEi) ή αναστολείς του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (Angiotensin II receptor blockers – ARB) ή ανταγωνιστές του υποδοχέα αλατοκορτικοειδών (Mineralocorticoid receptor antagonist – MRA) συστήνονται σε ασθενείς με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) ή με καρδιακή ανεπάρκεια νωρίς μετά το OEM.

Ανταγωνιστές ασβεστίου δεν χρησιμοποιούνται στην οξεία φάση, ενώ σε χρόνια φάση μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με αντένδειξη στη χορήγηση β-αναστολέων ή σε σαφείς άλλες ενδείξεις όπως υπέρταση. Τα νιτρώδη, εκτός από την οξεία φάση, παραμένουν χρήσιμα φάρμακα για την αντιμετώπιση στηθαγχικών ενοχλημάτων.

#### **2.2.4. Παρακολούθηση – Δευτερογενής πρόληψη**

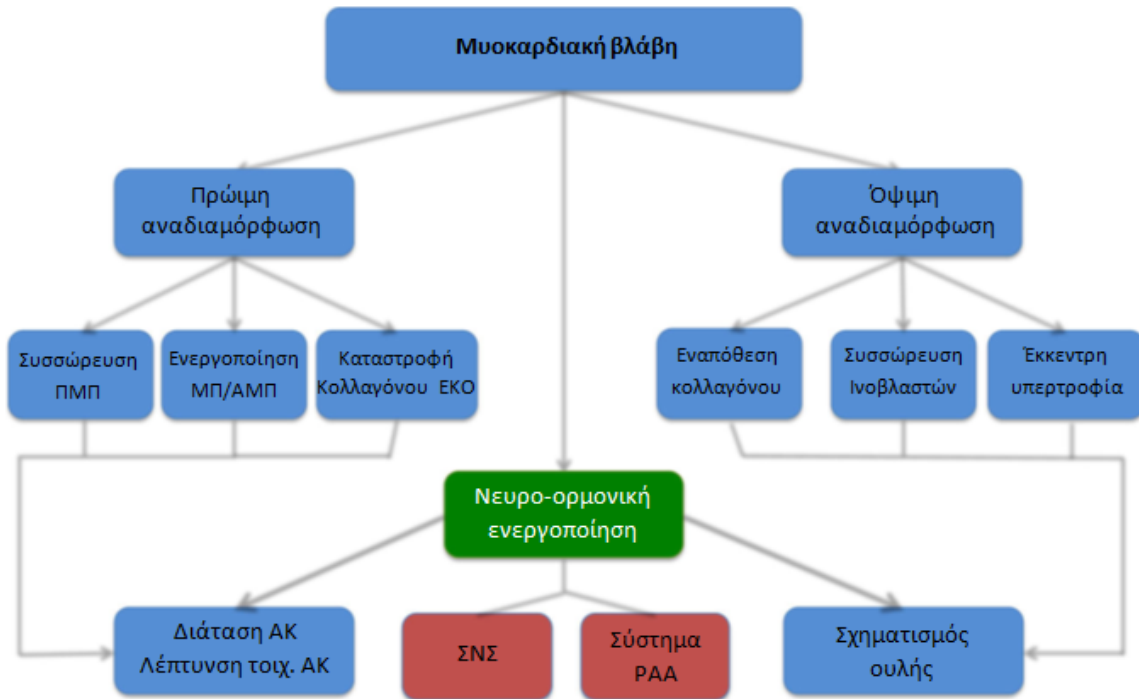
Μετά την αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος και την διασφάλιση της επιβίωσης του ασθενούς, ακολουθεί μακροχρόνια θεραπεία και παρακολούθηση. Πρωτίστως θα πρέπει να τροποποιηθεί ο τρόπος ζωής του ασθενούς και να ελεγχθούν οι παράγοντες κινδύνου. Καίριες αλλαγές στις συνήθειες περιλαμβάνουν διακοπή καπνίσματος, διατροφή κατά το μεσογειακό πρότυπο, μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, έλεγχος του σωματικού βάρους, σωματική δραστηριότητα, έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή, η οποία αναφέρθηκε αναλυτικά παραπάνω και τακτική καρδιολογική παρακολούθηση.

### **2.3. Μετεμφραγματική αναδιαμόρφωση (remodeling) αριστεράς κοιλίας**

#### **2.3.1. Μηχανισμός αναδιαμόρφωσης**

Η αναδιαμόρφωση της ΑΚ μετά από OEM είναι αποτέλεσμα πολύπλοκων αλλαγών και παθοφυσιολογικών μηχανισμών που ακολουθούν την τμηματική νέκρωση μυοκαρδιακού ιστού. Η διαδικασία αυτή χαρακτηρίζεται από μια σειρά μοριακών, κυτταρικών και

εξωκυτταρικών αλλαγών τόσο της εμφραχθείσας όσο και της μη εμφραχθείσας περιοχής, με επακόλουθη διάταση και μεταβολή της γεωμετρίας και της λειτουργικότητας της ΑΚ, οδηγώντας συχνά σε καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) (Εικόνα 2.5) [24-29].



**Εικόνα 2.5** Σχηματική απεικόνιση μετεμφραγματικής αναδιαμόρφωσης. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυτταρικών, εξωκυττάρων και νευρο-ορμονικών μηχανισμών στην αναδιαμόρφωση της ΑΚ μετά από OEM. (προσαρμογή από [25]).

ΠΜΠ: Πολυμορφοπύρρηνα, ΜΠ: Μεταλλοπρωτεΐνάσες, ΑΜΠ: Αναστολείς Μεταλλοπρωτεΐνασών, ΕΚΟ: Εξωκυττάρια ουσία, ΣΝΣ: Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα, ΡΑΑ: Ρενίνη-Αγγειοτενσίνη-Αλδοστερόνη

Οι πρώιμες αλλαγές συμβαίνουν μέσα σε ώρες έως 3-4 ημέρες από το OEM και αφορούν διαδικασίες φλεγμονής και νέκρωσης. Σημειώνεται εισροή φλεγμονωδών κυττάρων, κυρίως μακροφάγων που οδηγούν στην καταστροφή του σκελετού του κολλαγόνου που είναι υπεύθυνος για το σχήμα της ΑΚ, προκαλώντας έτσι περιοχική λέπτυνση του τοιχώματος και διάταση του μυοκαρδίου στις εμφραγματικές περιοχές. Στη φάση αυτή σημειώνεται επίσης συσσώρευση ενεργοποιημένων ινοβλαστών στην περιοχή της μυοκαρδιακής βλάβης, που μετασχηματίζονται σε μυοϊνοβλάστες που εναποθέτουν νέο κολλαγόνο για την δημιουργία ουλής [25,30].

Τις επόμενες εβδομάδες έως μήνες μετά το OEM, σημειώνεται αύξηση της συσσώρευσης κολλαγόνου (κυρίως τύπου I και III) και τα μυοκύτταρα του βιώσιμου

μυοκαρδίου εμφανίζουν έκκεντρη υπερτροφία, που οδηγεί σε διάταση της κοιλότητας της ΑΚ, σκοπεύοντας στη διατήρηση της καρδιακής παροχής ως απάντηση στο έμφρακτο και τη μη-διατάσιμη σχηματισθείσα ουλή. Καθώς η διαδικασία της επούλωσης προχωρά, μειώνεται η ακαμψία (stiffness) του εμφράκτου, παρά την συγκέντρωση του κολλαγόνου που μπορεί να συνεχίζει να αυξάνεται για αρκετές εβδομάδες. Ο ουλώδης ιστός είναι δυναμικός βιολογικά δραστικός ιστός που μπορεί να μην φθάσει ποτέ σε σταθερή ώριμη κατάσταση, σηματοδοτώντας το τέλος της φάσης της αναδιαμόρφωσης [25,31].

Η αναδιαμόρφωση της ΑΚ αφορά και αλλαγές στην καρδιακή εξωκυττάρια ουσία (ΕΚΟ), η οποία αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο (κατά 85% κολλαγόνο τύπου I και περίπου 10% κολλαγόνο τύπου III), περιβάλλει τα μυοκαρδιοκύτταρα και είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία του κυτταροσκελετού, που διατηρεί το σχήμα και τη γεωμετρία της ΑΚ. Μετά από ΟΕΜ μια πληθώρα πρωτεϊνών συντίθεται στην ΕΚΟ, προκειμένου να αντικατασταθεί η απώλεια μυοκυττάρων και να δημιουργηθεί ουλώδης ιστός. Ενεργοποιημένοι μυοϊνοβλάστες είναι η κύρια πηγή πρωτεϊνών ΕΚΟ, παίζοντας σημαντικό ρόλο στην καρδιακή επούλωση. Η ισορροπία μεταξύ σύνθεσης από τους μυοϊνοβλάστες και της καταστροφής από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (ΜΠ) είναι κριτικής σημασίας για τη δημιουργία ουλής και επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) ή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) μετά από ΟΕΜ [25,26,32].

### **2.3.2. Κλινικές επιπτώσεις - Πρόγνωση**

Μετά από ΕΜ οι ασθενείς συνεχίζουν να έχουν αυξημένη μακροπρόθεσμη θνητότητα σχετιζόμενη με καρδιακή ανεπάρκεια, ως συνέπεια της αναδιαμόρφωσης της ΑΚ. Παράγοντες που σχετίζονται με την μετεμφραγματική αναδιαμόρφωση της ΑΚ, περιλαμβάνουν την ηλικία, τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, και το μέγεθος του εμφράγματος (κυρίως σε πρόσθιο ΟΕΜ) [33].

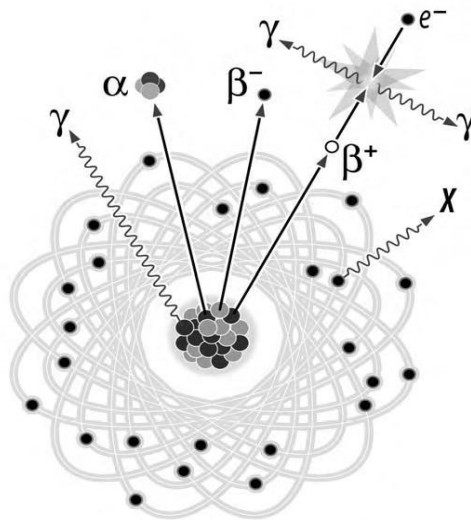
Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που αφορούν στην μείωση του μεγέθους του εμφράκτου και την νευρο-ορμονική ενεργοποίηση, είναι κρίσιμες για την βελτίωση της πρόγνωσης. Οι παρεμβάσεις αυτές αφορούν μεταξύ των άλλων την έγκαιρη επαναιμάτωση, τη στοχευμένη φαρμακευτική αγωγή και τη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού[25].

### 3. *IN VIVO* ΠΥΡΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

#### 3.1. Γενικά για την Πυρηνική Ιατρική

##### 3.1.1. Βασικές αρχές Πυρηνικής Φυσικής <sup>[34,35]</sup>

Το φαινόμενο του αυθόρμητου μετασχηματισμού ενός ασταθούς πυρήνα σε σταθερότερη κατάσταση, συνοδευόμενο από εκπομπή ιοντίζουσας ακτινοβολίας, χαρακτηρίζεται ως *ραδιενέργεια* (*radioactivity*). Η ακτινοβολία που εκλύεται από κάποιο ραδιενεργό στοιχείο μπορεί να είναι σωματιδιακή (σωματίδια άλφα & βήτα) ή/και ηλεκτρομαγνητική (ακτίνες γάμμα) (**Εικόνα 3.1**).



**Εικόνα 3.1** Οι τύποι της ακτινοβολίας που εκπέμπονται από τα ραδιενεργά στοιχεία ( $\gamma$ ,  $\beta^+$ ,  $\beta^-$ ,  $\alpha$ ,  $X$ ) [34].

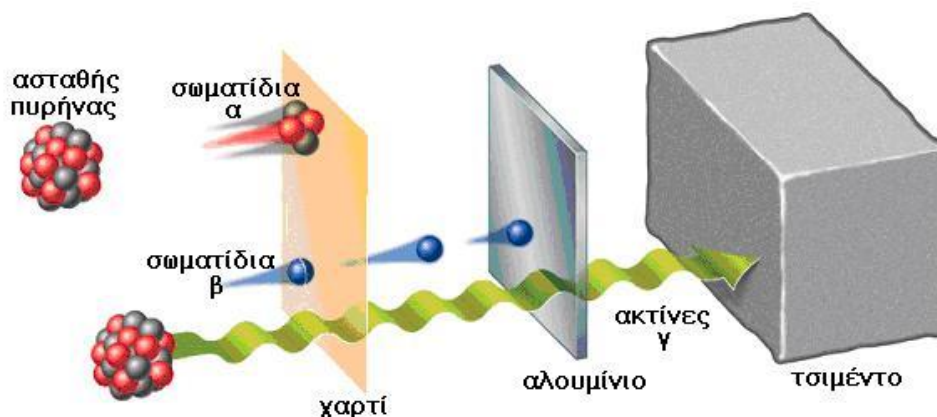
Τα ισότοπα με ασταθή πυρήνα ονομάζονται *ραδιενεργά ισότοπα* ή *ραδιοϊσότοπα* ή *ραδιονουκλίδια*. Η *ενεργότητα* (activity - A) ενός ισότοπου ή αλλιώς *ραδιενέργεια* είναι ο αριθμός των ραδιενεργών διασπάσεων στη μονάδα του χρόνου. Τα ραδιενεργά ισότοπα που χρησιμοποιούνται στην Πυρηνική ιατρική είναι τεχνητά. Ο *χρόνος ημιζωής* ( $T_{1/2}$ - half-life) είναι το χρονικό διάστημα που απαιτείται για να ελαττωθεί η ποσότητα των ραδιενεργών πυρήνων του ισότοπου στο μισό· ο χρόνος ημιζωής και η ακτινοβολία που εκπέμπεται είναι ειδική για κάθε ραδιονουκλίδιο.

Μονάδες ραδιενέργειας στο διεθνές σύστημα (SI) είναι το Μπεκερέλ (becquerel - Bq), όπου ένα Becquerel αντιστοιχεί σε μία διάσπαση το δευτερόλεπτο. Ωστόσο συχνά χρησιμοποιείται η μονάδα Κιουρί (curie - Ci) που ορίζεται με τη σχέση  $1\text{Ci}=3,7\times 10^{10}$



διασπάσεις το δευτερόλεπτο και τα υποπολλαπλασιάς της (mCi,  $\mu$ Ci). Το ποσό της ενέργειας που μεταφέρεται από αυτή την ακτινοβολία εκφράζεται σε grays (Gy), ενώ η ισοδύναμη απορροφούμενη δόση από έναν ιστό εκφράζεται σε sieverts (Sv).

Υπάρχουν 3 τύποι ακτινοβολίας που αφορούν την Πυρηνική Ιατρική: 1) Η ακτινοβολία άλφα αφορά στο σωματίδιο  $\alpha^{2+}$ , (ο πυρήνας του ηλίου  ${}^4_2\text{He}^{++}$ ) που εκπέμπεται αυθόρμητα από έναν βαρύ πυρήνα. Τα σωματίδια  $\alpha$  έχουν μικρή εμβέλεια - ιστική διεισδυτικότητα (μερικά χιλιοστά), αλλά προκαλούν έντονο ιονισμό κατά τη διάδοσή τους στην ύλη. 2) Η ακτινοβολία βήτα ή σωματίδιο  $\beta^-$  είναι ηλεκτρόνιο. Η διεισδυτικότητά της στους ανθρώπινους ιστούς είναι μέτρια (μερικά εκατοστά, ανάλογα με την ενέργεια), ενώ η βιολογική της δραστικότητα είναι σημαντική, αλλά μικρότερη εκείνης της ακτινοβολίας  $\alpha$ . Λόγω της υψηλής βιολογικής δραστικότητας των σωματιδιακών ακτινοβολιών, τα ραδιοϊσότοπα που τις εκπέμπουν χρησιμοποιούνται για την παρασκευή θεραπευτικών ραδιοφαρμάκων. 3) Η ακτινοβολία γάμμα ή ακτίνα  $\gamma$  (φωτόνιο) είναι ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία που εκπέμπεται από έναν ραδιενεργό πυρήνα όταν αυτός αποδιεγείρεται. Η συχνότητα και η ενέργεια των ακτίνων  $\gamma$  είναι χαρακτηριστικές για κάθε πυρήνα και 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  $\gamma$ , τα ραδιοϊσότοπα που τις εκπέμπουν χρησιμοποιούνται για σύνθεση ραδιοφαρμάκων με σκοπό τη διαγνωστική σπινθηρογραφική απεικόνιση (**Εικόνα 3.2**).



**Εικόνα 3.2** Διαφορά στην διεισδυτική ικανότητα της σωματιδιακής ακτινοβολίας  $\alpha$ , της σωματιδιακής ακτινοβολίας  $\beta$ , και της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας  $\gamma$ . Η πρώτη απορροφάται από ένα φύλλο χαρτιού, η δεύτερη από φύλλο αλουμινίου πάχους αρκετών εκατοστών, ενώ η τελευταία απορροφάται από τσιμέντο πάχους πολλών εκατοστών [36].

### 3.1.2. Αντικείμενα Πυρηνικής Ιατρικής <sup>[34,37]</sup>

Πυρηνική Ιατρική είναι ο τομέας των κλινικών, εργαστηριακών και ιατρικών ερευνητικών εφαρμογών των ραδιενεργών ισotόπων. Οι δραστηριότητες της Πυρηνικής Ιατρικής έχουν διαγνωστικούς (*in vivo* & *in vitro*) και θεραπευτικούς σκοπούς, με πιο γνωστή τη διαγνωστική απεικόνιση. Στην περίπτωση αυτή η ραδιοεπισημασμένη ουσία χαρακτηρίζεται *ραδιενεργός ιχνηθέτης* ή *διαγνωστικό ραδιοφάρμακο*. Το ραδιοφάρμακο (ρ/φ) είναι κάποια χημική ουσία με συγκεκριμένη βιολογική συμπεριφορά στον ανθρώπινο οργανισμό (αμινοξύ, σάκχαρο, πεπτίδιο, πρωτεΐνη, λιπίδιο κλπ.) που έχει επισημανθεί με κάποιο ραδιενεργό ισotόπο. Το ρ/φ χορηγείται στον εξεταζόμενο συνήθως ενδοφλέβια (*i.v.*) και αναλόγως των φαρμακολογικών του ιδιοτήτων, συγκεντρώνεται εκλεκτικά σε κάποιο ιστό ή όργανο-στόχο και 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 του εξεταζόμενου. Έτσι, οι χρησιμοποιούμενες τεχνικές στην Ακτινοδιαγνωστική ονομάζονται τεχνικές διέλευσης (*transmission techniques*), σε αντιδιαστολή με τις τεχνικές εκπομπής (*emission techniques*) της Πυρηνικής Ιατρικής.

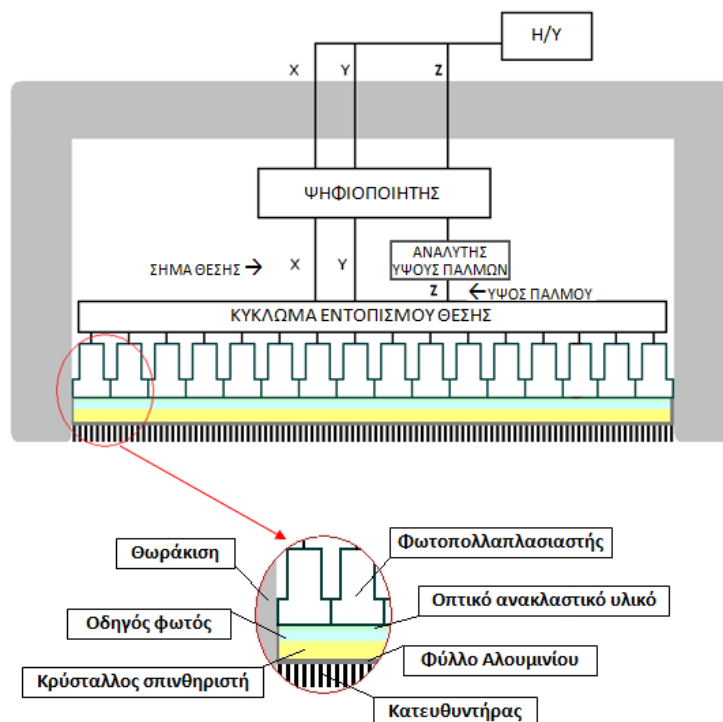
Στην Πυρηνική Ιατρική χρησιμοποιούνται επίσης *θεραπευτικά ραδιοφάρμακα* ήδη από το 1946 όπου πραγματοποιήθηκε η πρώτη επίσημη θεραπευτική εφαρμογή με ραδιοϊσότοπο Ιώδιο-131 σε Νοσοκομείο των ΗΠΑ για την αντιμετώπιση ασθενούς με καρκίνο θυρεοειδή (θεραπεία που εφαρμόζεται μέχρι σήμερα) ως και νεότερες θεραπείες με επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα ή άλλες ουσίες.

Η Πυρηνική Ιατρική έχει και *in vitro* εφαρμογή στην μέτρηση αιματολογικών δεικτών (κυρίως ορμονών, καρκινικών δεικτών και επιπέδων φαρμάκων), χρησιμοποιώντας ραδιενεργούς ιχνηθέτες, με ραδιοανοσολογική μέθοδο (*RadioImmunoMetric Assay / ImmunoRadioMetric Assay – [RIA/IRMA]*). Χρησιμοποιεί επίσης ραδιενεργά ισotόπα (όπως Cr-51) για *in vivo* εφαρμογές όπως μέτρηση GFR ή επιβίωσης ερυθρών αιμοσφαιρίων.

## 3.2. Σπινθηρογράφημα

### 3.2.1. γ-κάμερα <sup>[38-42]</sup>

Το 1958 ο Hal Anger από το Πανεπιστήμιο του Berkley, παρουσίασε ένα στατικό σύστημα σχηματισμού ραδιοϊσοτοπικών εικόνων με έναν ανιχνευτή μεγάλης επιφάνειας, χωρίς να απαιτείται η κίνηση σάρωσης του ως τότε υπάρχοντος γραμμικού σπινθηρογράφου, με αποτέλεσμα τη μείωση της χρονικής διάρκειας των εξετάσεων, της δυνατότητας λήψης πολλών εικόνων σε σύντομο χρόνο και της πραγματοποίησης 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, ενώ η μετέπειτα εξέλιξη της τεχνολογίας των υπολογιστών έπαιξε καθοριστικό ρόλο στη βελτιστοποίηση των σύγχρονων απεικονιστικών συστημάτων. Η βασική δομή της γ-κάμερας αποτελείται από την ανιχνευτική κεφαλή, στηρικτικά μέρη (βραχίονες, δακτύλιος περιστροφής, σύστημα στήριξης στο έδαφος), μηχανικά μέρη (υπεύθυνα για τις κινήσεις που εκτελεί η κεφαλή), την ειδική εξεταστική κλίνη και τον ηλεκτρονικό υπολογιστή. Την κεφαλή της γ-κάμερας αποτελεί ο κατευθυντήρας, ο κρύσταλλος (σπινθηριστής), οι φωτοπολλαπλασιαστές και τα ηλεκτρονικά κυκλώματα (Εικόνα 3.3).



Εικόνα 3.3 Τα βασικά μέρη της γ-κάμερας και η αρχή σχηματισμού της προβολικής εικόνας (προσαρμογή από [43]).

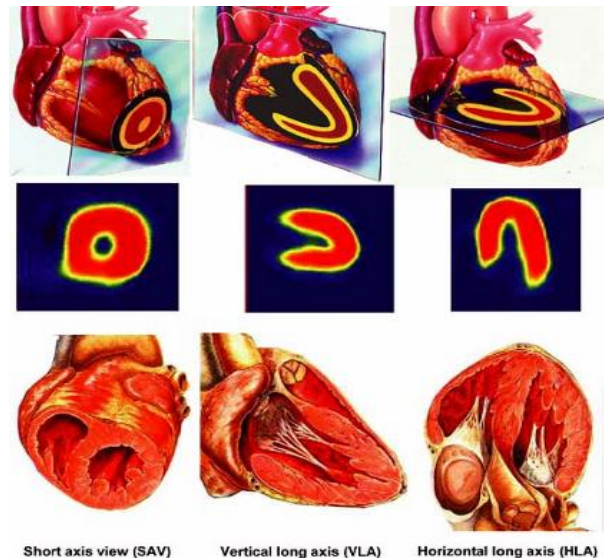
Βάση της λειτουργίας της γ-κάμερας είναι ο *σπινθηριστής*, που στα περισσότερα συστήματα είναι κρύσταλλος ιωδιούχου νατρίου με προσμίξεις θαλλίου (NaI(Tl)), ο οποίος μετατρέπει τα φωτόνια γ σε φωτόνια ορατού φωτός. Εμπρός από τον κρύσταλλο βρίσκεται τοποθετημένος ο *κατευθυντήρας* (collimator), ο οποίος 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 κατάλληλος 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). Το αποτέλεσμα από την χρήση του κατευθυντήρα είναι η βελτίωση της ποιότητας της εικόνας, αφού έχει απομακρυνθεί ο θόρυβος που δημιουργείται από τα λοξά προσπίπτοντα φωτόνια.

Αμέσως μετά τον κρύσταλλο η δέσμη φωτονίων συναντά τον *οπτικό οδηγό φωτός*, ένα στρώμα κατάλληλου υλικού που βοηθάει στην μεγιστοποίηση του αριθμού των συλλεγόμενων φωτονίων. Σε ορισμένα σύγχρονα μοντέλα γ-κάμερας δεν υπάρχει οδηγός φωτός, η λειτουργία του οποίου αντικαθίσταται από διορθωτικές τεχνικές μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή. Η οπίσθια επιφάνεια του κρυστάλλου, πίσω από τον οδηγό φωτός, καλύπτεται από τους *φωτοπολλαπλασιαστές*. 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, και μέσω του ηλεκτρονικού υπολογιστή δημιουργείται η σπινθηρογραφική εικόνα (πρόσκτηση δεδομένων - data acquisition). Τα δεδομένα αυτά αποθηκεύονται στη μνήμη του υπολογιστή και υποβάλλονται σε κατάλληλη επεξεργασία με ειδικό λογισμικό, αναλόγως των απαιτήσεων κάθε εξέτασης.

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 [step & shoot] ή συνεχόμενα [continues]) 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 παράγει διαδοχικές εγκάρσιες (transaxial) τομές, μέσω των οποίων ανασυντίθενται στη συνέχεια τομές στο μετωπιαίο (coronal) και το οβελιαίο (sagittal) επίπεδο. Αρκετές εξετάσεις της κλασικής πυρηνικής ιατρικής, όπως οι μελέτες αιματώσεως εγκεφάλου και μυοκαρδίου, εκτελούνται αποκλειστικά με την τεχνική SPECT. Στις μελέτες πυρηνικής καρδιολογίας, έχει υιοθετηθεί κοινή ονοματολογία για τις τομογραφικές λήψεις: τομές κατά τον βραχύ άξονα (short axis - SA), τον οριζόντιο άξονα (horizontal long axis – HLA) και τον κάθετο άξονα (vertical long axis – VLA) (Εικόνα 3.4).

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, ενώ άλλες διατάξεις ευρέως διαδεδομένες κατά το παρελθόν (μονοκέφαλες μη-τομογραφικές) πλέον δεν χρησιμοποιούνται στα σύγχρονα εργαστήρια πυρηνικής ιατρικής.



**Εικόνα 3.4** Σχηματική απεικόνιση των σπινθηρογραφικών τομών της καρδιάς κατά τον βραχύ άξονα (SA) τον κάθετο μακρύ άξονα (VLA) και τον οριζόντιο μακρύ άξονα (HLA) [44]

Η γεωμετρική διάταξη των δύο κεφαλών μπορεί να είναι αντιπαράλληλη, υπό ορθή γωνία ή μεταβαλλόμενης γωνίας. Τα τελευταία χρόνια έχουν εισαχθεί νέες τεχνολογίας γ-κάμερες αρχικά για την απεικόνιση του μυοκαρδίου, με τη χρήση νέων solid-state ανιχνευτών, οι οποίοι μετατρέπουν την ενέργεια από τα φωτόνια κατευθείαν σε ηλεκτρικό σήμα, αντικαθιστώντας έτσι κρύσταλλο και φωτοπολλαπλασιαστές. Οι ανιχνευτές καδμίου-ψευδαργύρου-τελλουρίου (cadmium-zinc-telluride CZT), είναι οι solid-state ανιχνευτές που χρησιμοποιούνται πιο συχνά και παρέχουν καλύτερη ενεργειακή διακριτική ικανότητα και δυνατότητα μεγαλύτερου ρυθμού συλλογής κρούσεων (count rate). Έτσι αυτές οι SPECT κάμερες επιτρέπουν καλύτερη ποιότητα εικόνας ή εναλλακτικά μικρότερο χρόνο απεικόνισης με διατήρηση της υψηλής ποιότητας της εικόνας (**Εικόνα 3.5**).

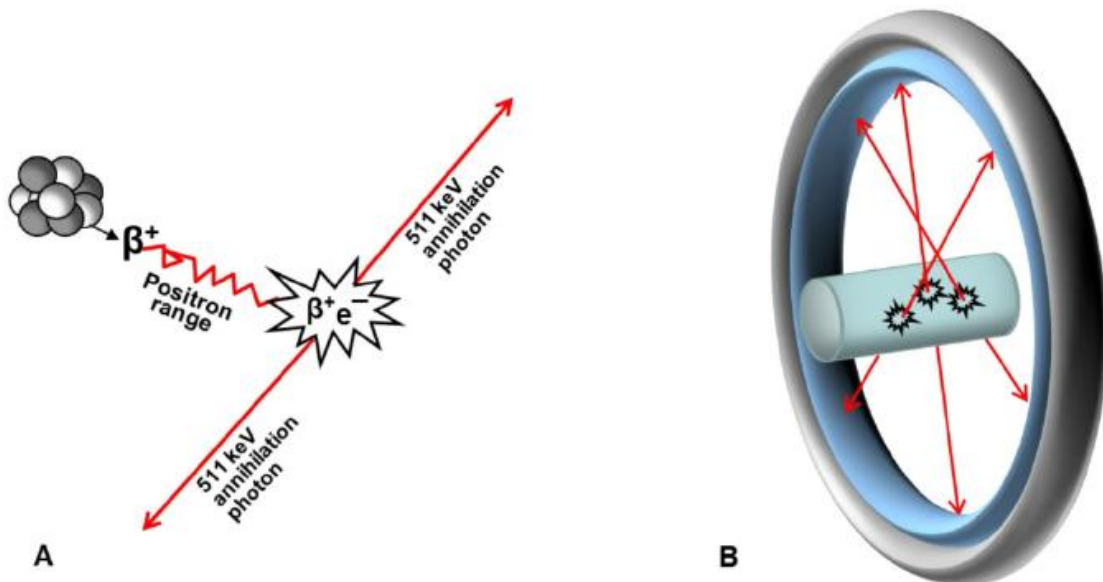


**Εικόνα 3.5** (α) Σύγχρονη τομογραφική γ-κάμερα (β&γ) SPECT κάμερες CZT αποκλειστικά για απεικόνιση καρδιάς [45].



### 3.2.2. Τομογραφική κάμερα εκπομπής ποζιτρονίων - Κάμερα PET

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων PET (Positron Emmission Tomography) είναι απεικονιστική σπινθηρογραφική μέθοδος που χρησιμοποιεί ραδιοϊσότοπα που εκπέμπουν ποζιτρόνια. Η εμβέλεια του ποζιτρονίου είναι μικρή (της τάξης του χιλιοστού σε ιστό) και όταν χάσει όλη την κινητική του ενέργεια και βρεθεί σε κατάσταση ηρεμίας αντιδρά με ένα ατομικό ηλεκτρόνιο του περιβάλλοντος χώρου – ιστού. Κατά την αντίδραση τα δύο σωματίδια εξαυλώνονται και στην θέση τους γεννιούνται δύο φωτόνια γ-ακτινοβολίας, με ενέργεια 511 keV έκαστο, κινούμενα σε αντιδιαμετρική κατεύθυνση. Η ανίχνευση και καταγραφή των δύο αυτών φωτονίων ταυτόχρονα γίνεται από ανιχνευτές που βρίσκονται αντιδιαμετρικά. Πολλαπλοί ανιχνευτές τοποθετούνται διαδοχικά σε κυκλική διάταξη, έτσι ώστε να σχηματίζεται ένας δακτύλιος και κατ' αυτόν το τρόπο, μετά από ανίχνευση πολλαπλών ζευγών γ-φωτονίων, τόσο από ένα σημείο του χώρου όσο και από τα γειτονικά του, ανακατασκευάζεται υπολογιστικά η εγκάρσια τομή του οργάνου που απεικονίζεται, στο επίπεδο του δακτυλίου των ανιχνευτών. Οι σύγχρονες PET κάμερες φέρουν πολλαπλούς διαδοχικούς δακτυλίους ανιχνευτών, χωρισμένους με φύλλα θωράκισης μεταξύ τους (διαφράγματα), έτσι ώστε να παράγονται ταυτόχρονα πολλαπλές εγκάρσιες τομές (**Εικόνα 3.6**) [46].

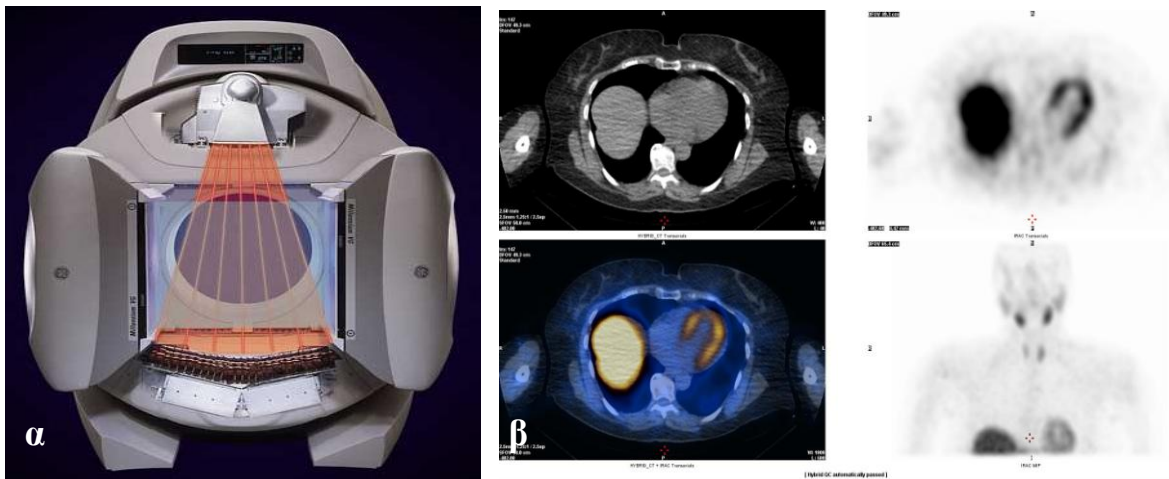


**Εικόνα 3.6** Σχηματική απεικόνιση της αρχής λειτουργίας της κάμερας PET. (A) Το ποζιτρόνιο μετά από μια διαδρομή στον ιστό (positron range) χάνει την ενέργειά του και εξαυλώνεται με ένα ηλεκτρόνιο, με αποτέλεσμα τη δημιουργία δυο φωτονίων με ενέργεια 511 keV (annihilation photons) που κινούνται αντιδιαμετρικά. (B) Τα εκπεμπόμενα φωτόνια καταγράφονται από ραδιοανιχνευτές, που αποτελούνται από κρυστάλλους σπινθηρισμού και φωτοπολλαπλασιαστές και είναι διατεταγμένοι κυκλικά. Μόνο τα φωτόνια που καταγράφονται αντιδιαμετρικά ταυτόχρονα χρησιμοποιούνται για την δημιουργία της εικόνας [47].

Το πλεονέκτημα του PET έναντι των συμβατικών μεθόδων απεικόνισης έγκειται στο γεγονός ότι λόγω της υψηλότερης χωρικής διακριτικής ικανότητάς του αποκαλύπτει όγκους με μικρό μέγεθος (π.χ. διηθημένοι λεμφαδένες με διάμετρο μικρότερη του ενός εκατοστού), ότι επιτυγχάνεται με την ίδια εξέταση ολόσωμη απεικόνιση του ασθενούς και ότι παρέχει τη δυνατότητα διαφορικής διάγνωσης του καλοήθους από τον κακοήθη ιστό.

### 3.2.3. Υβριδικά συστήματα SPECT/CT και PET/CT

Οι εξετάσεις της Πυρηνικής Ιατρικής είναι κατ' εξοχήν λειτουργικές μελέτες. Τα ανατομικά στοιχεία στην απεικόνιση είναι αδρά ή ενίοτε λείπουν, ιδιαίτερα όταν ιχνηθετείται μια παθολογική διεργασία, χωρίς ταυτόχρονα να απεικονίζονται οι φυσιολογικές ανατομικές δομές. Πολλές φορές λοιπόν, λόγω έλλειψης οδηγών ανατομικών σημείων, είναι δύσκολο ένα παθολογικό σπινθηρογραφικό εύρημα να προσδιοριστεί στο χώρο. Η ενσωμάτωση της αξονικής τομογραφίας (CT) στα απεικονιστικά συστήματα γ-κάμερα και PET-κάμερα, εξυπηρετεί πρώτιστα εντοπιστικούς σκοπούς: οι εικόνες PET και CT λαμβάνονται διαδοχικά, σε μία μόνο συνεδρία, δίχως την μετακίνηση του ασθενούς. Οι τομογραφικές εικόνες από SPECT ή PET μελέτες προβάλλονται πάνω στις εικόνες της αξονικής τομογραφίας, ώστε η ανατομική και η λειτουργική πληροφορία να συνυπάρχουν, συμπληρώνοντας η μία την άλλη (**Εικόνα 3.7**).



**Εικόνα 3.7** (α) Υβριδικό απεικονιστικό σύστημα SPECT/CT αποτελούμενο από δυο κεφαλές μεγάλου οπτικού πεδίου (FOV), ανιχνευτές γ-ακτινοβολίας και σύστημα αξονικής τομογραφίας (CT) [48]. (β) Εικόνα SPECT/CT με απεικόνιση της μορφολογίας (CT), της λειτουργικότητας (SPECT) και την υβριδική εικόνα από την επιπροβολή των εικόνων SPECT και CT (Εργαστήριο Π.Ι. ΠΓΝΙ)



Έτσι λοιπόν, με το υβριδικό SPECT/CT, γίνεται ακριβής ανατομική εντόπιση των βλαβών που αναδεικνύονται με την SPECT, με αποτέλεσμα την αύξηση της ειδικότητας (διάκριση παθολογικού – φυσιολογικού), την αύξηση της ευαισθησίας της μεθόδου στην αναγνώριση της βλάβης, που τελικά οδηγούν συχνά σε αλλαγή των θεραπευτικών αποφάσεων, προς όφελος του ασθενή. Επίσης η ενσωμάτωση της CT προσφέρει ένα χάρτη διέλευσης (transmission map) της χ-ακτινοβολίας μέσω των ιστών, ο οποίος στη συνέχεια εφαρμόζεται στα δεδομένα της σπινθηρογραφικής μελέτης (που είναι στην ουσία ένας χάρτης εκπομπής - emission map) προκειμένου να γίνει διόρθωση της απορρόφησης της γ-ακτινοβολίας από τους ιστούς. Η SPECT/CT χρησιμοποιείται επίσης για τον ακριβέστερο υπολογισμό της έκτασης και εντόπισης του όγκου πριν το χειρουργείο, ενώ μια πιο εξεζητημένη ένδειξη της SPECT/CT αποτελεί ο ακριβέστερος δοσιμετρικός υπολογισμός κατά τις θεραπευτικές χορηγήσεις ραδιοϊσοτόπων [49].

Η κλινική εφαρμογή του υβριδικού PET/CT έχει εδραιωθεί από 20ετίας και οι δημοσιεύσεις που αφορούν σε αυτή την εφαρμογή είναι χιλιάδες, αντικατοπτρίζοντας το γεγονός της κλινικής χρησιμότητας του συνδυασμού των δύο απεικονιστικών μεθόδων σε ένα, ενιαίο μηχανικό σύνολο. Η επιλογή της τεχνολογίας της ποιότητας της CT είναι ένας συμβιβασμός της απαίτησης για υψηλή διακριτική ικανότητα και της μειωμένης δόσης στον εξεταζόμενο. Οι κλινικές ενδείξεις του PET/CT αφορούν κατά το μεγαλύτερο μέρος τους (~80%) σε ογκολογικά περιστατικά, ενώ άλλες ενδείξεις αφορούν κυρίως στην καρδιολογία (μελέτη μεταβολισμού του μυοκαρδίου και στεφανιαίας αιματικής ροής), τη νευρολογία και τις λοιμώξεις [50].

## 4. ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

### 4.1. Σπινθηρογραφική SPECT απεικόνιση αιμάτωσης μυοκαρδίου

#### 4.1.1. Γενικά

Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου (ΣΑΜ) πραγματοποιείται με τη ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση της κατανομής του χορηγούμενου ραδιενεργού ιχνηθέτη στο μυοκάρδιο σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Ο βαθμός της συγκέντρωσης του ρ/φ στα τμήματα του μυοκαρδίου αποτυπώνει σε ανάλογο βαθμό τις τοπικές συνθήκες αιματικής ροής που επικρατούν κατά το χρόνο χορήγησης του ρ/φ. Μπορούν κατ' αυτόν τον τρόπο να ανιχνευθούν περιοχές συγκριτικά ελαττωμένης έως ελλειμματικής άρδευσης, οι οποίες αντιστοιχούν σε περιοχές μυοκαρδιακής ισχαιμίας ή ουλής. Η σπινθηρογραφική απεικόνιση πραγματοποιείται σε ηρεμία ή/και σε κόπωση (φυσική ή υπό φαρμακευτική φόρτιση). Ελλείμματα άρδευσης που ανιχνεύονται στην κόπωση και βελτιώνονται ή αναστρέφονται στην ηρεμία αποδίδονται σε ισχαιμία ενώ σταθερά ελλείμματα συνήθως αντιστοιχούν σε μυοκαρδιακό έμφρακτο, αλλά είναι δυνατό να αφορούν και σε τεχνικά σφάλματα (artifacts) εξασθένησης της ακτινοβολίας ή περιοχές σοβαρής ισχαιμίας. Περιοχές που περιέχουν μικτό ιστό (ισχαιμικό και ουλώδη) μπορεί να απεικονίζονται σαν μερικώς αναστρέψιμα ελλείμματα.

#### 4.1.2. Ενδείξεις

Τα τελευταία χρόνια πολλές απεικονιστικές τεχνικές (συμπεριλαμβανομένων και των ραδιοϊσοτοπικών τεχνικών) είναι διαθέσιμες στους κλινικούς καρδιολόγους, οδηγώντας σε μεγάλη αύξηση της χρήσης τους, αυξάνοντας παράλληλα και τον αριθμό των επαγγελματιών υγείας που δεν είναι σε θέση να διαχειριστούν τις παρεχόμενες πληροφορίες ή που αμφισβητούν τη χρησιμότητά τους [51]. Για το λόγο αυτό έχουν θεσπιστεί κριτήρια καταλληλότητας χρήσης (appropriate use criteria – AUC) από εταιρείες Καρδιολογίας, Ακτινολογίας και Πυρηνικής Ιατρικής για τις περισσότερες τεχνικές απεικόνισης στην Καρδιολογία. Με βάση τα κριτήρια αυτά οι κύριες ενδείξεις διενέργειας ΣΑΜ συνοψίζονται παρακάτω [52]:

- Ασθενείς συμπτωματικοί, για τη διάγνωση πιθανής ΣΝ: Η μέθοδος είναι χρήσιμη στους ασθενείς με προ του τεστ υψηλή πιθανότητα (pre-test probability) για ΣΝ ή με χαμηλή ή ενδιάμεση πιθανότητα και αδυναμία διενέργειας τεστ κόπωσης ή μη διαγνωστικό ΗΚΓ.

- Διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με πιθανή ΣΝ: Η μέθοδος είναι χρήσιμη στους ασυμπτωματικούς ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ή τους ασθενείς με κοιλιακή ταχυκαρδία, νεοδιαγνωσθείσα ΚΑ, συγκοπή. Επίσης σε ασθενείς με γνωστή σταθερή ΣΝ και αμφίβολο/μη διαγνωστικό τεστ κόπωσης ή με επιδείνωση στεφανιογραφικών ή απεικονιστικών ευρημάτων, καθώς επίσης και σε στένωση στεφανιαίων αβέβαιης σημαντικότητας.
- Εκτίμηση κινδύνου πριν από μείζονα (μη καρδιοχειρουργική) χειρουργική επέμβαση: Η μέθοδος είναι χρήσιμη στους ασθενείς χωρίς ενεργό καρδιακή νόσο πριν από αγγειακό ή μέσου κινδύνου χειρουργείο όταν υπάρχει τουλάχιστον ένας παράγοντας κινδύνου και δεν υπάρχει δυνατότητα για τεστ κόπωσης.
- Διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς εντός τριμήνου από ΟΣΣ: Η μέθοδος είναι χρήσιμη στους αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, χωρίς στηθάγχη ή ενδείξεις ΚΑ για την εκτίμηση υπολειπόμενης ισχαιμίας.
- Διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς μετά από επαναγγείωση (PCI ή CABG): Η μέθοδος είναι χρήσιμη στους συμπτωματικούς ασθενείς ή τους ασυμπτωματικούς με ατελή επαναιμάτωση ή μετά την παρέλευση >5 ή >2 ετών από CABG ή PCI, αντίστοιχα.

#### 4.1.3. Ραδιοφάρμακα <sup>[53-56]</sup>

Τα πιο κοινά ραδιοφάρμακα για μελέτες αιμάτωσης του μυοκαρδίου με τεχνολογία SPECT είναι το θάλλιο 201-Tl και τα σύμπλοκα του τεχνητίου (99mTc), 99mTc-Sestamibi και 99mTc-Tetrofosmin.

##### **Θάλλιο (201Tl-Cloride)**

Το θάλλιο, μονοσθενές κατιόν, συμπεριφέρεται όπως τα ιόντα καλίου, χρησιμοποιώντας την αντλία καλίου-νατρίου στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης ως κύριο μηχανισμό εισόδου στο μυοκαρδιακό κύτταρο, με παράλληλη κατανάλωση ενέργειας. Λόγω της εύκολης διαπίδυσης μέσω του τριχοειδικού ενδοθηλίου και του μεσοκυττάριου χώρου και της ενεργητικής πρόσληψής του από το κύτταρο, η δυνατότητα άντλησης ιόντων θαλλίου από το αίμα (extraction efficiency) είναι υψηλή. Ικανού βαθμού κυτταρική πρόσληψη διατηρείται και επί κυτταρικής δυσλειτουργίας, ακόμα και σε καταστάσεις πολύ κοντά στον κυτταρικό θάνατο. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, το Tl-201 κατανέμεται στο μυοκάρδιο ανάλογα με την περιοχική αιματική ροή. Οι σπινθηρογραφικές εικόνες του μυοκαρδίου αμέσως μετά τη χορήγηση του θαλλίου μπορεί

να αναδείξουν περιοχές μειωμένης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου, που υποδηλώνουν ισχαιμία ή μυοκαρδιακή ουλή. Με την πάροδο του χρόνου, καθώς η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στο αίμα ελαττώνεται, το θάλλιο ακολουθώντας αντίστροφη πορεία εξέρχεται από το κύτταρο επιστρέφοντας στην αιματική κυκλοφορία. Ο ρυθμός απομάκρυνσής του από περιοχές ισχαιμίας είναι βραδύτερος από ότι στο φυσιολογικό μυοκάρδιο, δημιουργώντας έτσι σε καθυστερημένους χρόνους εικόνα κατανομής διαφορετική από την αρχική (ανακατανομή). Πολλές από τις αρχικά “ελλειμματικές” περιοχές αναστρέφονται λίγες ώρες μετά την χορήγηση, εάν περιέχουν βιώσιμο ιστό. Αντίθετα η ουλή απεικονίζεται πάντα ως σταθερό έλλειμμα, ακόμα και σε πολύ καθυστερημένους χρόνους.

### **Σύμπλοκα Τεχνητίου**

Από τις ποικίλες ενώσεις που έχουν κατά καιρούς συντεθεί και δοκιμαστεί, στη προσπάθεια απόκτησης ραδιοϊχνηθετών της περιοχικής μυοκαρδιακής αιμάτωσης επισημασμένων με Tc-99m, αυτά που έχουν βρει ευρεία εφαρμογή στην κλινική πράξη είναι τα <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi και <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin. Πρόκειται για λιπόφιλες θετικά φορτισμένες ενώσεις. Η είσοδός τους στο μυοκαρδιακό κύτταρο επιτελείται κύρια μέσω παθητικής διάχυσης, βασιζόμενη αφ’ ενός στη λιπόφιλη ιδιότητά τους, αφ’ ετέρου υποβοηθούμενη από το ηλεκτρικό πρηνές που δημιουργεί η αρνητική φόρτιση του εσωτερικού των κυτταρικών μεμβρανών. Η ικανότητα άντλησης από το αίμα (extraction efficiency) είναι χαμηλότερη αυτής του Tl-201. Η πρόσληψή τους από το κύτταρο προϋποθέτει ακέραιη κυτταρική μεμβράνη, επομένως δεν συγκεντρώνονται σε περιοχές μυοκαρδιακής ουλής. Το Sestamibi, σε σημαντικό ποσοστό παγιδεύεται στα μιτοχόνδρια, τα οποία έχουν στο εσωτερικό τους ισχυρό αρνητικό φορτίο. Το Tetrofosmin παγιδεύεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα, πιθανώς λόγω σύνδεσης με κάποια κυτταροπλασματική πρωτεΐνη. Και τα δύο παρουσιάζουν αργή απομάκρυνση από το κύτταρο. Η καθήλωσή τους στο μυοκάρδιο είναι επομένως σχετικά σταθερή, για αρκετό χρονικό διάστημα μετά την αρχική τους κατανομή. Το φαινόμενο της ανακατανομής μπορεί να παρατηρηθεί σε καθυστερημένους χρόνους μετά την αρχική πρόσληψη (στη περίπτωση του Sestamibi), είναι όμως - σε αντίθεση με το θάλλιο - μικρού μόνο βαθμού.

Η επισήμανση με Tc-99m συνεπάγεται σημαντικά μικρότερη ακτινική επιβάρυνση του ασθενούς σε σύγκριση με το θάλλιο. Η ενιέμενη δόση έχει συνεπώς περιθώρια αύξησης, γεγονός που σε συνδυασμό με τα καλύτερα απεικονιστικά χαρακτηριστικά του Tc-99m

έναντι του TI-201, έχει σαν αποτέλεσμα την βελτίωση της ποιότητας της σπινθηρογραφικής απεικόνισης.

#### **4.1.4. Πρωτόκολλα κόπωσης** <sup>[53,56-59]</sup>

##### ***Φυσική κόπωση***

Αποτελεί την πρώτη επιλογή, εφ' όσον αναμένεται επίτευξη ικανοποιητικού επιπέδου κόπωσης από τον ασθενή. Απόλυτες αντενδείξεις αποτελούν: μη ελεγχόμενη ασταθής στηθάγχη ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μη ρυθμιζόμενη αρτηριακή υπέρταση (>200/120 mmHg), οξεία περικαρδίτιδα ή μυοκαρδίτιδα, σοβαρή στένωση μιτροειδούς ή αορτικής βαλβίδας, σοβαρή πνευμονική υπέρταση, σοβαρή υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια. Σχετικές αντενδείξεις αποτελούν καταστάσεις που επηρεάζουν τη δυνατότητα σωματικής άσκησης, όπως νευρολογικές ή ορθοπεδικές παθήσεις, περιφερική αγγειοπάθεια, σοβαρή πνευμονοπάθεια κ.ά. Η κόπωση σε κυλιόμενο τάπητα, κατά το πρωτόκολλο Bruce ή το τροποποιημένο Bruce είναι το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο. Ο τερματισμός της άσκησης υπαγορεύεται κατ' αρχήν από τα συμπτώματα του ασθενούς (symptom limited), όπως επιδεινούμενη στηθάγχη, σοβαρή δύσπνοια, ζάλη ή εξάντληση. Ικανοποιητική θεωρείται η δοκιμασία εάν έχει επιτευχθεί καρδιακή συχνότητα τουλάχιστον 85% της μέγιστης προβλεπόμενης για την ηλικία του ασθενούς. Λόγοι πρώιμης διακοπής της κόπωσης αποτελούν επίσης: ΗΚΓ αλλοιώσεις (όπως κατάσπαση του ST>2 mm, ανάσπαση του ST>1 mm σε απαγωγές χωρίς Q, εμφάνιση υπερκοιλιακής ή κοιλιακής ταχυκαρδίας), όπως και υπερβολική αύξηση της ΑΠ  $\geq 250$  mmHg συστολική ή >130 mmHg διαστολική ή πτώση της ΑΠ  $\geq 20$  mmHg κάτω από την πίεση έναρξης της δοκιμασίας. Το ραδιοφάρμακο ενίεται στο μέγιστο της κόπωσης, ενώ ο ασθενής ενθαρρύνεται να συνεχίσει την κόπωση άλλα 1-2 λεπτά μετά την χορήγηση.

##### ***Φαρμακευτική δοκιμασία διπυριδαμόλης***

Η διπυριδαμόλη προκαλεί αγγειοδιαστολή εμμέσως, αυξάνοντας τα επίπεδα της ενδογενούς αδενοσίνης στο αίμα και τους ιστούς, αναστέλλοντας την απαμίνωση και την κυτταρική επαναπρόσληψη της αδενοσίνης. Ενδείκνυται όταν ο ασθενής δεν μπορεί να κοπωθεί φυσικά (πχ λόγω μυοσκελετικών προβλημάτων) ή όταν λόγω φαρμακευτικής αγωγής (β-αποκλειστές, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου) δεν αναμένεται ικανοποιητική ανταπόκριση της καρδιακής συχνότητας στην κόπωση και επί αριστερού σκελικού αποκλεισμού (LBBB). Η δόση της διπυριδαμόλης είναι 0.56 mg/Kg και η ενδοφλέβια έγχυση

διαρκεί 3-4 λεπτά. Η μέγιστη αγγειοδιαστολή επιτυγχάνεται ~7 λεπτά μετά την έναρξη της χορήγησης, οπότε και τότε χορηγείται το ραδιοφάρμακο (3-4 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της εγχύσεως της διπυριδαμόλης). Είναι δυνατόν να γίνει συνδυασμός διπυριδαμόλης και φυσικής κόπωσης 1-2 σταδίων και εφαρμόζεται σαν ρουτίνα σε πολλά εργαστήρια. Η κόπωση αρχίζει αμέσως μετά το τέλος της έγχυσης της διπυριδαμόλης και διαρκεί συνήθως 3-5 λεπτά. Εναλλακτικά, η χορήγηση του φαρμάκου μπορεί να αρχίζει ταυτόχρονα με την άσκηση, όταν από την κατάσταση του ασθενούς αναμένεται σχετικά υψηλό επίπεδο άσκησης. Το ραδιοφάρμακο ενίεται λίγο πριν το τέλος της άσκησης. Ο συνδυασμός επιτυγχάνει ελάττωση πολλών από τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τη σημαντική βελτίωση της ποιότητας της σπινθηρογραφικής απεικόνισης. Το μικτό πρωτόκολλο δεν συνιστάται επί LBBB.

Η δράση της διπυριδαμόλης διαρκεί 10-30 λεπτά, αν και ο χρόνος ημιζωής της είναι 30-45 λεπτά. Η υπεραιμία που προκαλεί μπορεί να διαρκέσει και περισσότερο από 50 λεπτά. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και εκκρίνεται στη χολή. Ήπιες συχνές παρενέργειες της διπυριδαμόλης που εμφανίζει σχεδόν 1 στους 2 ασθενείς, περιλαμβάνουν προκάρδια δυσφορία, πονοκέφαλο, ζάλη, ναυτία, έκτακτες κοιλιακές συστολές, υπόταση και flushing και μπορεί να διαρκέσουν 15-25 λεπτά. Ενδοφλέβια χορήγηση του μη ειδικού ανταγωνιστή της ενδογενούς αδενοσίνης, αμινοφυλλίνης (125-250 mg) μπορεί να χρειασθεί για την αναστροφή των ανεπιθύμητων ενεργειών της διπυριδαμόλης. Σε περίπτωση χορήγησης αμινοφυλλίνης πριν από τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου η όλη μελέτη διακόπτεται. Ενώ εάν χορηγηθεί 1-2 λεπτά μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου η μελέτη συνεχίζεται εάν το επιτρέπει η όλη κατάσταση του ασθενούς.

Η δοκιμασία θεωρείται επίσης ασφαλής σε πολύ πρόσφατο (<3 ημερών) έμφραγμα και μετά πρόσφατη (< 2 εβδομάδων) αγγειοπλαστική. Απόλυτες αντενδείξεις αποτελούν το μη καλώς ελεγχόμενο φαρμακευτικά βρογχικό άσθμα, μεγαλύτερος του πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός και το σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου, ΑΠ<90 mmHg και η προηγούμενη λήψη διπυριδαμόλης ή ξανθινών (αμινοφυλλίνη, θεοφυλλίνη, καφεΐνη) το τελευταίο 24ωρο. Σχετική αντένδειξη είναι η φλεβοκομβική βραδυκαρδία (<40 σφύξεις το λεπτό).

#### **Φαρμακευτική δοκιμασία αδενοσίνης**

Η αδενοσίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αγγείων, με δράση καθ' υπεροχή στα φυσιολογικά στεφανιαία. Σε περίπτωση αιμοδυναμικά σημαντικής

στεφανιαίας νόσου, δημιουργεί συνθήκες διαφορικής άρδευσης των τμημάτων του μυοκαρδίου, ενδεχομένως δε και πραγματικής ισχαιμίας (μέσω μηχανισμού υποκλοπής) σε συγκεκριμένους ασθενείς.

Έχει τις ίδιες ενδείξεις και αντενδείξεις με την διπυριδαμόλη. Η δόση της αδενοσίνης είναι 140 µg/Kg/min και η έγχυση, μέσω ειδικής αντλίας, διαρκεί 6 λεπτά (ή 4,5 λεπτά σύμφωνα με εναλλακτικό πρωτόκολλο). Η χορήγηση του ραδιοφαρμάκου (μέσω ενδοφλέβιας διπλής Υ παροχής) λαμβάνει χώρα το 3ο λεπτό της έγχυσης (ή στο 1,5 λεπτό του βραχύτερου εναλλακτικού σχήματος). Η δράση της αδενοσίνης είναι εξαιρετικά βραχεία (2-10 δευτερόλεπτα), οπότε σπάνια χρειάζεται ως αντίδοτο η χορήγηση αμινοφυλλίνης, καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες –που εμφανίζονται σε περίπου 80% των ασθενών– αναστρέφονται μετά τη διακοπή της αδενοσίνης. Ο συνδυασμός έγχυσης αδενοσίνης και φυσικής κόπωσης 1-2 σταδίων είναι ασφαλής και εφικτή δοκιμασία. Έχει ως αποτέλεσμα την σημαντική ελάττωση πολλών από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της αδενοσίνης (flushing, ζάλη, ναυτία, πονοκέφαλος) και τη βελτίωση της ποιότητας της σπινθηρογραφικής εικόνας (λόγω μείωσης της ηπατικής πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου). Επί LBBB η αύξηση της καρδιακής συχνότητας δεν είναι επιθυμητή, γι αυτό και ο εν λόγω συνδυασμός δεν συνιστάται.

#### **Φαρμακευτική δοκιμασία με ρεγκαδενοσόνη**

Η ρεγκαδενοσόνη, ο πιο νέος αγγειοδιασταλτικός παράγοντας για φαρμακολογική δοκιμασία, ισοδύναμος με την αδενοσίνη ως προς τη διαγνωστική ακρίβεια και καλύτερα ανεκτός όσον αφορά στις παρενέργειες, χρησιμοποιείται ήδη σε πολλά εργαστήρια. Είναι εκλεκτικός αγωνιστής των α<sub>2</sub> υποδοχέων και έχει εκλεκτική τοπική αγγειοδιασταλτική δράση στα στεφανιαία αγγεία και ελάχιστες συστηματικές παρενέργειες. Χορηγείται σε εφάπαξ δόση για 10 δευτερόλεπτα και η βραχεία αγγειοδιασταλτική της δράση (2 λεπτά) ξεκινά μόλις 30 δευτερόλεπτα μετά τη χορήγηση.

#### **Φαρμακευτική δοκιμασία δοβουταμίνης**

Η δοβουταμίνη ασκεί θετική ινότροπη και χρονότροπη δράση στο μυοκάρδιο. Ενδείκνυται όταν ο ασθενής δεν μπορεί να εκτελέσει φυσική άσκηση και η φαρμακευτική δοκιμασία με αγγειοδιασταλτικές ουσίες αντενδείκνυται. Αντενδείξεις αποτελούν η μη ελεγχόμενη ασταθής στηθάγχη, το πρόσφατο (< 7 ημέρες) έμφραγμα του μυοκαρδίου, η μη ρυθμιζόμενη αρτηριακή υπέρταση, η σοβαρή αορτική στένωση, η υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, η ύπαρξη διαχωριστικού ή μεγάλου αορτικού

ανευρύσματος, η κολπική ταχυαρρυθμία με μη ελεγχόμενη κοιλιακή απόκριση, καθώς επίσης και το ιστορικό κοιλιακής ταχυκαρδίας. Σε ασθενείς που είναι σε αγωγή με β-αποκλειστές, η ανταπόκριση της καρδιακής συχνότητας στη δοβουταμίνη μπορεί να είναι ατελής και ως εκ τούτου η δοκιμασία ανεπαρκής. Η ενδοφλέβια έγχυση δοβουταμίνης γίνεται με αντλία έγχυσης αρχίζει με ρυθμό δόσης 5-10  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  και αυξάνεται ανά 3 λεπτά σε 20, 30 και 40  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ . Αν δεν επιτευχθεί καρδιακή συχνότητα  $>120$  bpm, μπορεί να χορηγηθεί 1 mg ατροπίνης. Το ραδιοφάρμακο χορηγείται όταν επιτευχθεί η μέγιστη καρδιακή συχνότητα και η έγχυση δοβουταμίνης συνεχίζεται επί 2 λεπτά μετά. Η δοκιμασία διακόπτεται πρώιμα, όταν συντρέξουν οι ίδιοι λόγοι που αναφέρθηκαν προηγουμένως για τις αγγειοδιασταλτικές ουσίες και τη φυσική κόπωση. Η εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτήσει τη χορήγηση β-αποκλειστών βραχείας δράσης.

#### 4.1.5. Πρωτόκολλα απεικόνισης <sup>[53,55,56]</sup>

Λόγω της διαφορετικής βιοκινητικής των ραδιοφαρμάκων που είναι διαθέσιμα για την σπινθηρογραφική απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου, οι χρόνοι εξέτασης και ο αριθμός των χορηγήσεων διαφέρουν ανάλογα.

Το Tl-201, λόγω συγκεκριμένης βιοκινητικής, επιτρέπει την απεικόνιση σε δύο διαφορετικούς χρόνους - αρχική κατανομή και καθυστερημένη (2-4 ώρες) ανακατανομή - με τη χορήγηση μιας δόσης. Περισσότερο καθυστερημένες λήψεις, π.χ. σε 24 ώρες μετά την χορήγηση, μπορεί να αναδείξουν καθυστερημένη ανακατανομή του ραδιοφαρμάκου σε ένα ποσοστό ελλειμμάτων που εμφανίζονται σταθερά στους προηγούμενους χρόνους. Η επιλογή της 24ωρης απεικόνισης θεωρείται προαιρετική. Για την ανάδειξη προκλητής με την κόπωση (ή με φαρμακολογικό stress) ισχαιμίας (ή διαφορικής άρδευσης) η χορήγηση γίνεται στο μέγιστο της κόπωσης (ή στον ανάλογο χρόνο της φαρμακευτικής δοκιμασίας). Η έλλειψη σημαντικής τουλάχιστον ανακατανομής στην περίπτωση των ενώσεων του  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi και  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin επιβάλλουν την χορήγηση δύο δόσεων, σε κόπωση και σε ηρεμία, προκειμένου να μελετηθεί η αιμάτωση του μυοκαρδίου στις δύο αυτές συνθήκες. Οι δύο χορηγήσεις μπορεί να γίνουν σε διαφορετικές ημέρες ή την ίδια ημέρα, με οποιαδήποτε σειρά, με ανάλογη αναπροσαρμογή των χορηγούμενων δόσεων. Τέλος, μπορεί να γίνει συνδυασμός δύο ραδιοφαρμάκων, του Tl-201 σε ηρεμία και του Sestamibi ή Tetrofosmin σε κόπωση.



Ο προτεινόμενος ελάχιστος χρόνος έναρξης της απεικόνισης για το Sestamibi είναι 15-20 min μετά τη χορήγηση σε περίπτωση φυσική κόπωσης, 45-60 min μετά τη χορήγηση σε ηρεμία και 60 min μετά φαρμακευτική δοκιμασία. Για το Tetrofosmin οι χρόνοι είναι 10-15 min, 30-55 min και 45 min αντίστοιχα. Ο χρόνος έναρξης της απεικόνισης μπορεί να παραταθεί πέραν των προαναφερθέντων ελαχίστων ορίων, όχι όμως πέραν της 1 ώρας μετά από φυσική κόπωση και πέραν των 2 ωρών μετά χορήγηση σε ηρεμία .

Οι λήψεις ηρεμίας μπορούν να παραληφθούν, αν η μελέτη κόπωσης είναι φυσιολογική. Αυτή η τακτική μπορεί να ακολουθείται κυρίως όταν χρησιμοποιούνται ενώσεις του Tc-99m. Σε ασθενείς με μικρή πιθανότητα στεφανιαίας νόσου, η χρήση πρωτοκόλλου σύμφωνα με το οποίο προηγείται το stress αποτελεί την πιο οικονομική επιλογή.

#### 4.2. Άλλες ραδιοϊσοτοπικές εξετάσεις καρδιάς

Η πυρηνική καρδιολογία, αντικείμενο της οποίας είναι η μελέτη του καρδιαγγειακού συστήματος με ραδιοϊχνηθέντες, έχει αναπτυχθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια, λόγω της βελτίωσης των απεικονιστικών συστημάτων και των λογισμικών και τη χρησιμοποίηση νέων ραδιοφαρμάκων. Η μελέτη αιμάτωσης του μυοκαρδίου, η συχνότερα πραγματοποιούμενη ραδιοϊσοτοπική εξέταση στην καρδιολογία, μπορεί να διενεργηθεί είτε με SPECT τεχνική -που έχει αναπτυχθεί σε προηγούμενα κεφάλαια-, είτε με PET με τη χρήση διάφορων ιχνηθετών όπως ρουβίδιο-82 ( $^{82}\text{Rb}$ ), επισημασμένη με άζωτο-13 αμμωνία ( $^{13}\text{N-NH}_3$ ) και το επισημασμένο με οξυγόνο-15 νερό ( $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ ). Η εκτίμηση βιωσιμότητας του μυοκαρδίου μπορεί να γίνει επίσης με SPECT ή PET τεχνική, με τη χρήση κυρίως του θαλλίου (Tl-201) ή της επισημασμένης με φθόριο-18 φλουορο-δεοξυγλυκόζης ( $^{18}\text{F-FDG}$ ), αντίστοιχα. Ομοίως η μελέτη νεύρωσης του μυοκαρδίου, είναι δυνατόν να γίνει και με τις δυο τεχνικές, με πιο γνωστή τη χρήση  $^{123}\text{I}$ -μετα-ιωδο-βενζυλ-γουανιδίνης ( $^{123}\text{I-MIBG}$ ) στην SPECT. Για την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας διενεργείται ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία (πρώτης δόδου ή εξισορροπημένης συλλογής). Αναπτυσσόμενες ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές χρησιμοποιούνται στην απεικόνιση της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας, στην εκτίμηση της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, ενώ όλο και περισσότερο μελετούνται στη διερεύνηση και άλλων κλινικών οντοτήτων, όπως βαλβιδοπάθειες, μυοκαρδιοπάθειες και αρρυθμίες [60].

## 5. *IN VITRO* ΠΥΡΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

### 5.1. Γενικά

Για τη μέτρηση πολλών πρωτεϊνικών μορίων, ορμονών, φαρμάκων ή τοξικών ουσιών, ακόμη και μεγαλομορίων στο αίμα ή σε άλλα βιολογικά υγρά, οι ανοσοαναλύσεις αποτελούν σήμερα μία από τις βασικές αναλυτικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται. Η εμφάνιση και η εξέλιξη της τεχνολογίας των υβριδωμάτων και των μονοκλωνικών αντισωμάτων συντέλεσε στην εξέλιξη των ανοσοχημικών τεχνικών και την ανάπτυξη μεθόδων με νέα βελτιωμένα χαρακτηριστικά και μεγαλύτερη ευαισθησία, όμως η βασική αρχή διενέργειας των ανοσοδοκιμασιών παραμένει σε μεγάλο βαθμό αμετάβλητη.

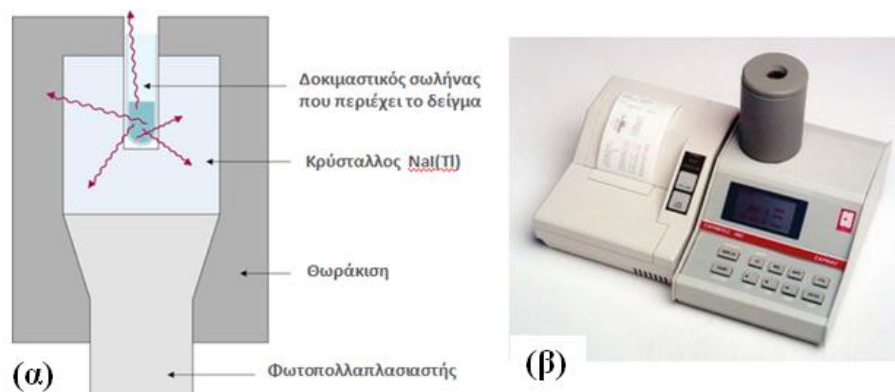
Η μεγάλη ακρίβεια, τα χαμηλά όρια ανίχνευσης και η ευκολία εκτέλεσής τους εξασφαλίζουν τη θέση τους στα βασικά εργαλεία των βιοαναλύσεων σε επίπεδο έρευνας αλλά και ελέγχου ρουτίνας σε κλινικά εργαστήρια, καθώς και σε άλλους φορείς που σχετίζονται με τον έλεγχο τροφίμων και την προστασία του περιβάλλοντος.

#### 5.1.1. Μετρητής γ-ακτινοβολίας (*γ-counter*) <sup>[61,62]</sup>

Στην *in vitro* πυρηνική ιατρική, ο ραδιοανοσολογικός προσδιορισμός διαφόρων δεικτών σε βιολογικά υγρά, βασίζεται στη μέτρηση της ακτινοβολίας γ που εκπέμπεται από ένα ραδιονουκλίδιο και πραγματοποιείται με τον μετρητή γ-ακτινοβολίας (*γ-counter*). Η λειτουργία του, ως μετρητής σπινθηρισμών, βασίζεται στο φαινόμενο του φθορισμού (*scintillation counter*), κατασκευασμένος να μετρά μικρή ποσότητα ακτινοβολίας. Οι *γ-counters* εκτός από τις ραδιοανοσολογικές μετρήσεις (RIA/IRMA), χρησιμοποιούνται επίσης και σε άλλες μετρήσεις Πυρηνικής Ιατρικής όπως μέτρηση της νεφρικής σπειραματικής ροής (GFR) , καθώς και σε ερευνητικά προγράμματα και ανάπτυξη νέων ραδιοφαρμάκων για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς.

Ο *γ-counter* είναι μετρητής τύπου φρέατος (*well type*) και έχει τη βασική δομή ενός συνήθους μετρητικού συστήματος Πυρηνικής Ιατρικής, με τη διαφορά στο σχήμα του κρυστάλλου NaI(Tl), ο οποίος είναι ένας μονοκρυστάλλος με μια κυλινδρική οπή στο κέντρο του (φρέαρ), στο εσωτερικό της οποίας τοποθετείται το υπό μέτρηση δείγμα. Η γ-ακτινοβολία που εκπέμπεται από το ραδιενεργό δείγμα απορροφάται από τον κρύσταλλο, και εκπέμπεται φως. Ένας φωτοπολλαπλασιαστής μετατρέπει το ορατό φως σε ηλεκτρικό σήμα. Το πάχος του κρυστάλλου είναι πολύ σημαντικό καθώς, αν το φωτόνιο έχει πολύ χαμηλή ενέργεια, θα απορροφηθεί από τον κρύσταλλο και δεν θα ανιχνευτεί, ενώ αν έχει

αρκετά υψηλή ενέργεια θα περάσει από τον κρύσταλλο χωρίς καμιά αλληλεπίδραση. Ολόκληρο το σύστημα του σπινθηριστή (scintillation crystal) και του φωτοπολλαπλασιαστή που ακολουθεί, είναι θωρακισμένο με μόλυβδο. (Εικόνα 3.8).

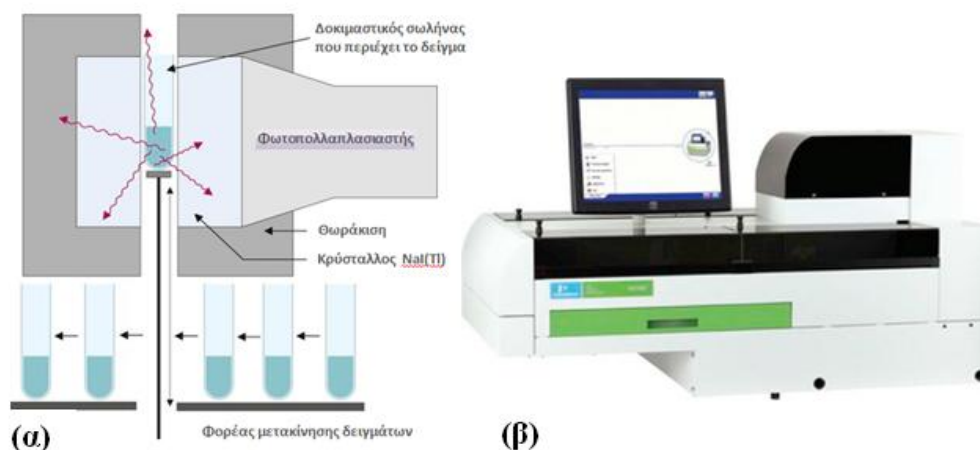


**Εικόνα 3.8** (α) Σχηματική απεικόνιση λειτουργίας γ-counter (β) γ-counter με έναν ανιχνευτή και χειροκίνητη τοποθέτηση δείγματος (προσαρμογή από [63]).

Στους σύγχρονους αυτοματοποιημένους μετρητές, υπάρχει η δυνατότητα αυτόματης επιλογής και μέτρησης ενός μεγάλου συνόλου δειγμάτων. Στους μετρητές αυτούς διατίθεται κατάλληλη μηχανική διάταξη υπό μορφή βραχίονα που συλλέγει τα προς μέτρηση δείγματα που είναι τοποθετημένα σε κλειστά φιαλίδια ή σωληνάρια πάνω σε ειδικό κινητό φορέα. Με την κίνησή του ο φορέας αυτός φέρει διαδοχικά ένα-ένα τα δείγματα κάτω από τον επιλογέα, ο οποίος το συλλέγει και το μεταφέρει στο φρέαρ του μετρητή, στο θωρακισμένο ανιχνευτή (detector), ο οποίος είναι ρυθμισμένος να μετρά σε καθορισμένο ενεργειακό παράθυρο χαρακτηριστικό για το χρησιμοποιούμενο ισότοπο. Μετά την παρέλευση του προκαθορισμένου χρόνου μέτρησης (συνήθως 60 δευτερόλεπτα), ο επιλογέας μεταφέρει και επανατοποθετεί το δείγμα στην αρχική του θέση στο φορέα, ο οποίος στη συνέχεια μετατοπίζεται ώστε να επιλεγεί και να μετρηθεί το επόμενο δείγμα. Στα σύγχρονα συστήματα, υπάρχει ενσωματωμένος ηλεκτρονικός υπολογιστής και εκτυπωτικό σύστημα, όπου λαμβάνονται τα αποτελέσματα χωρίς την ανάγκη υπολογισμών, όπως στους παλαιότερους μετρητές (Εικόνα 3.9).

### 5.1.2. Ανοσοχημικοί προσδιορισμοί <sup>[64,65]</sup>

Οι ανοσοχημικοί προσδιορισμοί είναι αναλυτικές μέθοδοι που στηρίζονται στη χρήση αντισωμάτων με υψηλή εξειδίκευση έναντι ενός συγκεκριμένου αντιγόνου (Ag) ή αντισώματος (Ab).



**Εικόνα 3.9** (α) Σχηματική απεικόνιση λειτουργίας  $\gamma$ -counter με έναν ανιχνευτή και αυτόματη μετακίνηση-μέτρηση δειγμάτων (β) Σύγχρονης τεχνολογίας  $\gamma$ -counter αυτόματης μέτρησης πολλαπλών δειγμάτων, με 2-10 ανιχνευτές και ενσωματωμένο ηλεκτρονικό υπολογιστή. Εκατοντάδες δειγμάτων μπορούν να φορτωθούν ώστε να μετρηθούν το ένα μετά το άλλο, αυτόματα, σε έναν κύκλο (προσαρμογή από [63]).

Στους ανοσοχημικούς προσδιορισμούς γίνεται μέτρηση του σήματος, που παράγεται μετά από την ανοσοχημική αντίδραση μιας πρωτεΐνης με ένα ειδικό αντίσωμα και την δημιουργία ενός ανοσοσυμπλόκου, από έναν ειδικό ανιχνευτή. Υπάρχει μεγάλη ποικιλία ανοσοχημικών προσδιορισμών που μπορούν να ταξινομηθούν, ανάλογα με τον αριθμό των αντισωμάτων που συμμετέχουν στις ανοσοχημικές αντιδράσεις, σε ανταγωνιστικές και μη ανταγωνιστικές, με το είδος του σήματος που μετριέται σε αυτές, όπως οι ραδιοανοσολογικές τεχνικές και οι μη ισοτοπικές (όπως οι τεχνικές χημειοφωταύγειας, ή οι ανοσοενζυμικές μέθοδοι) και ανάλογα με το αν γίνεται διαχωρισμός των ανοσοσυμπλόκων που σχηματίζονται κατά την δοκιμασία από τα ελεύθερα αντιδρώντα του διαλύματος, σε ομογενείς ή ετερογενείς.

Οι ανοσοχημικές τεχνικές μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: στις ανταγωνιστικές ανοσοχημικές τεχνικές (competitive immunoassays) και τις μη ανταγωνιστικές τεχνικές (noncompetitive immunoassays). Στους ανταγωνιστικούς ανοσοπροσδιορισμούς χρησιμοποιείται μόνο ένα συγκεκριμένο αντίσωμα για το μόριο που θα προσδιοριστεί, και χρησιμοποιείται ευρέως για την ανίχνευση μικρών μορίων όπως είναι διάφορα θεραπευτικά φάρμακα. Στους μη ανταγωνιστικούς ανοσοπροσδιορισμούς χρησιμοποιούνται δύο αντισώματα ειδικά για τον αναλύτη καθώς αναγνωρίζουν διαφορετικά μέρη του μορίου. Αυτοί οι προσδιορισμοί χρησιμοποιούνται για την ανάλυση μεγάλων μορίων όπως για πρωτεΐνες.

Οι ανοσοπροσδιορισμοί μπορούν να διακριθούν με βάση το είδος του ιχνηθέτη, που χρησιμοποιείται στις διάφορες τεχνικές. Υπάρχουν πολλά είδη ιχνηθετών που μπορούν να διακριθούν σε ένζυμα, μόρια χημειοφωταύγειας, ραδιοϊσότοπα. Όταν ως ιχνηθέτες χρησιμοποιούνται φθορίζουσες χρωστικές, οι δοκιμασίες χαρακτηρίζονται ως ανοσοπροσδιορισμοί φθορισμού (Fluorescence immunoassays, FIA), στους οποίους η παρατήρηση του εκπεμπόμενου φωτός γίνεται με μικροσκόπιο φθορισμού. Όταν χρησιμοποιούνται ως ιχνηθέτες ένζυμα, οι δοκιμασίες ονομάζονται ανοσοενζυμικοί προσδιορισμοί (Enzyme Immunoassays, EIA) ή προσδιορισμοί ανοσοπροσρόφησης δεσμευμένου ενζύμου (ELISA), που γίνονται με την προσθήκη ενός συγκεκριμένου υποστρώματος για να δώσει χρώμα που μπορεί παρατηρηθεί με γυμνό μάτι ή μπορεί να μετρηθεί από ένα απλό φασματοφωτόμετρο.

Στους ισοτοπικούς ανοσοπροσδιορισμούς η ανίχνευση του σήματος στηρίζεται στη μέτρηση της εκπεμπόμενης ραδιενέργειας, που οφείλεται στα συμμετέχοντα ραδιονουκλίδια. Όταν ο ιχνηθέτης είναι ραδιοϊσότοπο (π.χ.  $^{125}\text{I}$ ,  $^{57}\text{Co}$  κ.ά.) η ποσότητα της ραδιενέργειας ανιχνεύεται από έναν μετρητή  $\gamma$  και η τεχνική ονομάζεται ραδιοανοσοδοκιμασία (Radioimmunoassay, RIA).

### **5.1.3. Ραδιοανοσολογική μέθοδος ανάλυσης RIA/IRMA**

Η πρώτη ραδιοανοσοανάλυση ανακοινώθηκε το 1959 από τους Berson και Yalow, που αφορούσε την μέτρηση της ινσουλίνης στο ανθρώπινο αίμα και για την οποία πήραν βραβείο Nobel το 1977. Ως τότε η μέτρηση ουσιών που βρίσκονται σε πολύ μικρή ποσότητα σε βιολογικά υγρά (όπως ορμόνες, βιταμίνες και φάρμακα), ήταν πολύ δύσκολη και συνήθως ανακριβής. Το 1960 οι Etkins και Murphy ανακοίνωσαν ταυτόχρονα τον προσδιορισμό της θυροξίνης στο πλάσμα, βασισμένη επίσης στην αρχή της ανταγωνιστικής δέσμευσης. Στη συνέχεια υπήρξε μεγάλη πρόοδος στον τομέα των ραδιοανοσοαναλύσεων, με την βελτίωση της ιχνηθέτησης (με  $^{125}\text{I}$ ), την παραγωγή περισσότερων και καλύτερων αντισωμάτων (ιδίως των μονοκλωνικών), δημιουργία τεχνικών στερεάς φάσης, νέας τεχνολογίας μετρητές κλπ.

Η ραδιοανοσολογική μέθοδος RIA και IRMA αφορά τον προσδιορισμό ορμονών, επιπέδων φαρμάκων, καρκινικών δεικτών κλπ. με την χρήση ραδιενεργού ιχνηθέτη - ισότοπο (συνήθως  $^{125}\text{I}$ ) σε συνδυασμό με την ειδική αλληλεπίδραση αντισώματος (Ab) – αντιγόνου (Ag). Απαραίτητα για μια ραδιοανοσοανάλυση είναι: ένα αντίσωμα ειδικό για

την ανάλυση (για την υπό μέτρηση ουσία), ραδιοσημασμένο αντιγόνο ή αντίσωμα – ιχνηθέτης (tracer), διαδικασία διαχωρισμού του συνδεδεμένου από το ελεύθερο (ασύνδετο) αντιγόνο, βαθμονομητές ή πρότυπα διαλύματα (Standards) γνωστής συγκέντρωσης του αντιγόνου και δείγματα ελέγχου (controls) γνωστής συγκέντρωσης, που θα μετρηθούν σαν άγνωστα δείγματα (**Εικόνα 3.10**). Μετά την αντίδραση-επώαση και το στάδιο του διαχωρισμού, γίνεται η μέτρηση της ραδιενέργειας των δειγμάτων. Με βάση τις κρούσεις των πρότυπων διαλυμάτων δημιουργείται μια καμπύλη ραδιενέργειας – συγκέντρωσης (πρότυπη καμπύλη - standard curve), η οποία χρησιμοποιείται για να καθοριστεί η συγκέντρωση του αναλυτή στον δείγμα του ασθενούς [66].



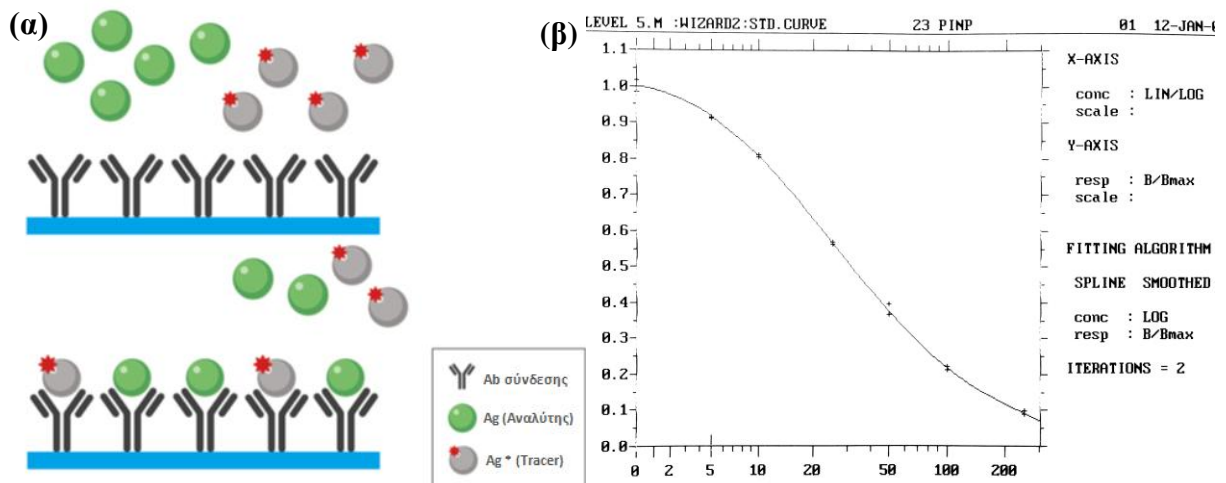
**Εικόνα 3.10** Διάφορα πακέτα (kits) RIA/IRMA με τα παρεχόμενα αντιδραστήρια

### **Ραδιοανοσομέτρηση (Radioimmunoassay - RIA)** [67-69]

Βασίζεται στην ανταγωνιστικότητα ενός επισημασμένου αντιγόνου ( $Ag^*$ ) με το ίδιο μη επισημασμένο αντιγόνο ( $Ag$ ), ως προς την σύνδεσή τους για ένα περιορισμένο ποσό αντίστοιχου αντισώματος ( $Ab$ ). Η αύξηση της συγκέντρωσης του  $Ag$  αναστέλλει τη σύνδεση του  $Ag^*$  στο αντίσωμα. Η συγκέντρωση του αγνώστου ( $Ag$ ) προκύπτει από τη σύγκριση της ανασταλτικής δράσης της σύνδεσης του  $Ag^*$  σε σχέση με εκείνο ενός γνωστού προτύπου.

Το αντιδραστήριο RIA περιέχει συνήθως δοκιμαστικά σωληνάρια ο πυθμένας των οποίων έχει επικαλυφθεί με μονοκλωνικά ή πολυκλωνικά αντισώματα (coated tubes) ειδικά για την υπό ανίχνευση ουσία (τεχνική ξηράς φάσεως). Πρότυπα διαλύματα, οροί ελέγχου και άγνωστα δείγματα προστίθενται μαζί με τον ραδιενεργό ιχνηθέτη στα αντίστοιχα σωληνάρια. Το ραδιενεργό αυτό αντιγόνο, το οποίο είναι ίδιο με την υπό ανίχνευση ουσία, προστίθεται σε ίσους, σταθερούς όγκους σε όλα σωληνάρια, και η μόνη μεταβλητή είναι η άγνωστη συγκέντρωση του δείγματος. Κατά την επώαση, το μη συνδεδεμένο αντιγόνο ( $Ag$ ) (ευρισκόμενο στο πρότυπο διάλυμα και στον ορό του ασθενούς) ανταγωνίζεται με το ραδιενεργό αντιγόνο ( $Ag^*$ ) για τη σύνδεση των θέσεων των

αντισωμάτων. Η αντίδραση διεξάγεται ώσπου να επιτευχθεί η ισορροπία, δηλαδή μέχρι ο αριθμός των ανοσοσυμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος που σχηματίζονται, να είναι ίσος με τον αριθμό των συμπλεγμάτων που διαλύονται. Ο χρόνος επίτευξης ισορροπίας διαφέρει για κάθε αντιγόνο και εξαρτάται από την σταθερά ισορροπίας της αντίδρασης. Όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση του αντιγόνου ( $Ag^*$  ή  $Ag$ ), τόσο περισσότερο θα καλύπτονται οι συνδετικές θέσεις των αντισωμάτων. Το ποσό του συνδεδεμένου με το αντίσωμα  $Ag^*$  εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις του  $Ag$ . Έτσι, σε έλλειψη του  $Ag$ , θα υπάρχει μία μέγιστη ποσότητα  $Ag^*$  συνδεδεμένο με το αντίσωμα. Όσο η συγκέντρωση του  $Ag$  αυξάνεται, τόσο περισσότερη ποσότητα του  $Ag^*$  εκτοπίζεται από τις συνδετικές θέσεις των αντισωμάτων. Στο τέλος της επώασης τα σωληνάρια εκκενώνονται με απόχυση ή αναρρόφηση του περιεχομένου. Τα σωληνάρια πλένονται με παρεχόμενο πλυστικό διάλυμα και μετριοούνται σε ένα μετρητή γ-ακτινοβολίας. Αυτό που μπορεί να μετρηθεί είναι το ραδιενεργό συνδεδεμένο ανοσοσύμπλεγμα  $Ab-Ag^*$ , αφού έχει διαχωριστεί από το μη συνδεδεμένο κλάσμα αντιγόνου. Οι κρούσεις που παράγονται από τα γνωστά πρότυπα διαλύματα που χρησιμοποιούνται στη δοκιμασία παράγουν μία καμπύλη δόσης-απάντησης, που στις αναλύσεις RIA συσχετίζονται αντιστρόφως με τη συγκέντρωση του  $Ag$  (φθίνουσα καμπύλη) και η άγνωστη συγκέντρωση στα δείγματα των ορών εξάγεται από τα δεδομένα της καμπύλης (Εικόνα 3.11).



**Εικόνα 3.11.**(α) Σχηματική απεικόνιση ανταγωνιστικής ραδιοανοσοανάλυσης (RIA). Τα Abs σύνδεσης είναι στερεωμένα στα δοκιμαστικά σωληνάρια. Συγκεκριμένη ποσότητα ιχνηθέτη (ραδιοσημασμένο  $Ag^*$ ) προστίθεται στα σωληνάρια μαζί με το δείγμα που περιέχει τον προς μέτρηση αναλύτη ( $Ag$ ).  $Ag$  και  $Ag^*$  ανταγωνίζονται για τις θέσεις σύνδεσης των Abs. Μετά την απομάκρυνση των ασύνδετων  $Ag$ ,  $Ag^*$ , μετράται το δεσμευμένο  $Ag^*$ . Όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση του αναλύτη ( $Ag$ ) στο δείγμα, τόσο λιγότερο ραδιοσημασμένο  $Ag^*$  θα δεσμευτεί στα Abs και τόσο λιγότερες κρούσεις θα μετρηθούν (προσαρμογή από [69]). (β) Ενδεικτική πρότυπη καμπύλη RIA [*in vitro* Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής ΠΓΝΙ].



### **Ανοσοραδιομετρική τεχνική (Immunoradiometric assay - IRMA) <sup>[69-71]</sup>**

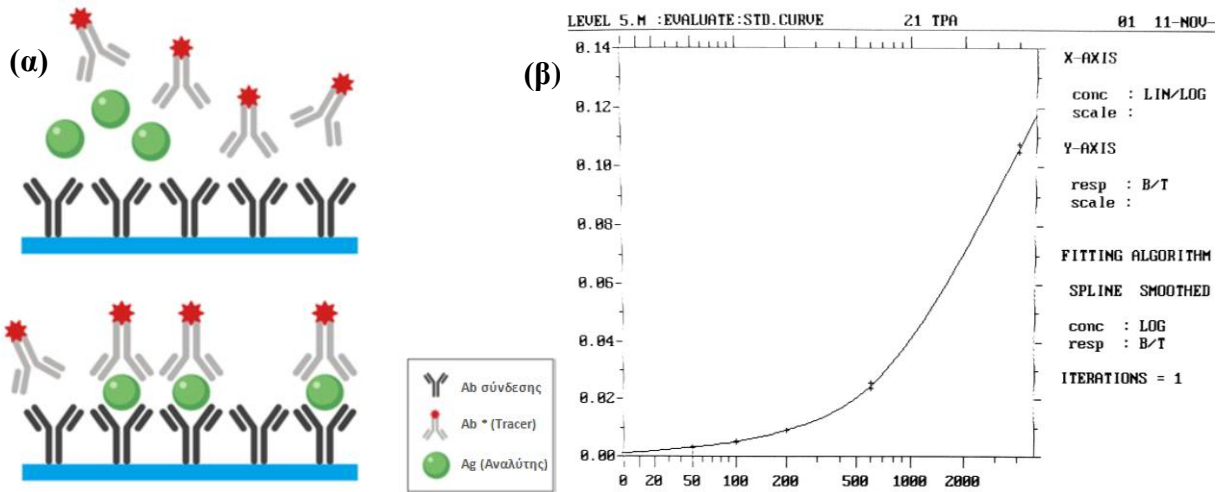
Μία πιο ευαίσθητη και ειδική τεχνική είναι η ανοσοραδιομετρική δοκιμασία (IRMA), που είναι μία βελτιωμένη μορφή της αρχής RIA. Στην IRMA, ο αναλύτης επωάζεται με ραδιενεργό αντίσωμα που βρίσκεται σε περίσσεια. Η τεχνική IRMA δύο θέσεων, μία περαιτέρω τροποποίηση της τεχνικής IRMA, χρησιμοποιεί δύο αντισώματα (το ένα εκ των οποίων επεξεργασμένο με ραδιενεργό ιώδιο-125) για να κλειδώσει τον αναλύτη δίκην «sandwich», η οποία έχει καλύτερη ειδικότητα από ότι οι συμβατικές ραδιοανοσοδοκιμασίες. Σ' αυτή τη μέθοδο, το σωληνάριο είναι επικαλυμμένο με μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία συνδέονται με το ένα άκρο του αντιγόνου του δείγματος. Στη συνέχεια, προστίθεται ραδιενεργό αντίσωμα, το οποίο συνδέεται με το άλλο άκρο του αντιγόνου (μέθοδος sandwich). Σ' αυτή τη δοκιμασία IRMA δύο θέσεων, το ειδικό αντίσωμα ξηράς φάσεως και το ελεύθερο σεσημασμένο αντίσωμα επωάζονται μαζί με το αντιγόνο (one step - επώαση ενός βήματος). Όταν επιτευχθεί η ισορροπία, το μη συνδεδεμένο ραδιενεργό αντίσωμα διαχωρίζεται από το συνδεδεμένο ανοσοσύμπλεγμα (Ab-Ag-Ab\*), το οποίο τελικά μετρείται. Αυτό το γεγονός προσδίδει αυξημένη ειδικότητα, μιας και δύο ειδικά αντισώματα συνδέονται στο ίδιο αντιγόνο αντί για ένα στη μέθοδο RIA. Εάν τα δύο αντισώματα είναι τα ίδια, τότε διαφορετικές επωάσεις με το αντίσωμα είναι απαραίτητες, με αφαίρεση του μη συνδεδεμένου αντιγόνου πριν την δεύτερη επώαση αντισώματος (επώαση δύο βημάτων - two step). Στο τέλος της διαδικασίας, μετριοούνται οι κρούσεις των δειγμάτων, οι οποίες είναι ανάλογες με την συγκέντρωση του αντιγόνου του δείγματος (αύξουσα καμπύλη) (**Εικόνα 3.12**).

Μία παλαιότερου τύπου παραλλαγή των σωλήνων επικαλυμμένων με ειδικά αντισώματα είναι η χρήση σφαιριδίων επικαλυμμένων με ειδικά αντισώματα και τα οποία προστίθενται σε πλαστικό σωλήνα ή σε ειδικό πλαστικό πλαίσιο πολλαπλών θέσεων ειδικής διαμόρφωσης με «πηγαδάκια».

#### **5.1.4. Πλεονεκτήματα-Περιορισμοί**

Το σημαντικότερο πλεονέκτημα των ραδιοανοσολογικών μεθόδων στη μέτρηση των ενώσεων σε βιολογικά υγρά είναι η ακρίβεια και η εξαιρετική ευαισθησία, που δεν μπορούν να επιτευχθούν με άλλες αναλυτικές τεχνικές, γεγονός που τις καθιστά στην κλινική πράξη μεθόδους αναφοράς για την ανίχνευση πολύ μικρών ποσοτήτων της τάξεως των pg/ml.





**Εικόνα 3.12** (α) Σχηματική απεικόνιση μη ανταγωνιστικής ανοσοραδιοανάλυσης (“sandwich” IRMA). Τα Abs σύνδεσης είναι στερεωμένα στα δοκιμαστικά σωληνάρια. Προστίθεται στα σωληνάρια το δείγμα που περιέχει τον προς μέτρηση αναλύτη (Ag) και ο ιχνηθέτης (ραδιοσημασμένο Ab\*). Το Ag συνδέεται στο Ab από τη μια μεριά και με το Ab\* από την άλλη, σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο Ab-Ag-Ab\* δίκην “sandwich”. Μετά την απομάκρυνση των ασύνδετων Ag, Ab\*, μετράται το δεσμευμένο στο σύμπλοκο Ab\*. Όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση του αναλύτη (Ag) στο δείγμα, τόσο περισσότερα σύμπλοκα Ab-Ag-Ab\* θα σχηματιστούν και τόσο περισσότερες κρούσεις θα μετρηθούν (προσαρμογή από [69]). (β) Ενδεικτική πρότυπη καμπύλη IRMA [*in vitro* Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής ΠΓΝΙ].

Η ραδιοανοσολογικές μέθοδοι έχουν πολλές χρήσεις όπως την μέτρηση στεροειδών και πεπτιδικών ορμονών και ανοσοσφαιρινών, νευροδιαβιβαστών, ανίχνευση ναρκωτικών ουσιών, μέτρηση επιπέδων φαρμάκων, μέτρηση καρκινικών δεικτών για την έγκαιρη ανίχνευση ή παρακολούθηση κακοηθειών, κ.ά. Αποτελούν μια οικονομική διαδικασία, δεν δέχονται επιδράσεις από εξωτερικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, εμφανίζουν μικρό σφάλμα μεταξύ των μετρήσεων, ενώ επιτρέπουν την επανάληψη των μετρήσεων στα δείγματα, κάτι που δεν μπορεί να γίνει σε άλλες τεχνικές.

Μειονέκτημα της μεθόδου είναι η χρήση ραδιενεργών ιχνηθετών, η παρασκευή, φύλαξη και διάθεση των οποίων και απαιτεί την παρουσία εξειδικευμένου προσωπικού (με ειδική άδεια για τη διαχείριση ισοτόπων), αφού πρέπει να διαχειριστούν ραδιενεργά ισότοπα, τόσο κατά την παραγωγή, την αποθήκευση και χρήση τους όπως και κατά την απόρριψη τους μετά την δοκιμασία, διαδικασίες οι οποίες διέπονται από αυστηρούς κανονισμούς. Ο περιορισμένος χρόνος ζωής των αντιδραστηρίων, η μη ύπαρξη δυνατότητας ενίσχυσης του εκπεμπόμενου σήματος, η απαίτηση διαχωρισμού πριν την μέτρηση και η δυσκολία για την αυτοματοποίησή της, δυσχεραίνουν επίσης τη χρήση της τεχνικής [64].

## 5.2. Χρωμογρανίνη A

### 5.2.1. Γενικά

Η Χρωμογρανίνη A (Chromogranin A - CgA), αποτελεί τον κύριο εκπρόσωπο της οικογένειας των γρανινών. Είναι υδροφιλική πρωτεΐνη που αποτελείται από 439 αμινοξέα, μοριακού βάρους 48kDa. Οι πρώτες αναφορές στη βιβλιογραφία είναι στη δεκαετία του 1960, όταν αναγνωρίστηκε αρχικά στα χρωμαφινικά κοκκία στο μυελό των επινεφριδίων [72,73]. Έως σήμερα η CgA είναι η πιο εκτεταμένα μελετημένη από όλες τις γρανίνες και η γνώση της δομής και της λειτουργίας της έχει αυξηθεί δραματικά. Η CgA εντοπίζεται σε όλο το νευροενδοκρινικό σύστημα, στα ενδοκρινικά εκκριτικά κοκκία, σε κεντρικούς και περιφερικούς νευρώνες, καθώς και στο διάχυτο ενδοκρινικό σύστημα (ΔΕΣ). Πλούσια σε CgA είναι η υπόφυση και οι παραθυρεοειδείς αδένες, ωστόσο η CgA είναι επίσης παρούσα στα ενδοκρινικά κύτταρα του θυρεοειδούς, του παγκρέατος και του πλακούντα [74-77]. Η CgA αποθηκεύεται στα εκκριτικά κοκκία –μαζί με κατεχολαμίνες ή άλλες ορμόνες– εκκρίνεται μαζί τους και φαίνεται να έχει ενδοκυτταρική και εξωκυτταρική δράση, σαν προορμόνη, με αυτοκρινική, παρακρινική και ενδοκρινική δράση [78,79].

Η πρώτη μέτρηση CgA σε ανθρώπινο ορό αίματος με ραδιοανοσοανάλυση, έγινε πριν 35 χρόνια, σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα, στο 80-90% των οποίων τα επίπεδα της CgA βρέθηκαν υψηλά. Η ραδιοανοσολογική μέθοδος είναι αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης της CgA, η οποία έχει αποδειχθεί χρήσιμη για τη διάγνωση και την πρόγνωση νευροενδοκρινικής νεοπλασίας, θεωρείται δε και διαγνωστικός και προγνωστικός δείκτης πολλών ασθενειών συμπεριλαμβανομένων όγκων (π.χ. καρκίνος προστάτη) ή ανεπάρκειας οργάνων (νεφρικής, ηπατικής, καρδιακής) [80-82].

### 5.2.2. Χρωμογρανίνη A και καρδιαγγειακή νόσος [74,83-85].

Στο ανθρώπινο μυοκάρδιο, η CgA εντοπίζεται στα μυοκαρδιοκύτταρα και υπό κανονικές συνθήκες ανιχνεύεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Στα μυοκύτταρα των κόλπων η CgA αποθηκεύεται μαζί με το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτίδιο (Atrial Natriuretic Peptide - ANP), ενώ στις κοιλίες μαζί με το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (Brain Natriuretic Peptide – BNP), υποδεικνύοντας τη συσχέτισή της με τα νατριουρητικά πεπτίδια, το κύριο ορμονικό σύστημα της καρδιάς.

Η έκπτωση της καρδιαγγειακής λειτουργίας είναι περίπλοκη διαδικασία που χαρακτηρίζεται από πολλά προοδευτικά εξελισσόμενα παθοφυσιολογικά γεγονότα, που

καταλήγουν σε τελικού σταδίου δυσλειτουργία της αντλίας της καρδιάς, ιστική ίνωση, διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων, αρρυθμίες και καρδιακό θάνατο. Οι μεταβολές αυτές χαρακτηρίζονται από φλεγμονή, απελευθέρωση κυτοκινών, ιστική αναδιαμόρφωση (remodeling), υποξία και αλλαγές στο χυμικό και ορμονικό σύστημα της καρδιάς. Παρά τη διαφορετική αιτιοπαθολογία τους, πολλές καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως ΕΜ, ΟΣΣ, κοιλιακή υπερτροφία, συμπεριλαμβάνουν το προαναφερθέν νευρο-χυμικό σενάριο.

Αυξημένα επίπεδα CgA παρατηρούνται σε ασθενείς με υπέρταση, ΕΜ, ΚΑ και σχετίζονται με καρδιακή δυσλειτουργία, πιθανά διότι αντανakλούν αυξημένη νευροενδοκρινική δραστηριότητα. Αυξημένη CgA αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα αυξημένης θνητότητας σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου επιπλεγμένο με ΚΑ ή κοιλιακή δυσλειτουργία, ενώ σε ασθενείς με ΟΣΣ τα επίπεδα της CgA το πρώτο 24ωρο, αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη συνολικής θνητότητας.

### **5.3. Λοιποί μετρηθέντες ραδιοανοσολογικοί δείκτες**

#### **5.3.1. Νεοπτερίνη**

Η Νεοπτερίνη (Neopterin - NP), είναι προϊόν καταβολισμού της τριφωσφορικής γουανοσίνης (guanosine triphosphate -GTP), ένα πουρινικό νουκλεοτίδιο. Ανήκει στην χημική οικογένεια των πτεριδινών. Παράγεται και εκκρίνεται αποκλειστικά από τα ανθρώπινα ενεργοποιημένα μακροφάγα με την κυτοκίνη ιντερφερόνη  $\gamma$  και είναι ενδεικτική μιας προ-φλεγμονώδους ανοσολογικής κατάστασης. Μέτρηση της NP σε βιολογικά υγρά, όπως ορός αίματος, εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), ούρα, παρέχει πληροφορίες για την ενεργοποίηση του κυτταρικού ανοσοποιητικού συστήματος, υπό τον έλεγχο των βοηθητικών T- κυττάρων τύπου 1. Αυξημένα επίπεδα NP μπορεί να παρατηρηθούν σε όλα τα νοσήματα που ενεργοποιούν τον κυτταρικό αμυντικό μηχανισμό όπως ιογενείς, παρασιτικές ή βακτηριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα, κακοήθη νοσήματα, απόρριψη μοσχεύματος, καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, ΣΝ, ακόμη και σε κατάθλιψη. Η συγκέντρωση της νεοπτερίνης συχνά σχετίζεται με την έκταση και την ενεργότητα της νόσου και είναι επίσης χρήσιμη στην παρακολούθηση της θεραπείας των ασθενών. Υψηλή συγκέντρωσή της είναι ανάμεσα στους καλύτερους αρνητικούς προγνωστικούς δείκτες σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια, καρδιαγγειακή νόσο και

διάφορους τύπους νεοπλασιών [86-88] .

Έχει βρεθεί συσχέτιση των επιπέδων NP και της έκτασης αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων, ενώ αυξημένα επίπεδα NP παρατηρούνται σε οξεία και χρόνια ΣΝ. Αυξημένα επίπεδα παρατηρούνται επίσης σε ΚΑ, εξαρτώμενα από το στάδιο (κατά NYHA) και σχετίζονται θετικά με τα επίπεδα αλδοστερόνης και μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), ωστόσο οι αναστολείς ΜΕΑ δεν επηρεάζουν τα επίπεδα NP. Κάποια δεδομένα υποστηρίζουν την κλινική χρησιμότητα της NP ως δείκτη ενεργότητας της ΣΝ. Σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς, φαίνεται πως αυξημένα επίπεδα NP>23nmol/l υποδεικνύουν απόρριψη του μοσχεύματος, αν και η μυοκαρδιακή βιοψία παραμένει ακόμη η εξέταση εκλογής [88-90].

### 5.3.2. Κυτοκερατίνες CYFRA 21-1, TPA, TPS

Οι κυτοκερατίνες (cytokeratins), που είναι γνωστές και ως επιθηλιακές κερατίνες (keratins) είναι ενδιάμεσα νημάτια (intermediate filaments), και αποτελούν μέρος του κυτταροσκελετού των φυσιολογικών επιθηλίων, αλλά και των κακοηθειών που εξορμώνται από αυτά. Οι κερατίνες (K) εκφράζονται από όλα τα επιθηλιακά κύτταρα συμπεριλαμβανομένων και των κυττάρων του διάχυτου νευροενδοκρινικού συστήματος και αποτελούν έτσι ένα γενικό και ιδιαίτερα χρήσιμο δείκτη της επιθηλιακής διαφοροποίησης. Οι κερατίνες αποτελούνται από τύπου I (K9-K28, K31-K40) και τύπου II (K1-8, K71-K86) ενδιάμεσα νημάτια, τα οποία σχηματίζουν τύπου I/II σύμπλοκα Σε αντίθεση δε με άλλα ενδιάμεσα νημάτια, οι κερατίνες είναι μια οικογένεια πολυπεπτιδίων, μερικά από τα οποία έχουν ειδικότητα ως προς τον κυτταρικό τύπο (cell-type specificity). Η έκφραση μιας απλής κερατίνης ή ενός συνδυασμού από αυτές είναι τυπικό εύρημα για ορισμένους ιστούς, π.χ. οι K7, K8 ανευρίσκονται στα επιθήλια της τραχείας και του ουροθηλίου, ενώ άλλες όπως οι K18, K19, εκφράζονται σε απλούστερα, μονόστιβα ή πολύστιβα επιθήλια [91-93].

#### **Κλάσμα κυτοκερατίνης 19 (Cytokeratin 19 fragment - CYFRA 21-1)**

Η K19 έχει Μ.Β. περίπου 40 kDa και εκφράζεται σε όλα σχεδόν τα απλά επιθήλια, καθώς και στους καρκίνους που εξορμώνται από αυτά. Η κυτοκερατίνη αυτή περιορίζεται στο κυτταρόπλασμα, απελευθερώνεται πιθανώς στην κυκλοφορία του αίματος μετά τον κυτταρικό θάνατο και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Σε αντίθεση με τις κυτοκερατίνες

καθαυτές, τα κλάσματα αυτών είναι διαλυτά στον ορό και γι' αυτό μπορούν να ανιχνευθούν και να μετρηθούν με την βοήθεια μονοκλωνικών αντισωμάτων. Ένα κλάσμα της κυτοκερατίνης 19 μπορεί να μετρηθεί στον ορό, χρησιμοποιώντας δύο μονοκλωνικά αντισώματα, τα KS 19-1 και BM 19-21, γι' αυτό και το κλάσμα αυτό αναφέρεται σαν CYFRA 21-1 (cytokeratin fragment). Υψηλά επίπεδα CYFRA 21-1 ανευρίσκονται σε πολλών ειδών κακοήθειες, αλλά και μη κακοήθειες παθήσεις όπως χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, άσθμα, οξείες πνευμονοπάθειες, κίρρωση ήπατος, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια [94,95].

***Ιστικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο (Tissue Polypeptide Antigen - TPA) και Ειδικό ιστικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο (Tissue Polypeptide Specific antigen - TPS)***

Το TPA είναι ετερογενής συνδυασμός μορίων Μ.Β. 20-45 kDa και είναι συσσωμάτωμα των κερατινών K8, K18, K19. Ανευρίσκεται τόσο στα φυσιολογικά, όσο και στα νεοπλασματικά απλά επιθηλιακά κύτταρα και τα επίπεδά του στον ορό είναι ενδεικτικά του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και σχετίζονται με την μιτωτική δραστηριότητα και την αύξηση των κακόηθων επιθηλιακών όγκων. Είναι ένας μη ειδικός καρκινικός δείκτης και αυξημένα επίπεδα TPA παρατηρούνται σε κακοήθειες του πεπτικού, μαστού, πνεύμονα, προστάτη, ωοθηκών κ.ά. Επίσης αυξημένες τιμές TPA μπορεί να ανευρεθούν και σε μη κακοήθειες παθήσεις, όπως φλεγμονές των χοληφόρων και του αναπνευστικού, κίρρωση ήπατος, ηπατίτιδα. Το TPS είναι ένας ειδικός επίτοπος του TPA, γνωστό και ως κυτοκίνη 18 (K18). Όπως και το TPA, αυξημένες τιμές TPS παρατηρούνται συχνότερα σε κακοήθειες (γυναικολογικές, προστάτη, γαστρεντερικού, πνεύμονα κ.α.), αλλά και σε καλοήθειες νόσους όπως νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, λοίμωξη [96,97].

**5.3.3. Δείκτες μεταβολισμού κολλαγόνου PINP, PIIINP, ICTP**

Το κολλαγόνο τύπου I, που συντίθεται από τους ινοβλάστες και τους οστεοβλάστες, είναι ο πιο συνηθής τύπος κολλαγόνου στο σώμα και ο μόνος τύπος που ανευρίσκεται στα οστά όπου αποτελεί το 90% της οργανικής ουσίας. Εκτός από τα οστά ανευρίσκεται και στο χαλαρό συνδετικό ιστό, στις ίνες, η δομή των οποίων ποικίλει ανάλογα με τον ιστό, μαζί με άλλους τύπους κολλαγόνου όπως III, V, VI, αποτελώντας και πάλι το μεγαλύτερο μέρος του. Το κολλαγόνο (τύπου I κυρίως και δευτερευόντως τύπου III) είναι τα κύρια συστατικά της ΕΚΟ, μαζί με πρωτεογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες [98,99].

***Αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I (N-terminal propeptide of type I procollagen - PINP)***

Το κολλαγόνο τύπου I προέρχεται από μια μεγαλύτερη πρωτεΐνη, το προκολλαγόνο τύπου I, που αποτελείται από τρεις αλυσίδες αμινών που συνδέονται σχηματίζοντας μια τριπλή έλικα. Το προκολλαγόνο τύπου I έχει επεκτάσεις προπεπτιδίων και στα δυο άκρα του μορίου, που απομακρύνονται από ειδικές πρωτεΐνάσες, πριν τα μόρια του κολλαγόνου συνενωθούν σχηματίζοντας ίνες κολλαγόνου. Και τα δυο προπεπτίδια μπορούν να ανιχνευθούν στην κυκλοφορία και η συγκέντρωσή τους αντανακλά το ρυθμό σύνθεσης του κολλαγόνου τύπου I. Ο προσδιορισμός του αμινοτελικού προπεπτιδίου του προκολλαγόνου I (PINP) έχει χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση της σύνθεσης κολλαγόνου τύπου I σε διάφορες παθήσεις όπως ν. Paget ή οστικές μεταστάσεις, εκτιμώντας ακόμη και την ενεργότητα αυτών και προβλέποντας την επιβίωση [98-100].

***Αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου III (N-terminal propeptide of type III procollagen - PIIINP)***

Το κολλαγόνο τύπου III προέρχεται από μια μεγαλύτερη πρωτεΐνη, το προκολλαγόνο τύπου III, το οποίο επίσης έχει επεκτάσεις προπεπτιδίων και στα δυο άκρα του μορίου. Κάποια από τα αμινοτελικά προπεπτίδια ελευθερώνονται κατά τη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου III και κάποια παραμένουν στα μόρια και στην επιφάνεια των ινιδίων κολλαγόνου. Το αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου III (PIIINP), όταν ανιχνευθεί στον ορό, μπορεί να προέρχεται από τη σύνθεση νέου κολλαγόνου τύπου III ή από την καταστροφή ινιδίων κολλαγόνου. Αυξημένη συγκέντρωση PIIINP ανευρίσκεται σε καταστάσεις όπου υπάρχει συσσώρευση ή/και καταστροφή συνδετικού ιστού, όπως αιματολογικές παθήσεις (πχ. μυελοϊνώση, αληθή πολυκυτταραιμία), κακοήθειες (ήπατος, ωοθηκών κ.ά.) ή νόσους συνδετικού ιστού. Έτσι οι συγκέντρωση του PIIINP δεν είναι ειδική για συγκεκριμένη νόσο, αλλά αντανακλά την συμμετοχή και το μεταβολισμό του κολλαγόνου τύπου III. Η ίνωση και κίρρωση του ήπατος αυξάνουν επίσης τη συγκέντρωση του PIIINP, περισσότερο όταν υπάρχει φλεγμονή, παρά σε συσσώρευση μόνο συνδετικού ιστού. Σε καταστάσεις ίνωσης των πνευμόνων (π.χ. ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση ή σαρκοείδωση) τα επίπεδα PIIINP στον ορό μπορεί να είναι φυσιολογικά, ανευρίσκονται όμως υψηλά στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα. Η συγκέντρωση του PIIINP στον ορό μετά από OEM, αντανακλά την διαδικασία επανόρθωσης και τη δημιουργία ουλής και έχει φανεί

να σχετίζεται με το μέγεθος του εμφράκτου, τη δυσλειτουργία της ΑΚ και την παρουσία απόφραξης στεφανιαίας αρτηρίας [98,100-102].

***Καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (C-terminal telopeptide of type I collagen – ICTP)***

Το ICTP είναι το καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I, το οποίο απελευθερώνεται από την αποδόμηση του ώριμου κολλαγόνου τύπου I και ανιχνεύεται στο αίμα. Έχει φανεί ότι το ICTP παράγεται από την καταστροφή του κολλαγόνου I, με τη δράση μεταλλοπρωτεϊνών, που είναι ένζυμα που εμπλέκονται στην καταστροφή ιστών σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, ενώ δεν παράγεται μέσω της φυσιολογικής οστικής απορρόφησης.

Αυξημένα επίπεδα ICTP παρατηρούνται σε παθήσεις που σχετίζονται με αυξημένη οστική λύση (π.χ. πολλαπλούν μυέλωμα, οστικές μεταστάσεις, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ακινητοποίηση κ.α.), ενώ η συγκέντρωσή της δεν επηρεάζεται από την εμμηνόπαυση. Έχει επίσης μελετηθεί ως βιοδείκτης αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, κυρίως στην καρδιακή ανεπάρκεια [98-99,101].





## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## 6. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ & ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον στη μελέτη βιολογικών δεικτών στην κλινική καρδιολογία για τη διάγνωση, την πρόγνωση και τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις. Στην παρούσα μελέτη μετρήθηκαν βιοδείκτες που σε θεωρητική βάση σχετίζονται με διάφορους μηχανισμούς επούλωσης μετά το ΕΜ. Έτσι, επιλέχθηκε η νεοπτερίνη (NP) ως δείκτης φλεγμονής· το κλάσμα κυτοκερατίνης 19 (CYFRA 21-1), το ιστικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο (TPA) και το ειδικό ιστικό πεπτιδικό αντιγόνο (TPS), ως δείκτες καταστροφής του κυτταροσκελετού· το καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (ICTP), το αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I (PINP) και το αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου III (PIIINP) ως δείκτες μεταβολισμού του κολλαγόνου και ίνωσης, καθώς και η χρωμογρανίνη A (CgA) ως δείκτης νευροενδοκρινικής δραστηριότητας.

Η CgA είναι ένα πολυπεπτίδιο που αποθηκεύεται στα εκκριτικά κοκκία των ενδοκρινικών και πολλών άλλων ειδών κυττάρων (συμπεριλαμβανομένων των καρδιομυοκυττάρων), από τα οποία και εκκρίνεται μαζί με κατεχολαμίνες, νευροπεπτίδια ή άλλες ορμόνες. Η κύρια κλινική χρησιμότητά της αφορά στη διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα· ωστόσο έχει μελετηθεί ως δείκτης γενικής νευροενδοκρινικής δραστηριότητας και έχει βρεθεί να παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα σε ασθενείς με διάφορες κακοήθειες, νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, έμφραγμα μυοκαρδίου κ.ά.

Η νεοπτερίνη, ως δείκτης φλεγμονής, έχει σχετιστεί με την έκταση και την ενεργότητα φλεγμονωδών νόσων και είναι χρήσιμη στην παρακολούθηση της θεραπείας των ασθενών. Υψηλή συγκέντρωσή της θεωρείται αρνητικός προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια, και διάφορους τύπους νεοπλασιών, αλλά και στην καρδιαγγειακή νόσο. Συσχέτιση των επιπέδων νεοπτερίνης έχει βρεθεί σε διάφορες καρδιακές παθήσεις, όπως αθηροσκλήρωση, οξεία και χρόνια ΣΝ, καρδιακή ανεπάρκεια.

Τα πεπτίδια PINP, PIIINP, ICTP αποτελούν δείκτες μεταβολισμού του κολλαγόνου και ανευρίσκονται σε καταστάσεις όπου υπάρχει συσσώρευση ή/και καταστροφή συνδετικού ιστού. Η συγκέντρωσή τους δεν είναι ειδική για συγκεκριμένη νόσο, αλλά αντανακλά την συμμετοχή και το μεταβολισμό του κολλαγόνου τύπου I & III. Μετά από OEM, το κολλαγόνο συμμετέχει στην διαδικασία επανόρθωσης και τη δημιουργία ουλής και έχει

φανεί να σχετίζεται με το μέγεθος του εμφράκτου, τη δυσλειτουργία της ΑΚ και την παρουσία απόφραξης στεφανιαίας αρτηρίας.

Οι κυτοκερατίνες αποτελούν μέρος του κυτταροσκελετού των επιθηλιακών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων και των κυττάρων του διάχυτου νευροενδοκρινικού συστήματος. Έχει βρεθεί ότι κάποιες κυτοκερατίνες παίζουν ρόλο στη διαδικασία της απόπτωσης και του κυτταρικού θανάτου, που εκτός διάφορων άλλων παθήσεων, περιλαμβάνονται και στις επακόλουθες διεργασίες μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη στο κλινικό Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Σκοπός της ήταν να διερευνηθεί η συσχέτιση ραδιοανοσολογικών δεικτών με τα ευρήματα σπινθηρογραφήματος αιματώσεως μυοκαρδίου (ΣΑΜ) και τα κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με παλαιό (ηλικίας μεγαλύτερης του ενός έτους) έμφραγμα μυοκαρδίου και σε ασθενείς χωρίς γνωστό καρδιολογικό ιστορικό. Οι οκτώ βιοδείκτες που επιλέχθηκαν (CgA, NP, PINP, PIIINP, ICTP, TPA, TPS, Cyfra21-1) αν και έχουν κλινική εφαρμογή σε άλλες παθήσεις, εν τούτοις έχουν θεωρητική βάση να σχετίζονται με το έμφραγμα του μυοκαρδίου καθώς έχει βρεθεί να σχετίζονται με τους πολύπλοκους μηχανισμούς επούλωσης και αναδιαμόρφωσης της ΑΡ κοιλίας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (φλεγμονή, νέκρωση-κυτταρική απόπτωση, ίνωση κ.α.). Οι βιοδείκτες μετρήθηκαν με ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA/IRMA) και στην εργασία αυτή ερευνήθηκε η συσχέτιση των επιπέδων τους με το παλαιό έμφραγμα του μυοκαρδίου και με τα λοιπά χαρακτηριστικά των ασθενών, ενώ ειδικά για την χρωμογρανίνη Α μελετήθηκε η συσχέτισή της και με τα ευρήματα διενεργηθέντος τομογραφικού σπινθηρογραφήματος (SPECT) αιματώσεως μυοκαρδίου, συσχέτιση που δεν έχει ως τώρα αναφερθεί στη γνωστή βιβλιογραφία.

## 7. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### 7.1. Πληθυσμός της μελέτης

#### 7.1.1. Κριτήρια εισαγωγής & αποκλεισμού

Κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής της μελέτης, από τον Ιούλιο 2010 έως τον Οκτώβριο 2013, όλοι οι ασθενείς οι οποίοι προσήλθαν σε εξωτερική βάση στο Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, για διενέργεια σπινθηρογράφηματος αιματώσεως μυοκαρδίου κατόπιν παραπομπής από το θεράποντα ιατρό, αποτελούσαν εν δυνάμει υποψήφιους για να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη αποτελούσαν το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου τουλάχιστον ένα χρόνο πριν ή το ελεύθερο καρδιολογικό ιστορικό.

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη είχαν ως εξής:

1. Ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου εντός του τελευταίου έτους.
2. Ιστορικό καρδιοπάθειας ή συμπτώματα τυπικής στηθάγχης.
3. Ιστορικό οποιασδήποτε κακοήθειας.
4. Ιστορικό φλεγμονώδους νόσου του εντέρου ή γαστρίτιδας.
5. Γνωστή μεταβολική οστική νόσος ή νόσος συνδετικού ιστού (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση).
6. Λήψη ανταγωνιστών αντλίας πρωτονίων ή Η2 αγωνιστών.

Μετά τον αποκλεισμό όσων δεν μπορούσαν να συμπεριληφθούν στη μελέτη, οι εναπομείναντες 307 ασθενείς (202 άνδρες & 105 γυναίκες), αποτέλεσαν τον πληθυσμό της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς, ενημερώθηκαν σχετικά με το σκοπό της μελέτης και τη διαδικασία της εξέτασης και έδωσαν ως προς αυτό τη συγκατάθεσή τους. Η μελέτη ήταν σύμφωνη με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι σχετικά με την ερευνητική δεοντολογία και την ηθική στην υγεία.

Όλοι οι ασθενείς διέθεταν πρόσφατο πλήρη διαθωρακικό υπερηχογραφικό έλεγχο καρδιάς, με μέτρηση του κλάσματος εξωθήσεως (ΚΕ) της ΑΚ (ΚΕΑΚ) με την μέθοδο κατά Simpson και εκτίμηση της κινητικότητας των τοιχωμάτων της.

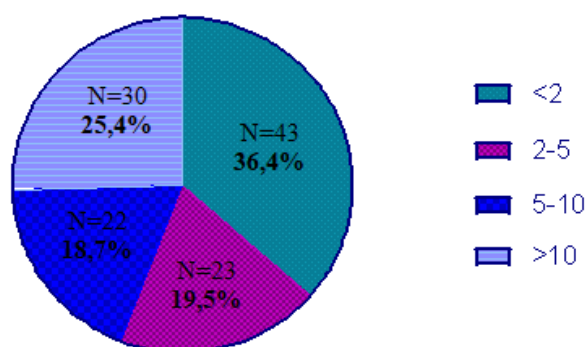
### 7.1.2. Κατηγοριοποίηση σε ομάδες – Χαρακτηριστικά ασθενών

Η CgA μετρήθηκε σε όλους τους ασθενείς και για την μελέτη της πιθανής συσχέτισης της με τα σπινθηρογραφικά ευρήματα (μελέτη CgA-ΣΑΜ), οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: την **Ομάδα 1** (ή **ΕΜΦ**), που περιλάμβανε τους ασθενείς με παλιό (>1 έτος) έμφραγμα μυοκαρδίου και την **Ομάδα 2** (ή **ΕΛ**), που αντιστοιχεί στην ομάδα ελέγχου, στην οποία ανήκαν ασθενείς χωρίς καμία γνωστή καρδιολογική νόσο. Τα χαρακτηριστικά κάθε ομάδας (φύλο, ηλικία, συνυπάρχοντα νοσήματα, λήψη φαρμάκων κλπ.) παρατίθενται στον **Πίνακα 7.1**.

**Πίνακας 7.1.** Χαρακτηριστικά των ασθενών (n=307) στις 2 ομάδες στη μελέτη CgA-ΣΑΜ

	ΟΜΑΔΑ 1 -ΕΜΦ (n=118)	ΟΜΑΔΑ 2 - ΕΛ (n=189)
Ιστορικό ΕΜ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Φύλο (Α/Γ)	105/13	97/92
Ηλικία (έτη)	66±9,8	65,2±9,8
Κάπνισμα	30 (25,4%)	39 (20,6%)
Υπέρταση	106 (89,8%)	136 (71,9%)
Υπερλιπιδαιμία	105 (89,0%)	108 (57,1%)
Σ.Διαβήτης	37 (31,3%)	43 (22,7%)
Λήψη β-αποκλειστών	99 (83,9%)	66 (34,9%)
Λήψη αναστ. διαύλων Ca <sup>++</sup>	30 (15,9%)	22 (11,6%)
Λήψη αναστολέων ΜΕΑ	99 (83,9%)	126 (66,7%)
ΚΕΑΚ (%)	53,7±10,3	66,2±5,6
CgA ορού (ng/ml)	172,4±176,1	103,8±120,3
Φυσιολογικό ΣΑΜ	37 (31,4%)	147 (77,8%)

Για τους ασθενείς της ομάδας ΕΜΦ, η ηλικία του ΕΜ (ΗΕΜ) κυμαινόταν από 1-23 έτη (6,4±6,3 έτη). Περισσότεροι από 1/3 των εμφραγματιών της μελέτης (n=43 ή 36,4%) είχαν ΗΕΜ 1-2 έτη, ενώ το 1/4 είχαν υποστεί ΕΜ περισσότερο από 10 έτη πριν την μελέτη (n=30 ή 25,4%). Οι υπόλοιποι 45 ασθενείς (38,2%) είχαν ΗΕΜ 2-10 έτη (**Γράφημα 7.1**).



**Γράφημα 7.1.** ΗΕΜ στην ομάδα ΕΜΦ

Η πλειοψηφία των εμφραγματιών είχε αντιμετωπιστεί με επαναιμάτωση (95 από τους 118 ασθενείς, ήτοι 80,5%), που αφορούσε αγγειοπλαστική [PCI] ή/και χειρουργική αορτοστεφανιαία παράκαμψη [CABG]. Οι υπόλοιποι ασθενείς (23 από τους 118, ήτοι 19,5%), αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά μόνο με φαρμακευτική αγωγή (**Πίνακας 7.2**).

**Πίνακας 7.2** Αρχική αντιμετώπιση του OEM στους ασθενείς της ομάδας ΕΜΦ

MI Treatment	n	%
PCI	68	57,7
CABG	24	20,3
PCI+CABG	3	2,5
ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	23	19,5

Οι πρώτοι 86 από τους ασθενείς, αποτέλεσαν έναν υποπληθυσμό της μελέτης, στον οποίο μετρήθηκαν όλοι οι ραδιοανοσολογικοί δείκτες. Σε αυτή την μελέτη της σχέσης των δεικτών με το παλαιό ΕΜ (μελέτη ΒΙΟ), οι εμφραγματίες χωρίστηκαν σε δυο ομάδες ανάλογα με το κλάσμα εξώθησης της ΑΚ: την **Ομάδα 1** (ή **ΕΜχΚΕ**), που περιλάμβανε τους ασθενείς με ΕΜ και χαμηλό ΚΕΑΚ<50% και την **Ομάδα 2** (ή **ΕΜδΚΕ**), που περιέλαβε ασθενείς με ΕΜ και διατηρημένο ΚΕΑΚ≥50%, ενώ ασθενείς χωρίς γνωστό καρδιολογικό ιστορικό αποτέλεσαν κι εδώ την ομάδα ελέγχου **Ομάδα 3** (ή **ΕΛ**). Τα χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών συνοψίζονται στον **Πίνακα 7.3**.

**Πίνακας 7.3.** Χαρακτηριστικά των ασθενών (n=86) στις 3 ομάδες στη μελέτη ΒΙΟ

	ΟΜΑΔΑ 1 -ΕΜχΚΕ (n=19)	ΟΜΑΔΑ 2 - ΕΜδΚΕ (n=26)	ΟΜΑΔΑ 3 - ΕΛ (n=41)
Ιστορικό ΕΜ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Φύλο (Α/Γ)	16/3	24/2	15/26
Ηλικία (έτη)	68,4±9,7	65,0±8,9	63,0±11,7
Κάπνισμα	6 (31,6%)	5 (19,2%)	9 (21,9%)
Υπέρταση	16 (84,2%)	25 (95,1%)	23 (56,1%)
Υπερλιπιδαιμία	16 (84,2%)	25 (95,1%)	20 (48,8%)
Σ.Διαβήτης	3 (15,8%)	9 (34,6%)	3 (7,3%)
ΚΕΑΚ (%)	41,7±6,6	59,0±6,8	63,0±11,7

## **7.2. Σπινθηρογραφικός έλεγχος**

### **7.2.1. Προετοιμασία ασθενών**

Η σπινθηρογραφική μελέτη διενεργήθηκε σε ασθενείς οι οποίοι ήταν νήστες τουλάχιστον 4 ώρες πριν τη διενέργεια της εξέτασης, είχαν διακόψει τυχόν φαρμακευτική αγωγή που επηρεάζει την εξέταση, σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν στο γενικό μέρος και δεν είχαν λάβει το τελευταίο 24ωρο παράγωγα μεθυλξανθινών (καφές, τσάι, κλπ). Ασθενείς που δεν είχαν ακολουθήσει ακριβώς τις οδηγίες προετοιμασίας, προγραμματίζονταν εκ νέου σε επόμενο ραντεβού. Κατά την προσέλευσή τους στο Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής, λαμβάνονταν αναλυτικό ιατρικό ιστορικό και κατόπιν γινόταν φλεβοκαθετηριασμός, κατά προτίμηση σε φλέβα του πρόσθιου αντιβραχίου, από την οποία αρχικά λαμβάνονταν δείγμα αίματος για την πραγματοποίηση των μετρήσεων των ραδιοανοσολογικών δεικτών και στη συνέχεια ηπαρινιζόταν. Ακολουθούσε η δοκιμασία κόπωσης ή φαρμακευτικής δοκιμασίας και στη συνέχεια η σπινθηρογραφική απεικόνιση.

Ο φλεβοκαθετήρας παρέμενε τοποθετημένος καθ' όλη τη διάρκεια κάθε σπινθηρογραφικής εξέτασης και αφαιρούταν μετά την ολοκλήρωσή της, πριν την αποχώρηση του ασθενούς από το Εργαστήριο, αφενός για τη χορήγηση όλων των απαιτούμενων φαρμάκων (διπυριδαμόλη, δοβουταμίνη, αμινοφυλλίνη, κατά περίπτωση) και του ρ/φ, αφετέρου για τη διατήρηση ενδοφλέβιας γραμμής, για το ενδεχόμενο εμφάνισης τυχόν σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών εκ των ενδοφλέβιων φαρμάκων.

### **7.2.2. Επιλογή δοκιμασίας κόπωσης**

Για κάθε ασθενή επιλέχθηκε η κατάλληλη για αυτόν δοκιμασία κόπωσης/φόρτισης. Η φυσική κόπωση σε κυλιόμενο τάπητα, κατά το πρωτόκολλο Bruce, επιλέχθηκε σε όλους τους ασθενείς που δεν είχαν κάποια αντένδειξη και προβλεπόταν επίτευξη ικανοποιητικού επιπέδου κόπωσης. Στους υπόλοιπους ασθενείς επιλέχθηκε η φαρμακευτική δοκιμασία με χορήγηση διπυριδαμόλης, είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με φυσική κόπωση ενός σταδίου κατά Bruce (3-4 λεπτά) όπου ήταν εφικτό. Σε μικρό αριθμό ασθενών που δεν μπορούσαν να κοπωθούν φυσικά και είχαν επιπλέον αντένδειξη στη χορήγηση διπυριδαμόλης, επιλέχθηκε η φαρμακευτική δοκιμασία με δοβουταμίνη. Το πρωτόκολλο κάθε δοκιμασίας, οι ενδείξεις και αντενδείξεις του, καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες, αναφέρθηκαν



αναλυτικά στο γενικό μέρος. Οι δοκιμασίες που εφαρμόστηκαν στους ασθενείς κάθε ομάδας φαίνονται συγκεντρωτικά στον **Πίνακα 7.4**.

**Πίνακας 7.4.** Δοκιμασία κόπωσης/φόρτισης στους ασθενείς των 2 ομάδων

	Ομάδα 1 (ΕΜΦ) (n=118)	Ομάδα 2 (ΕΛ) (n=189)	ΣΥΝΟΛΙΚΑ
Σωματική άσκηση (Bruce)	30	50	80 (26,1%)
Διπυριδαμόλη + 3' άσκηση	45	61	106 (34,5%)
Διπυριδαμόλη	43	75	118 (38,4%)
Δοβουταμίνη	0	3	3 (1,0%)

Η δοκιμασία κόπωσης που εφαρμόστηκε σχεδόν στα 3/4 του συνόλου των ασθενών (224 ασθενείς ή 72,9%), ήταν φαρμακολογική φόρτιση με διπυριδαμόλη είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με ήπια άσκηση 3 λεπτών σε κυλιόμενο τάπητα. Φυσική κόπωση σε κυλιόμενο τάπητα (πρωτόκολλο Bruce) εφαρμόστηκε σε 80 ασθενείς (26,1%), ενώ σε μόλις 3 ασθενείς (1,0%) διενεργήθηκε φαρμακευτική φόρτιση με δοβουταμίνη.

### 7.2.3. Ραδιοφάρμακο

Το ραδιοφάρμακο που χρησιμοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς, για την απεικόνιση αιμάτωσης του μυοκαρδίου, ήταν το 99m-Tc-Tetrofosmin (εμπορικό σκεύασμα Myoview, GE Healthcare AS, Oslo, Norway), η προετοιμασία του οποίου έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η απορροφούμενη δόση ακτινοβολίας ανά όργανο – στόχο και η ενεργός ολόσωμη δόση παρατίθενται στον **Πίνακα 7.5**.

**Πίνακας 7.5** Απορροφούμενη δόση σε ΣΑΜ κόπωσης-ηρεμίας (χορήγηση την ίδια ημέρα) με Τεχνήτιο-99m- Τετροφωσμίνη (προσαρμογή από φύλλο οδηγιών).

Όργανο	Απορροφούμενη δόση mSv/mCi (mGy/37 MBq)
Χοληδόχος κύστη	3,03
Παχύ έντερο	1,88
Ουροδόχος κύστη	1,29
Λεπτό έντερο	1,08
Νεφροί	0,85
Ωothήκες	0,64
Καρδιά / Μυελός οστών	0,30
Όρχεις	0,24
ΟΛΟΣΩΜΗ	0,73

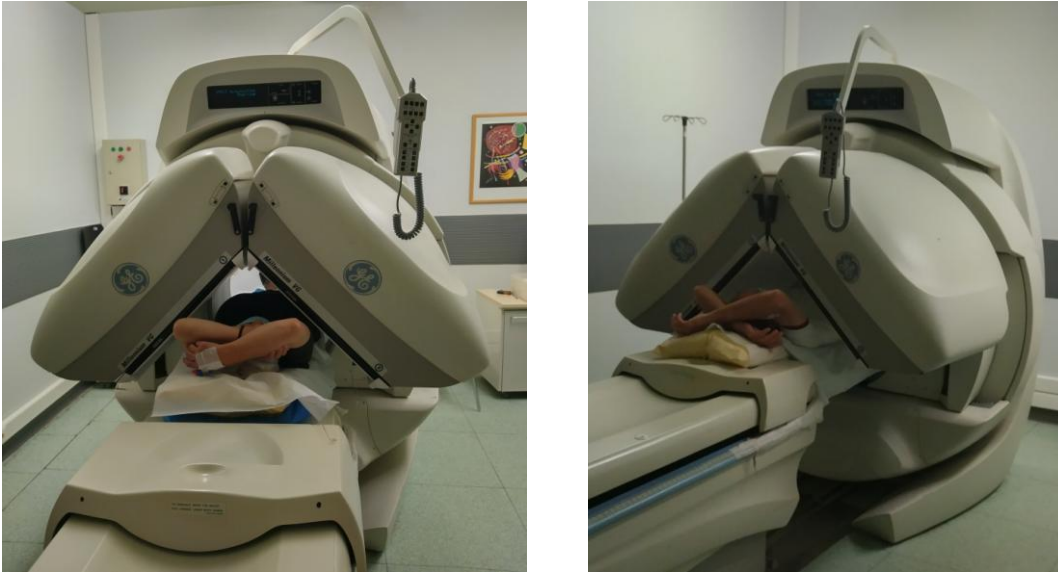
#### 7.2.4. Παράμετροι σπινθηρογραφικής απεικόνισης & πρόσκτηση δεδομένων

Το σύνολο των σπινθηρογραφικών εξετάσεων πραγματοποιήθηκε σε γ-κάμερα διπλής κεφαλής ευρέως οπτικού πεδίου, το μοντέλο Millenium™ της εταιρείας GE (GE Healthcare Inc., Chicago, Illinois, USA). Η γ-κάμερα πληρούσε το σύνολο των τεχνικών προδιαγραφών τακτικού ποιοτικού ελέγχου, ώστε να διασφαλίζεται η ορθή λειτουργία της.

Κάθε εξέταση περιελάμβανε τομογραφική απεικόνιση στην περιοχή του θώρακα, ώστε να περιλαμβάνει την καρδιά. Ο εξεταζόμενος τοποθετούνταν επί της κλίνης της γ-κάμερας σε ύπτια θέση, με τα χέρια σε ανάταση, ενώ οι κεφαλές αυτής βρισκόταν άνωθεν του σε ορθή γωνία «L-mode», σε απόσταση λίγων εκατοστών από την πρόσθια επιφάνεια του σώματος, με το οπτικό της πεδίο (field-of-view, FOV) εστιασμένο στην καρδιά, περιοχή ενδιαφέροντος της μελέτης (**Εικόνα 7.1**). Στον **Πίνακα 7.4** συνοψίζονται οι τεχνικές παράμετροι του απεικονιστικού πρωτοκόλλου.

**Πίνακας 7.4** Παράμετροι πρωτοκόλλου σπινθηρογραφικής απεικόνισης.

Παράμετρος	Χαρακτηριστικό / Τιμή
<b>γ-κάμερα</b>	Δικέφαλη, ευρέως οπτικού πεδίου (large field-of-view [FOV]).
<b>Κατευθυντήρας</b>	Παραλλήλων οπών, χαμηλής ενέργειας – υψηλής διακριτικής ικανότητας (low-energy, high resolution [LEHR]) σε ορθογώνια διάταξη.
<b>Ενεργειακό παράθυρο</b>	Φωτοκορυφή εστιασμένη στα 140 keV (ενέργεια Τεχνητίου-99m), με συμμετρικό παράθυρο 10% εκατέρωθεν αυτής.
<b>Ανάλυση μήτρας (matrix resolution)</b>	64 × 64 pixels
<b>Περιστροφή</b>	Κυκλική
<b>Τύπος περιστροφής</b>	180° (45° RAO – 45° LPO) ανά 3°
<b>Τύπος απεικόνισης</b>	Κατά βήμα (Step & shoot )
<b>Καταγραφή εικόνων</b>	Σειριακή καταγραφή 30x2 δισδιάστατων στατικών εικόνων (frames), διάρκειας 20 sec η καθεμία (3x2 εικόνες/λεπτό, συνολικός χρόνος απεικόνισης: 10 λεπτά).

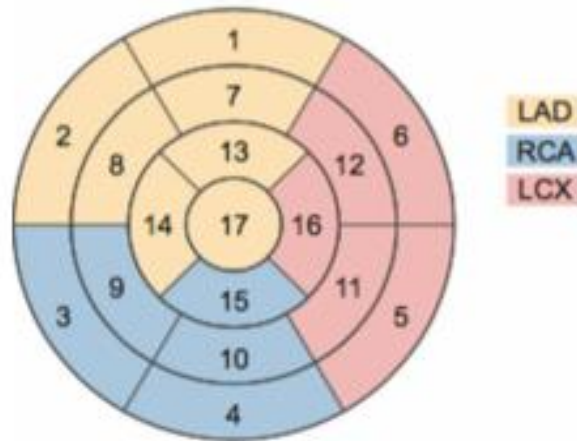


**Εικόνα 7.1.** Τοποθέτηση των ασθενών στη γ-κάμερα για σπινθηρογράφημα (SPECT) αιμάτωσης μυοκαρδίου (Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής ΠΓΝΙ).

### 7.2.5. Επεξεργασία & ανάλυση σπινθηρογραφικής εικόνας

Μετά την ολοκλήρωση της απεικόνισης κάθε τομογραφική εξέταση μεταφερόταν στο σταθμό επεξεργασίας της γ-κάμερας, προκειμένου να υποβληθεί σε επεξεργασία και ανάλυση. Η επεξεργασία του συνόλου των 307 εξετάσεων πραγματοποιήθηκε από την υποψήφια διδάκτορα, ιατρό ειδικευμένη στην πυρηνική ιατρική, με εμπειρία στη διενέργεια, αξιολόγηση και γνωμάτευση εξετάσεων αιμάτωσης μυοκαρδίου, με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού (Emory Cardiac Toolbox Rev.3, GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA). Η ανακατασκευή των τομών μέσω του λογισμικού έγινε με την τεχνική filter back projection - FBP) και των κατάλληλων φίλτρων (Butterworth, Cutoff (cycles/cm): 0,4/0,52, Order power:10,0/5,0) κατά τους τρεις άξονες (βραχύ, οριζόντιο μακρύ και κάθετο μακρύ). Για κάθε ασθενή, οι τομές σε κόπωση αντιστοιχίστηκαν κατά το δυνατόν με τις τομές σε ηρεμία, ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση και κανονικοποιήθηκαν στην χρωματική κλίμακα ως προς το τοίχωμα με τη μεγαλύτερη ενεργότητα.

Στην εκτίμηση των σπινθηρογραφημάτων, για τη διαίρεση του τοιχώματος της ΑΚ, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο των 17 τμημάτων (**Εικόνα 7.2**) [46].



**Εικόνα 7.2.** Σχηματική απεικόνιση του διαχωρισμού της ΑΚ σε 17 τμήματα [78]

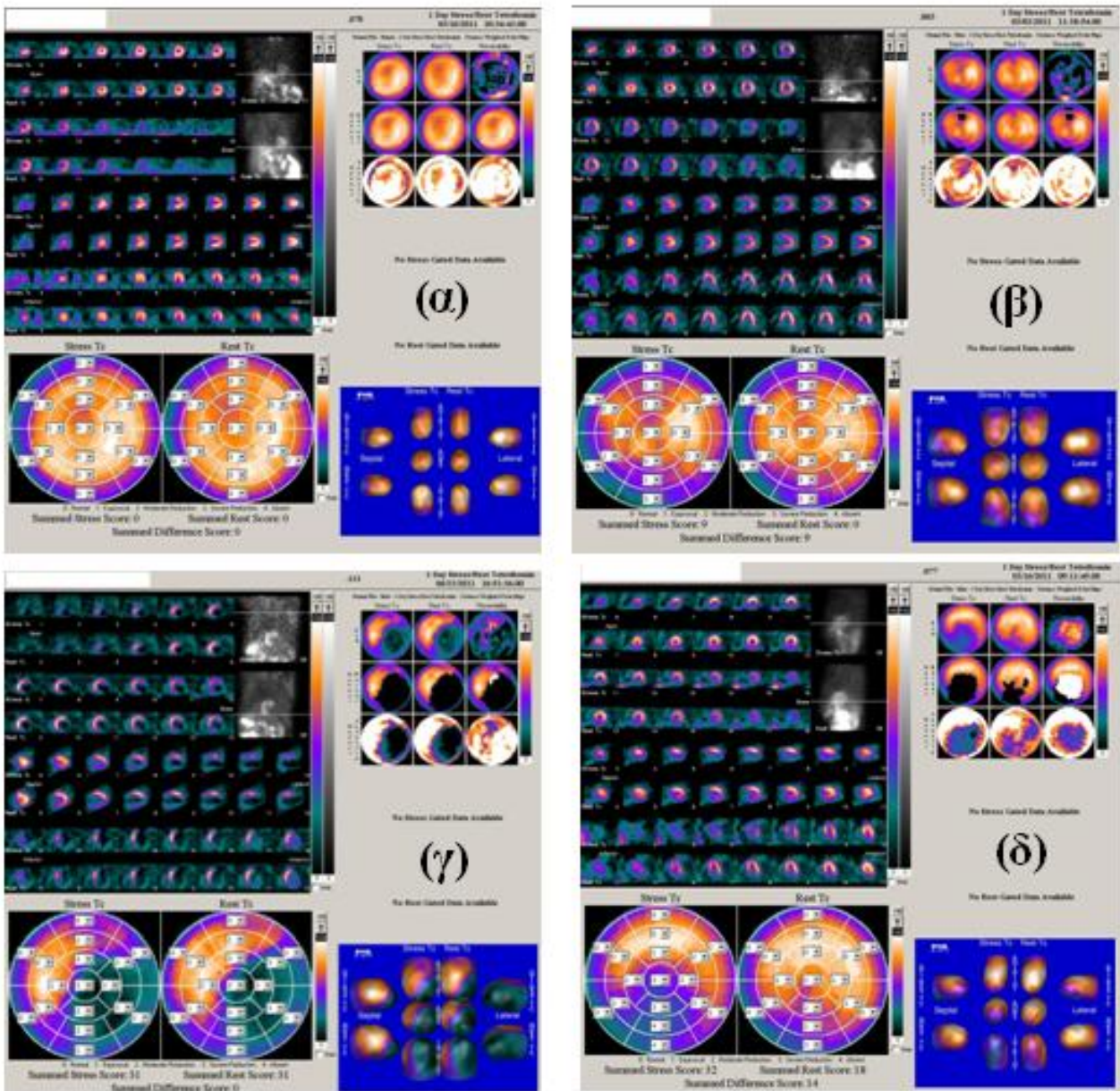
1.βασικό πρόσθιο, 2.βασικό προσθιο-διαφραγματικό, 3. βασικό κατωτερο-διαφραγματικό, 4. βασικό κατώτερο, 5.βασικό κατωτερο-πλάγιο, 6.βασικό προσθιο-πλάγιο, 7. μέσο πρόσθιο, 8.μέσο προσθιο-διαφραγματικό, 9. μέσο κατωτερο-διαφραγματικό, 10. μέσο κατώτερο, 11.μέσο κατωτερο-πλάγιο, 12.μέσο προσθιο-πλάγιο, 13.κορυφαίο πρόσθιο, 14.κορυφαίο διαφραγματικό, 15. κορυφαίο κατώτερο, 16. κορυφαίο πλάγιο, 17. κορυφή

Τα σπινθηρογραφικά ευρήματα ως προς την έκταση ορίστηκαν ως: μικρής έκτασης (1-2 τμήματα), μέσης έκτασης (3-4 τμήματα) και μεγάλης έκτασης (>4 τμήματα), που καταλαμβάνουν αντίστοιχα το 5-10%, 10-20% ή >20% του συνολικού μυοκαρδιακού τοιχώματος της ΑΚ [78,84].

Για την εκτίμηση του βαθμού-βάθους των ελλειμμάτων αιμάτωσης, χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα 5 σημείων, κατά την οποία το 0 αφορά στην φυσιολογική αιμάτωση, 1= ήπια, 2=μέτρια 3=σημαντικά ελαττωμένη και 4=πλήρως ελλειμματική συγκέντρωση του ρ/φ. Με βάση τη διαίρεση του μυοκαρδίου σε τμήματα και την απόδοση του ανάλογου χαρακτηρισμού σε κάθε τμήμα, έγινε η ημιποσοτική εκτίμηση των ευρημάτων και αποδόθηκε το συνολικό άθροισμα βαθμολογίας (score) τόσο στην απεικόνιση στην κόπωση (Summed Stress Score - SSS), όσο και στην ηρεμία (Summed Rest Score -SRS). Από τη διαφορά των δυο, υπολογίστηκε το Summed Difference Score – SDS. Το SDS θεωρείται αντιπροσωπευτικό των αναστρέψιμων ελλειμμάτων (ισχαιμία), ενώ το SRS χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης των σταθερών ελλειμμάτων. ΣΑΜ με SDS>3 θεωρήθηκε παθολογικό, με περαιτέρω κατηγοριοποίηση ως: ήπια παθολογικό (SDS=3-4), μέτρια παθολογικό (SDS=5-6) και σημαντικά παθολογικό (SDS>6) [63,78].

Στην **Εικόνα 7.3 (α-δ)** φαίνεται η συνοπτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων του ΣΑΜ, τεσσάρων αντιπροσωπευτικών ασθενών.





**Εικόνα 7.3.** Παρουσίαση αποτελεσμάτων ΣΑΜ μετά από την επεξεργασία κατά τους τρεις άξονες: (α) φυσιολογικό, (β) ισχαιμία, (γ) συλή, (δ) μικτή βλάβη (συλή και ισχαιμία).

Και δεύτερος έμπειρος Πυρηνικός ιατρός εκτίμησε ποιοτικά και ημιοσοτικά τις σπινθηρογραφικές εικόνες. Κατά την αξιολόγηση κάθε εξέτασης οι ιατροί δεν είχαν γνώση των κλινικών στοιχείων και του λοιπού ελέγχου του ασθενούς, παρά μόνο τα υπερηχογραφικά ευρήματα. Οι διαφωνίες στην εκτίμηση που προέκυψαν, κατάληξαν σε κοινό συμπέρασμα κατόπιν συζήτησης.

Τα αποτελέσματα του ΣΑΜ κατηγοριοποιήθηκαν ποιοτικά ως φυσιολογικά (συμπεριλαμβανομένων των οριακών, πολύ μικρών ή αμφίβολων ευρημάτων) ή παθολογικά. Περαιτέρω κατηγοριοποίηση των παθολογικών ευρημάτων περιλάμβανε:

πλήρως αναστρέψιμα ελλείμματα (ενδεικτικά ισχαιμίας), μη αναστρέψιμα-σταθερά ελλείμματα και μερικώς αναστρέψιμα-μικτά ελλείμματα (ενδεικτικά μικτής βλάβης που περιλαμβάνει ουλή και ισχαιμία). Τα σταθερά ελλείμματα μπορεί να αντιπροσωπεύουν μυοκαρδιακή ουλή ή τεχνούργημα-artifact. Τα artifacts είναι δυνατόν να δημιουργηθούν από απορρόφηση της ακτινοβολίας από το διάφραγμα ή το μαστό ή από γεινιάζουσα εντερική έλικα, από την παρουσία αποκλεισμού αριστερού σκέλους (LBBB) στο ΗΚΓ, από λέπτυνση της καρδιακής κορυφής (apical thinning) κλπ. Οι πυρηνικοί ιατροί χαρακτήρισαν κάθε σταθερό έλλειμμα σαν ουλή ή artifact, λαμβάνοντας υπόψη και τα ευρήματα από την υπερηχογραφική μελέτη κινητικότητας. Τα ΣΑΜ που εμφάνιζαν μόνο ευρήματα που χαρακτηρίστηκαν ως artifact κατατάχθηκαν στην κατηγορία των φυσιολογικών.

### 7.3. Ραδιοανοσολογικές μετρήσεις

Ακριβώς πριν τη διεξαγωγή του σπινθηρογραφικού ελέγχου, έγινε αιμοληψία περίπου 10 ml αίματος, για την μέτρηση των ραδιοανοσολογικών δεικτών. Κάθε δείγμα φυγοκεντρήθηκε 15-20 λεπτά μετά την αιμοληψία στις 3000 rpm (στροφές/λεπτό) για 10 λεπτά. Στη συνέχεια ο ορός διαχωρίστηκε σε κλάσματα (aliquots) για κάθε εξέταση, τοποθετήθηκε σε ειδικά σωληνάρια και αποθηκεύτηκε στους  $-20^{\circ}\text{C}$ , ώσπου να μετρηθεί. Κατά την ημέρα πραγματοποίησης κάποιας από τις ραδιοανοσολογικές αναλύσεις, τα υπό μέτρηση δείγματα ξεπαγώθηκαν και μαζί με όλα τα απαραίτητα αντιδραστήρια, χρησιμοποιήθηκαν αφότου απέκτησαν θερμοκρασία περιβάλλοντος. Όλες οι δοκιμασίες διενεργήθηκαν εις διπλούν (πρότυπα διαλύματα, οροί ελέγχου και οροί ασθενών). Για τη διενέργεια της κάθε δοκιμασίας προετοιμάστηκαν τα σωληνάρια με την κατάλληλη σήμανση και για την αναρρόφηση των απαιτούμενων όγκων, χρησιμοποιήθηκαν μικροπιπέτες σταθερού ή μεταβλητού όγκου, πρόσφατα διακριβωμένες. Μετά την ολοκλήρωση της κάθε δοκιμασίας, για τη μέτρηση της ραδιενέργειας χρησιμοποιήθηκε μετρητής γ-ακτινοβολίας (γ-counter) (Wizard2, Perkin Elmer Inc., Shelton, CT, USA). Κάθε δείκτης μετρήθηκε με το ίδιο αντιδραστήριο για όλους τους ασθενείς, ενώ η αρχή της μεθόδου και το πρωτόκολλο της δοκιμασίας για κάθε δείκτη που μετρήθηκε, περιγράφονται αναλυτικά στη συνέχεια. Για κάθε εξέταση παραθέτονται επίσης το είδος της ραδιοανοσοανάλυσης (RIA ή IRMA), οι τιμές αναφοράς, καθώς και η ευαισθησία της μεθόδου (**Πίνακας 7.5**).

**Πίνακας 7.5.** Χαρακτηριστικά των ραδιοανοσοδοκιμασιών των μετρηθέντων βιοδεικτών

ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ	Δοκιμασία	Ευαισθησία	Τιμές αναφοράς
<b>CgA</b>	IRMA	1,5 ng/ml	<98,0 ng/ml
<b>Neopterin</b>	RIA	0,8 nmol/l	3,1-7,7 nmol/l
<b>CYFRA 21-1</b>	IRMA	0,2 ng/ml	<3,3 ng/ml
<b>TPA</b>	IRMA	15,0 U/l	<75,0 U/l
<b>TPS</b>	IRMA	10,0 U/l	<80,0 U/l
<b>PINP</b>	RIA	2,0 µg/l	16,0-96,0 µg/l
<b>PIIINP</b>	RIA	0,3 µg/l	2,3-6,4 µg/l
<b>ICTP</b>	RIA	0,4 µg/l	2,1-5,6 µg/l

Οι τιμές αναφοράς καθορίζονται από το εργαστήριο, λαμβάνοντας υπόψη τις τιμές που δίνονται και από τον κατασκευαστή. Ως αναλυτική ευαισθησία, ορίζεται η χαμηλότερη συγκέντρωση της υπό μέτρηση ουσίας, που μπορεί να διακριθεί από το μηδέν, με στατιστικά σημαντική διαφορά.

### 7.3.1. Χρωμογρανίνη Α (CgA)

Η μέτρηση της CgA πραγματοποιήθηκε με το αντιδραστήριο CgA-RIACT (Cisbio Bioassays, Codolet, France), που χρησιμοποιείται για τον ραδιοανοσολογικό προσδιορισμό της ανθρώπινης CgA στον ορό ή το πλάσμα. Το αντιδραστήριο περιλαμβάνει 6 πρότυπα διαλύματα (αντίστοιχων συγκεντρώσεων σε ng/ml:  $S_0=0$ ,  $S_1=45$ ,  $S_2=108$ ,  $S_3=249$ ,  $S_4=520$ ,  $S_5=1000$ ), έναν ορό ελέγχου-control ( $C=140\pm 21$ ng/ml), ραδιενεργό ιχνηθέτη (anti-CgA<sup>125</sup>), ρυθμιστικό διάλυμα επώασης, αντιδραστήριο έκπλυσης και επικαλυμμένα σωληνάρια.

#### Αρχή της μεθόδου

Βασίζεται στην τεχνική «σάντουιτς» στερεάς φάσης. Χρησιμοποιούνται δυο μονοκλωνικά αντισώματα έναντι δυο διαφορετικών αντιγονικών θέσεων της CgA, ένα δεσμευμένο στα σωληνάρια -Ab- (επικαλυμμένα σωληνάρια- coated tubes) και το δεύτερο, επισημασμένο με I-125, που χρησιμοποιείται ως ιχνηθέτης -Ab\*- . Τα μόρια της CgA -Ag- στο υπό μέτρηση σωληνάριο, δεσμεύονται δίχην «σάντουιτς» μεταξύ των δυο αντισωμάτων. Η περίσσεια του ιχνηθέτη απομακρύνεται εύκολα με τη βοήθεια ενός

σταδίου έκπλυσης και στο επικαλυμμένο σωληνάριο παραμένει μόνο το σύμπλοκο Ab+Ag+Ab\*. Η ραδιενέργεια που μετράται στο σωληνάριο, είναι ανάλογη της ποσότητας CgA στο αρχικό δείγμα.

#### Πρωτόκολλο δοκιμασίας

Διανέμονται 500 μl ρυθμιστικού διαλύματος σε όλα τα επικαλυμμένα σωληνάρια. Προστίθενται 50μl προτύπων, ορού ελέγχου ή εξεταζόμενων δειγμάτων στα αντίστοιχα σωληνάρια. Γίνεται ήπια ανάμιξη με αναδευτήρα τύπου vortex. Επώαζεται 18-20 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (ΘΔ) (18-25°C). Μετά την επώαση απομακρύνεται με αναρρόφηση το περιεχόμενο των σωληναρίων, προστίθεται 1ml διαλύματος έκπλυσης και αδειάζεται το περιεχόμενο. Επαναλαμβάνεται ακόμη μια φορά η διαδικασία, με πλήρη αναρρόφηση ώστε να αποφευχθεί παραμονή διαλύματος. Στη συνέχεια διανέμονται 500μl ιχνηθέτη anti-CgA<sup>125</sup> σε όλους τους σωλήνες. Γίνεται ήπια ανάμιξη με αναδευτήρα τύπου vortex και επώαζεται 2 ώρες σε ΘΔ με ταυτόχρονη ανάδευση 400 rpm (rounds/min, στροφές/λεπτό). Γίνεται έκπλυση των σωλήνων όπως περιγράφηκε. Ακολουθεί μέτρηση της δεσμευμένης ραδιενέργειας κάθε σωληναρίου για 1 λεπτό και υπολογισμός των αποτελεσμάτων.

#### **7.3.2. Νεοπτερίνη (Neopterin)**

Η μέτρηση της Νεοπτερίνης πραγματοποιήθηκε με το αντιδραστήριο Neopterin RIA (Brahms GmbH, Henningsdorf, Germany), που χρησιμοποιείται για τον ραδιοανοσολογικό προσδιορισμό της νεοπτερίνης σε ορό, πλάσμα, ούρα, ENY ή άλλα βιολογικά υγρά. Το αντιδραστήριο περιλαμβάνει 7 πρότυπα διαλύματα (αντίστοιχων συγκεντρώσεων σε nmol/l: S<sub>0</sub>=0 - S<sub>1</sub>=0,76 - S<sub>2</sub>=2,3 - S<sub>3</sub>=6,8 - S<sub>4</sub>=20,5 - S<sub>5</sub>=61,5 - S<sub>6</sub>=184), δύο ορούς ελέγχου (C<sub>1</sub>=1,3±0,38nmol/l - C<sub>2</sub>=13,6±1,7nmol/l), ραδιενεργό ιχνηθέτη (I<sup>125</sup>-Neopterin), αντίσωμα anti-Neopterin, διάλυμα έκπλυσης.

#### Αρχή της μεθόδου

Η μέθοδος βασίζεται στον ανταγωνισμό της μη σημασμένης Νεοπτερίνης (στα δείγματα ή τα πρότυπα) και της ραδιοσημασμένης Νεοπτερίνης (Tracer, I<sup>125</sup>-Neopterin) για τις θέσεις δέσμευσης του ειδικού αντισώματος (anti-Neopterin). Η συγκέντρωση του ιχνηθέτη (που βρίσκεται σε περίσσεια συγκριτικά με το αντίσωμα) και του αντισώματος είναι σταθερή σε όλα τα σωληνάρια κι ως εκ τούτου η μόνη παράμετρος που ποικίλει είναι



η συγκέντρωση της μη επισημασμένης Νεοπτερίνης, η οποία όσο μεγαλύτερη είναι, τόσο περισσότερο εμποδίζει την σύνδεση της ραδιοσημασμένης Νεοπτερίνης με το αντίσωμα. Μετά την επώαση, το σύμπλοκο αντιγόνου-αντισώματος διαχωρίζεται από το ελεύθερο αντίσωμα (tracer) με φυγοκέντρωση. Η μετρούμενη ραδιενέργεια είναι αντιστρόφως ανάλογη της συγκέντρωσης της Νεοπτερίνης στο αρχικό δείγμα.

#### Πρωτόκολλο δοκιμασίας

Διανέμονται σε απλά σωληνάκια 50μl προτύπων, ορών ελέγχου ή εξεταζόμενων δειγμάτων στα αντίστοιχα σωληνάκια. Στη συνέχεια διανέμονται 100μl ιχνηθέτη  $I^{125}$ -Neopterin σε όλους τους σωλήνες και κατόπιν 100μl αντιορού anti-Neopterin. Γίνεται ήπια ανάμιξη και επώαζεται 1 ώρα σε ΘΔ. Μετά την επώαση προστίθεται 1ml διαλύματος έκπλυσης σε όλα τα σωληνάκια τα οποία στη συνέχεια φυγοκεντρούνται για 10 λεπτά (στις 2000g στροφές). Μετά τη φυγοκέντρωση αδειάζεται το υπερκείμενο, ακολουθεί μέτρηση της δεσμευμένης ραδιενέργειας κάθε σωληναρίου για 1 λεπτό και υπολογισμός των αποτελεσμάτων.

#### **7.3.3. CYFRA 21-1**

Η μέτρηση του κλάσματος της κυτοκερατίνης 19 (CYFRA 21-1) πραγματοποιήθηκε με το αντιδραστήριο Cytokeratin 19 Fragment IRMA KIT (Immunotech, Prague, Czech Republic), που χρησιμοποιείται για τον ραδιοανοσολογικό προσδιορισμό του CYFRA 21-1 στον ανθρώπινο ορό. Το αντιδραστήριο περιλαμβάνει 6 πρότυπα διαλύματα (αντίστοιχων συγκεντρώσεων σε ng/ml:  $S_0=0$  -  $S_1=1,18$  -  $S_2=3,1$  -  $S_3=12$  -  $S_4=37$  -  $S_5=119$ ), δυο ορούς ελέγχου ( $C_1=2,78\pm 0,7$ ng/ml,  $C_2=18,2\pm 4,6$ ng/ml), ραδιενεργό ιχνηθέτη (μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του κλάσματος κυτοκερατίνης 19, επισημασμένο με  $I^{125}$ ), διάλυμα πλύσης και επικαλυμμένα σωληνάκια.

#### Αρχή της μεθόδου

Η ανοσοραδιομετρική εξέταση του κλάσματος κυτοκερατίνης 19 βασίζεται στην τεχνική τύπου «σάντουιτς». Βαθμονομητές, δείγματα ελέγχου και άγνωστα δείγματα επωάζονται σε σωληνάκια επιστρωμένα με το πρώτο μονοκλωνικό αντίσωμα, υπό την παρουσία του δεύτερου μονοκλωνικού αντισώματος, επισημασμένο με  $I-125$ . Μετά την επώαση, ξεπλένεται το περιεχόμενο των σωληναρίων, ώστε να απομακρυνθεί το μη δεσμευμένο, επισημασμένο με  $I-125$  αντίσωμα. Η δεσμευμένη ραδιενέργεια που μετράται

στο σωληνάριο στον γ-counter, είναι ευθέως ανάλογη της συγκέντρωσης κλάσματος κυτοκερατίνης 19 στο δείγμα.

#### Πρωτόκολλο δοκιμασίας

Στα αντίστοιχα επιστρωμένα σωληνάρια διανέμονται διαδοχικά 100 μl προτύπων, ορών ελέγχου ή εξεταζόμενων δειγμάτων και 50μl ιχνηθέτη. Γίνεται ανάμιξη στο vortex. Επώαζεται 18-22 ώρες σε θερμοκρασία 2-8°C (ψυγείο). Μετά την επώαση απομακρύνεται το περιεχόμενο των σωληναρίων, προστίθενται 2ml διαλύματος πλύσης και αδειάζεται το περιεχόμενο. Ακολουθεί μέτρηση της δεσμευμένης ραδιενέργειας κάθε σωληναρίου για 1 λεπτό και υπολογισμός των αποτελεσμάτων.

#### **7.3.4. Ιστικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο (Tissue Polypeptide Antigen - TPA)**

Ο ανοσοραδιομετρικός προσδιορισμός του TPA πραγματοποιήθηκε με το αντιδραστήριο Prolifigen TPA-M IRMA (Diasorin, Stillwater, MN, USA), που προορίζεται για την ποσοτική μέτρηση ευδιάλυτων τεμαχίων των κυτοκερατινών 8, 18 και 19 στον ορό ή άλλα σωματικά υγρά. Το αντιδραστήριο περιλαμβάνει 6 πρότυπα διαλύματα (αντίστοιχων συγκεντρώσεων σε U/L:  $S_0=0$ ,  $S_1=50$ ,  $S_2=100$ ,  $S_3=200$ ,  $S_4=600$ ,  $S_5=4000$ ), δύο ορούς ελέγχου ( $C_1=89,1\pm 22,4$  U/L,  $C_2=279\pm 50$  U/L), ραδιενεργό ιχνηθέτη (anti-TPA<sup>125</sup>) και ξηρές σφαίρες επικαλυμμένες με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του TPA.

#### Αρχή της μεθόδου

Η δοκιμασία βασίζεται στην τεχνική «σάντουιτς» μονοκλωνικού/πολυκλωνικού ανοσοραδιομετρικού προσδιορισμού δυο τοποθεσιών. Το δείγμα επώαζεται με πλαστική σφαίρα επικαλυμμένη με μονοκλωνικό αντίσωμα, ενώ προστίθεται επισημασμένο με I-125 πολυκλωνικό αντίσωμα έναντι του TPA. Η ραδιενέργεια που μετράται, είναι ανάλογη της ποσότητας TPA στο αρχικό δείγμα.

#### Πρωτόκολλο δοκιμασίας

Χρησιμοποιούμε απλά σωληνάρια στα οποία διανέμονται αντίστοιχα 100μl προτύπων, ορού ελέγχου ή εξεταζόμενων δειγμάτων. Προσθέτουμε 200μl ιχνηθέτη anti-TPA<sup>125</sup> σε όλους τους σωλήνες και στη συνέχεια μια πλαστική σφαίρα με τη χρήση πλαστικής λαβίδας. Επώαζουμε 2 ώρες σε ΘΔ με ταυτόχρονη ανάδευση 200 rpm (rounds/min, στροφές/λεπτό). Μετά το τέλος της επώασης, γίνεται έκπλυση των σφαιρών 3 φορές με

2ml απιονισμένου νερού. Ακολουθεί μέτρηση της δεσμευμένης ραδιενέργειας κάθε σωληναρίου/σφαίρας για 1 λεπτό και υπολογισμός των αποτελεσμάτων.

### **7.3.5. Ειδικό ιστικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο (Specific Tissue Polypeptide Antigen - TPS)**

Η in vitro διαγνωστική ανάλυση του TPS πραγματοποιήθηκε με το αντιδραστήριο TPS IRMA (IDL Biotech AB, Bromma, Sweden), που προορίζεται για τον ποσοτικό προσδιορισμό της κυτοκερατίνης 18 στον ανθρώπινο ορό. Το αντιδραστήριο περιλαμβάνει 5 πρότυπα διαλύματα (αντίστοιχων συγκεντρώσεων σε U/L:  $S_0=0$ ,  $S_1=50$ ,  $S_2=150$ ,  $S_3=500$ ,  $S_4=3000$ ), δύο ορούς ελέγχου ( $C_1=100\pm 20$ U/L,  $C_2=1000\pm 180$ U/L), ραδιενεργό ιχνηθέτη (anti-TPS<sup>125</sup>) και ξηρές σφαίρες επικαλυμμένες με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του TPS.

#### Αρχή της μεθόδου

Η τεχνική αυτής της μεθόδου, αποτελεί ραδιομετρική ανάλυση ενός βήματος στερεάς φάσης, τύπου «σάντουιτς» και βασίζεται σε ανοσοχημική τεχνική. Τα πρότυπα, οι μάρτυρες και τα δείγματα αντιδρούν κατά την επώαση ταυτόχρονα με ένα στερεάς φάσης μονοκλωνικό αντίσωμα καθήλωσης (στα επικαλυμμένα σφαιρίδια) και το επισημασμένο με I-125 αντίσωμα ανίχνευσης (Tracer). Μετά την πλύση, η ραδιενέργεια που μετράται, είναι ευθέως ανάλογη της ποσότητας TPS στο αρχικό δείγμα.

#### Πρωτόκολλο δοκιμασίας

Διανέμουμε με πιπέτα 100μl προτύπων, ορού ελέγχου ή εξεταζόμενων δειγμάτων στα αντίστοιχα απλά σωληνάκια. Προσθέτουμε 200μl ιχνηθέτη anti-TPS<sup>125</sup> σε όλα τα σωληνάκια και αμέσως μετά ένα σφαιρίδιο. Καλύπτουμε με πλαστική μεμβράνη και με επωάζουμε 2 ώρες σε ΘΔ με ταυτόχρονη ανάδευση 450 rpm. Μετά το τέλος της επώασης, γίνεται έκπλυση των σφαιρών 3 φορές με 3ml απιονισμένο ή απεσταγμένο νερό. Ακολουθεί μέτρηση της δεσμευμένης ραδιενέργειας κάθε σωληναρίου/σφαίρας για 1 λεπτό και υπολογισμός των αποτελεσμάτων.

### **7.3.6. Αμινοτελικό προπετίδιο του προκολλαγόνου τύπου I (Intact N-terminal propeptide of type I procollagen - PINP)**

Η μέτρηση του PINP πραγματοποιήθηκε με το αντιδραστήριο UniQ PINP RIA (Orion Diagnostica Oy, Espoo, Finland), που χρησιμοποιείται για τον ραδιοανοσολογικό

προσδιορισμό του ακέραιου αμινοτελικού προπεπτιδίου του προκολλαγόνου τύπου I (PINP), στον ανθρώπινο ορό. Το αντιδραστήριο περιλαμβάνει 7 πρότυπα διαλύματα (αντίστοιχων συγκεντρώσεων σε  $\mu\text{g/l}$ :  $S_0=0$  -  $S_1=5$  -  $S_2=10$  -  $S_3=25$  -  $S_4=50$  -  $S_5=100$  -  $S_6=150$ ), δύο ορούς ελέγχου ( $C_1=43,6\pm 7,8\mu\text{g/l}$  -  $C_2=122\pm 24\mu\text{g/l}$ ), ραδιενεργό ιχνηθέτη ( $I^{125}$ -PINP), αντίσωμα anti-PINP, διαχωριστικό διάλυμα.

#### Αρχή της μεθόδου

Η μέθοδος βασίζεται στην ανταγωνιστική ραδιοανοσολογική τεχνική. Γνωστή συγκέντρωση ραδιοσημασμένου PINP (Tracer,  $I^{125}$ -PINP) και άγνωστη συγκέντρωση του μη σημασμένου PINP (στα δείγματα ή τα πρότυπα), ανταγωνίζονται για περιορισμένες θέσεις δέσμησης του πολυκλωνικού αντισώματος (anti-PINP). Μετά την επώαση, το σύμπλοκο αντιγόνου-αντισώματος διαχωρίζεται από το ελεύθερο αντίσωμα (tracer) με φυγοκέντρηση. Η μετρούμενη ραδιενέργεια είναι αντιστρόφως ανάλογη της συγκέντρωσης του PINP στο αρχικό δείγμα.

#### Πρωτόκολλο δοκιμασίας

Προετοιμάζουμε απλά σωληνάρια εις διπλούν για τη μη ειδική δέσμηση (non-specific binding – NSB), τα πρότυπα, τους ορούς ελέγχου και των δειγμάτων. Διανέμουμε με πιπέτα 50μl προτύπων, μαρτύρων και δειγμάτων στα αντίστοιχα σωληνάρια (στο NSB βάζουμε το μηδενικό βαθμονομητή). Στη συνέχεια διανέμονται 200μl ιχνηθέτη  $I^{125}$ -PINP σε όλους τους σωλήνες και κατόπιν 200μl αντιορού anti-PINP (εκτός των σωληναρίων NSB). Ακολουθεί ανάμιξη σε vortex και επώαση 2 ώρες σε θερμοκρασία  $37\pm 1^\circ\text{C}$  (υδατόλουτρο). Μετά την επώαση προσθέτουμε 500μl διαχωριστικού διαλύματος σε όλα τα σωληνάρια και αφήνονται για επώαση 30 λεπτά σε ΘΔ. Στη συνέχεια φυγοκεντρούμε τα σωληνάρια για 15 λεπτά (στις 2000g στροφές, σε θερμοκρασία  $4^\circ\text{C}$ ). Μετά τα φυγοκέντρηση αδειάζεται το υπερκείμενο, ακολουθεί μέτρηση της δεσμευμένης ραδιενέργειας κάθε σωληναρίου για 1 λεπτό και υπολογισμός των αποτελεσμάτων.

#### **7.3.7. Αμινοτελικό προπετίδιο του προκολλαγόνου τύπου III (Intact N-terminal propeptide of type III procollagen - PIIINP)**

Η μέτρηση του PIIINP πραγματοποιήθηκε με το αντιδραστήριο UniQ PINP RIA (Orion Diagnostica Oy, Espoo, Finland), που χρησιμοποιείται για τον ραδιοανοσολογικό

προσδιορισμό του ακέραιου αμινοτελικού προπεπτιδίου του προκολλαγόνου τύπου I (PIINP), στον ανθρώπινο ορό. Το αντιδραστήριο περιλαμβάνει 7 πρότυπα διαλύματα (αντίστοιχων συγκεντρώσεων σε  $\mu\text{g/l}$ :  $S_0=0$  -  $S_1=1,0$  -  $S_2=2,5$  -  $S_3=5,0$  -  $S_4=10$  -  $S_5=25$  -  $S_6=50$ ), έναν ορό ελέγχου ( $C=5,2\pm 0,9\mu\text{g/l}$ ), ραδιενεργό ιχνηθέτη ( $^{125}\text{-PIIINP}$ ), αντίσωμα anti-PIIINP, διαχωριστικό διάλυμα.

#### Αρχή της μεθόδου

Η μέθοδος βασίζεται στον ανταγωνισμό γνωστής ποσότητας ραδιοσημασμένου PIIINP (Tracer,  $^{125}\text{-PIIINP}$ ) και άγνωστης συγκέντρωσης μη σημασμένου PIIINP (στα δείγματα ή τα πρότυπα), για περιορισμένες θέσεις δέσμησης του πολυκλωνικού αντισώματος (anti-PIIINP). Μετά το πέρας της επώασης, γίνεται διαχωρισμός του σύμπλοκου αντιγόνου-αντισώματος από το ελεύθερο αντίσωμα (tracer) με φυγοκέντρηση. Η μετρούμενη ραδιενέργεια είναι αντιστρόφως ανάλογη της συγκέντρωσης του PIIINP στο αρχικό δείγμα.

#### Πρωτόκολλο δοκιμασίας

Γίνεται προετοιμασία απλών σωληναρίων για την μη ειδική δέσμηση - NSB, τα πρότυπα, τους ορούς ελέγχου και τα άγνωστα δείγματα. Διανέμουμε στα αντίστοιχα σωληνάρια 200μl προτύπων, μαρτύρων και δειγμάτων. Στη συνέχεια διανέμονται 200μl ιχνηθέτη  $^{125}\text{-PIIINP}$  σε όλους τους σωλήνες και κατόπιν 200μl αντιορού anti-PIIINP (εκτός των σωληναρίων NSB, όπου προσθέτουμε αντίστοιχη ποσότητα αποσταγμένου νερού). Ακολουθεί ανάμιξη σε vortex και επώαση 2 ώρες σε θερμοκρασία  $37^\circ\text{C}$  (υδατόλουτρο). Μετά την επώαση προσθέτουμε 500μl διαχωριστικού διαλύματος σε όλα τα σωληνάρια, τα οποία στη συνέχεια επωάζονται 30 λεπτά σε ΘΔ. Κατόπιν φυγοκεντρούμε τα σωληνάρια για 15 λεπτά (στις 2000g στροφές, σε θερμοκρασία  $4^\circ\text{C}$ ). Μετά τη φυγοκέντρηση αδειάζεται το υπερκείμενο, ακολουθεί μέτρηση της δεσμευμένης ραδιενέργειας κάθε σωληναρίου για 1 λεπτό και υπολογισμός των αποτελεσμάτων.

#### **7.3.8. Καρβοξυτελικό τελοπεπίδιο του κολλαγόνου τύπου I (C-terminal telopeptide of type I collagen - ICTP)**

Η μέτρηση του ICTP πραγματοποιήθηκε με το αντιδραστήριο UniQ ICTP RIA (Orion Diagnostica Oy, Espoo, Finland), που χρησιμοποιείται για τον ραδιοανοσολογικό προσδιορισμό του καρβοξυτελικού τελοπεπτιδίου του κολλαγόνου τύπου I (ICTP), στον

ανθρώπινο ορό. Το αντιδραστήριο περιλαμβάνει 7 πρότυπα διαλύματα (αντίστοιχων συγκεντρώσεων σε  $\mu\text{g/l}$ :  $S_0=0$  -  $S_1=1,0$  -  $S_2=2,5$  -  $S_3=5,0$  -  $S_4=10$  -  $S_5=25$  -  $S_6=50$ ), δύο ορούς ελέγχου ( $C_1=8,9\pm 1,6\mu\text{g/l}$  -  $C_2=21,5\pm 4,3\mu\text{g/l}$ ), ραδιενεργό ιχνηθέτη ( $I^{125}$ - ICTP), αντίσωμα anti- ICTP, διαχωριστικό διάλυμα.

#### Αρχή της μεθόδου

Η μέθοδος βασίζεται στην ανταγωνιστική ραδιοανοσολογική τεχνική, όπου γνωστή συγκέντρωση ραδιοσημασμένου ICTP (Tracer,  $I^{125}$ - ICTP) και άγνωστη συγκέντρωση του μη σημασμένου ICTP (στα δείγματα ή τα πρότυπα), ανταγωνίζονται για περιορισμένες θέσεις ισχυρής δέσμευσης του αντισώματος (anti- ICTP). Μετά το διαχωρισμό ελεύθερου αντισώματος, η μετρούμενη ραδιενέργεια είναι αντιστρόφως ανάλογη της συγκέντρωσης του ICTP στο αρχικό δείγμα.

#### Πρωτόκολλο δοκιμασίας

Διανέμουμε με την ακόλουθη σειρά 100ml προτύπων, μαρτύρων και δειγμάτων σε απλά αντίστοιχα σωληνάκια, 200ml ιχνηθέτη  $I^{125}$ - ICTP σε όλα τα σωληνάκια και 200ml αντιορού anti- ICTP (εκτός των σωληναρίων NSB, όπου προσθέτουμε 200ml απεσταγμένο νερό). Γίνεται ανάμιξη σε vortex και επώαση 2 ώρες σε θερμοκρασία  $37^\circ\text{C}$ . Στη συνέχεια προσθέτουμε 500ml διαχωριστικού διαλύματος και αφήνουμε για επώαση 30 λεπτά σε ΘΔ. Φυγοκεντρούμε τα σωληνάκια για 30 λεπτά ( $\geq 2000\text{g}$  στροφές, σε θερμοκρασία  $4^\circ\text{C}$ ). Μετά τη φυγοκέντρηση αδειάζεται το υπερκείμενο, ακολουθεί μέτρηση της δεσμευμένης ραδιενέργειας κάθε σωληναρίου για 1 λεπτό και υπολογισμός των αποτελεσμάτων.

### **7.4. Στατιστική ανάλυση**

Τα αριθμητικά δεδομένα των συνεχών ποσοτικών μεταβλητών εκφράζονται ως μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση [mean  $\pm$  standard deviation (SD)] ή ως διάμεση τιμή και ενδοτεταρτημοριακό εύρος [median (interquartile range [IQR])], ανάλογα με την κανονικότητά τους, ενώ οι επανατροποποιημένες στις αρχικές μονάδες (Back-transformed) τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή με 95% διάστημα εμπιστοσύνης [mean (confidence interval [CI])]. Οι ποιοτικές κατηγορικές μεταβλητές εκφράζονται ως ποσοστά.

Για την περιγραφική στατιστική των σπινθηρογραφικών ευρημάτων χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος  $\chi^2$  (chi-square test). Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας χρησιμοποιήθηκε τυπικά

η τιμή  $p < 0,05$ . Εντός των πινάκων των αποτελεσμάτων οι στατιστικές σημαντικές τιμές  $p$  αναγράφονται με έντονη γραφή. Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τα λογισμικά Office Excel v. 2016 (Microsoft Inc., Redmond, WA, USA), Prism v. 8 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) και SPSS v.23 (IBM, Armonck, NY, USA).

### ***Συσχέτιση χρωμογρανίνης Α με σπινθηρογραφικά ευρήματα (Μελέτη CgA-ΣΑΜ)***

Για τον έλεγχο της σχέσης ΣΑΜ με την CgA και άλλους προγνωστικούς παράγοντες (φύλο, ηλικία, ΚΕΑΚ, ΕΜ, κάπνισμα, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης), εφαρμόστηκε μονομεταβλητή (univariate) και πολυμεταβλητή (multivariate) δυαδική (binary) –για το ΣΑΜ (φυσιολογικό/παθολογικό)– και πολυωνυμική (multinomial) –για την έκταση ισχαιμίας και ουλής– λογιστική παλινδρόμηση (logistic regression). Στις πολυμεταβλητές αναλύσεις, όλοι οι προγνωστικοί παράγοντες (predictors) χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία ενός μοντέλου παλινδρόμησης με την ταυτόχρονη εισαγωγή όλων των μεταβλητών σε ένα βήμα. Στις μονομεταβλητές αναλύσεις, ελέγχεται η προγνωστική δυνατότητα κάθε μιας μεταβλητής. Συνεχείς μεταβλητές τυποποιήθηκαν έχοντας μέσο όρο το 0 και τυπική απόκλιση 1, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ερμηνεία των κύριων επιδράσεων και αλληλεπιδράσεων.

Για τον έλεγχο της επίδρασης των ευρημάτων του ΣΑΜ, στη σχέση του ΕΜ με τα επίπεδα CgA, εφαρμόστηκε ανάλυση συνδιακύμανσης (analysis of covariance [ANCOVA]) – μετά από προσαρμογή για τις διαφορές σε ηλικία, φύλο και ΚΕΑΚ– για τις ακόλουθες 5 κατηγορίες σπινθηρογραφικών ευρημάτων σαν διχοτόμοι προβλεπτικοί παράγοντες (predictors): (1) παρουσία οποιουδήποτε ελλείμματος (παθολογικό ΣΑΜ) (2) παρουσία αναστρέψιμων ελλειμμάτων (ισχαιμία) (3) παρουσία σταθερών ελλειμμάτων (ουλή) (4) έκταση ισχαιμίας (μικρή ή μέση/μεγάλη ισχαιμία) και (5) έκταση ουλής (μικρή ή μέση/μεγάλη ουλή). Στην ανάλυση η CgA χρησιμοποιήθηκε ως εξαρτημένη μεταβλητή, η οποία μετασχηματίστηκε σε  $100 \cdot \ln(\text{CgA})$ , ώστε να προσεγγίσει την κανονική κατανομή. Το φύλο και το ΕΜ χρησιμοποιήθηκαν επίσης ως διχοτόμοι προβλεπτικοί παράγοντες, ενώ οι συν-μεταβλητές (covariates) ηλικία και ΚΕΑΚ τυποποιήθηκαν στη 1 τυπική απόκλιση (Z-ηλικία, Z-ΚΕΑΚ).

Για την ανάλυση ANCOVA, χρησιμοποιήθηκε η MIXED procedure του λογισμικού SPSS, ενώ χρησιμοποιήθηκε και custom SPSS syntax για την εκτίμηση των επιπέδων των κύριων

επιδράσεων (model-implied effects), μαζί με τα τυπικά σφάλματα (standard errors [SE] και τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας, που δεν παρέχονται άμεσα από το λογισμικό.

### **Συσχέτιση επιπέδων βιοδεικτών με το παλαιό έμφραγμα (Μελέτη ΒΙΟ)**

Πριν από κάθε ανάλυση, οι μετρήσεις των βιοδεικτών ελέγχθηκαν για κανονικότητα, ασυμμετρία (skewness) και ακραίες τιμές (extreme values, outliers) χρησιμοποιώντας θηκογράμματα (box plots) και το τεστ των Shapiro-Wilk. Όλοι οι βιοδείκτες απείχαν από την κανονική κατανομή· έτσι έγιναν οι ακόλουθες μετατροπές: η CgA λογαριθμήθηκε (με βάση το 10) ( $\log_{10}CgA$ )· PINP, PIIINP, και NP μετατράπηκαν σε νεπέριους λογάριθμους (με βάση το e) ( $\ln PINP$ ,  $\ln PIIINP$ ,  $\ln NP$ )· TPA και TPS μετατράπηκαν στην τετραγωνική ρίζα τους ( $\sqrt{TPA}$ ,  $\sqrt{TPS}$ )· ενώ ICTP και CYFRA21-1, για τις οποίες υπήρχαν μετρηθείσες τιμές <1, λογαριθμήθηκαν (με βάση το 10) μετά την προσθήκη μιας μονάδας (+1) σε κάθε αρχική τιμή της αντίστοιχης μεταβλητής ( $\log_{10}ICTP+1$ ,  $\log_{10}CYFRA+1$ ).

Όλες οι μεταβλητές ανταποκρίθηκαν καλά στις προαναφερθείσες μετατροπές (εκτός από μια μικρή απόκλιση από τη γραμμικότητα προς τα αριστερά, δηλαδή για τις πολύ χαμηλές τιμές, για τη CgA και προς τα δεξιά, δηλαδή για τις πολύ υψηλές τιμές, για το TPS), κι έτσι εφαρμόστηκαν παραμετρικές αναλύσεις. Το Box's M τεστ για τον έλεγχο της ισότητας των συν-διακυμάνσεων (covariances), καθώς και πολυμεταβλητή ανάλυση διακύμανσης (multivariate analysis of variance [MANOVA]) χρησιμοποιήθηκαν στις μετατραπείσες μεταβλητές (βιοδείκτες) ως ένα ενιαίο σύνολο. Εφαρμόστηκε το τεστ του Levene για τον έλεγχο της ισότητας των διακυμάνσεων κάθε μεταβλητής ξεχωριστά και στη συνέχεια μονομεταβλητή (univariate) ανάλυση διακύμανσης (analysis of variance [ANOVA]) για τον έλεγχο των διαφορών κάθε βιοδείκτη ξεχωριστά, μεταξύ των ομάδων. Η ανάλυση κατέληξε με post-hoc Scheffe τεστ για όσους βιοδείκτες αναδείχτηκαν από τον μονομεταβλητό έλεγχο ANOVA, με στατιστικά σημαντικές διαφορές, έτσι ώστε να ελεγχθεί μεταξύ ποιων ομάδων υπάρχει αυτή η διαφορά.



## 8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 8.1. Μελέτη Χρωμογρανίνης Α-σπινθηρογραφικών ευρημάτων (CgA-ΣΑΜ)

Όπως αναφέρθηκε αναλυτικά στο κεφάλαιο 7.1, στην μελέτη της σχέσης της χρωμογρανίνης με τα ευρήματα του ΣΑΜ (μελέτη CgA-ΣΑΜ), το σύνολο των 307 ασθενών χωρίστηκε σε 2 ομάδες: Ομάδα 1 (ΕΜΦ) και ομάδα 2 (ΕΛ).

#### 8.1.1. Σπινθηρογραφικά ευρήματα

Όπως είναι αναμενόμενο, η ομάδα ΕΜΦ είχε σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό παθολογικό ΣΑΜ, συγκριτικά με την ομάδα ΕΛ, τόσο στην ποιοτική εκτίμησή του, όσο και στην ημιποσοτική ανάλυση για όλες τις παραμέτρους (SSS, SRS, SDS) (όλα τα  $p < 0,001$ ). Από το σύνολο των ασθενών ( $n=307$ ) οι 173 (56,4%) είχαν ΣΑΜ που κατατάχθηκε στην κατηγορία του φυσιολογικού (χωρίς παθολογικά ευρήματα ή ελάχιστα/αμφίβολα ευρήματα). Όπως εξηγήθηκε στο κεφ. 7.2.5, το SDS θεωρείται αντιπροσωπευτικό των αναστρέψιμων ελλειμμάτων (ισχαιμία), ενώ το SRS χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης των σταθερών ελλειμμάτων. Η ημιποσοτική ανάλυση έδειξε ότι περισσότερο από τα 2/3 των εμφραγματιών (68,6%) είχαν παθολογικό SDS, ενώ μόνο 31,4% είχαν φυσιολογικό ΣΑΜ ή οριακά ευρήματα. Αντίθετα, η πλειονότητα (77,8%) των ασθενών της ομάδας ελέγχου είχαν ΣΑΜ που κατατάχθηκε στην κατηγορία των φυσιολογικών και μόνο 42 εξ' αυτών (22,2%) είχαν παθολογικό ΣΑΜ, που αφορούσε κυρίως ήπια ευρήματα. Το ποσοστό των ασθενών με ήπια ( $SDS < 3$ ), μέτρια ( $SDS = 3-4$ ), ή σημαντικά ( $SDS > 6$ ) παθολογικό ΣΑΜ στην ομάδα ΕΜΦ, ήταν σημαντικά υψηλότερο από την ομάδα ΕΛ (34,7%, 14,4%, και 19,5% έναντι 14,3%, 4,7%, και 3,2%, αντίστοιχα·  $p < 0,001$ ) (**Πίνακας 8.1**).

Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών στην ομάδα ΕΛ (93,1%) δεν είχε καθόλου ή μόνο ελάχιστα έως ήπια παθολογικά ευρήματα στο SPECT ηρεμίας ( $SRS < 4$ ), ενώ για την ομάδα των εμφραγματιών, το ποσοστό αυτό ήταν 52,6%. Κανένας από τους ασθενείς της ομάδας ΕΛ δεν είχε σημαντικά παθολογικό σπινθηρογράφημα ηρεμίας ( $SRS > 14$ ), και μόνο ένας είχε μέτρια παθολογικό ( $SRS = 9$ ). Από την άλλη πλευρά, 37 ασθενείς (28,8%) στην ομάδα ΕΜΦ, είχαν μέτρια ή σημαντικά παθολογική απεικόνιση ηρεμίας (**Πίνακας 8.2**).

Πίνακας 8.1. Αποτελέσματα ημιποσοτικής ανάλυσης ΣΑΜ

<u>Ευρήματα ΣΑΜ</u>	Ομάδα ΕΜΦ (n=118)		Ομάδα ΕΛ (n=189)	
	n	%	n	%
<b>Φυσιολογικό/Οριακά ευρήματα (SDS&lt;3)</b>	37	31,4%	147	77,8 %
<b>Ήπια παθολογικό (SDS=3-4)</b>	41	34,7%	27	14,3 %
<b>Μέτρια παθολογικό (SDS=5-6)</b>	17	14,4 %	9	4,7%
<b>Σημαντικά παθολογικό (SDS&gt;6)</b>	23	19,5%	6	3,2 %

Πίνακας 8.2. Αποτελέσματα ημιποσοτικής ανάλυσης για το SRS

<u>SRS</u>	Ομάδα ΕΜΦ (n=118)		Ομάδα ΕΛ (n=189)	
	n	%	n	%
<b>&lt;4</b>	62	52,6%	176	93,1 %
<b>4-8</b>	22	18,6%	12	6,3 %
<b>9-13</b>	13	11,0 %	1	0,6%
<b>&gt;14</b>	21	17,8%	0	0,0%

### 8.1.2. Σχέση σπινθηρογραφικών ευρημάτων με CgA

#### Λογιστική παλινδρόμηση

Η λογιστική πολυμεταβλητή παλινδρόμηση εφαρμόστηκε για να εξετάσει τη σχέση μεταξύ των εξαρτημένων μεταβλητών που αφορούν το ΣΑΜ (παθολογικό ΣΑΜ, έκταση ισχαιμίας ή ουλής) και διάφορων προβλεπτικών μεταβλητών (φύλο, CgA, ΚΕΑΚ, κάπνισμα, ΕΜ, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση και λήψη φαρμάκων [β-αποκλειστές, ανταγωνιστές αντλίας Ca<sup>++</sup> και ανταγωνιστές ΜΕΑ]). Οι συνεχείς μεταβλητές CgA και ΚΕΑΚ τυποποιήθηκαν στην μέση τιμή και 1 σταθερή απόκλιση (ZCgA, ZΚΕΑΚ). Οι υπόλοιπες κατηγορικές μεταβλητές, καθώς και οι απόλυτες και σχετικές συχνότητές τους, φαίνονται στον **Πίνακα 8.3**.

**Πίνακας 8.3** Κατηγορικές προγνωστικές μεταβλητές στο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης

		n	%
Φύλο	Άνδρας*	202	65,8
	Γυναίκα	105	34,2
EM	Όχι*	189	61,6
	Ναι	118	38,4
Κάπνισμα	Όχι*	238	77,5
	Ναι	69	22,5
Υπερλιπιδαιμία	Όχι*	93	30,3
	Ναι	214	69,7
Σακχαρώδης Διαβήτης	Όχι*	227	73,9
	Ναι	80	26,1
Υπέρταση	Όχι*	65	21,2
	Ναι	242	78,8
Β-αναστολείς	Όχι*	142	46,2
	Ναι	165	53,8
Αναστολείς διαύλων Ca <sup>++</sup>	Όχι*	255	83,1
	Ναι	52	17,9
Αναστολείς MEA	Όχι*	82	26,7
	Ναι	225	73,3

\* Αναφέρεται στην κατηγορία αναφοράς που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση

Ο έλεγχος μεταξύ του πλήρους μοντέλου και ενός μοντέλου με το σημείο τομής (intercept) μόνο, βρέθηκε στατιστικά σημαντικός  $\chi^2 (8, n=307)=173,32^*$   $p<0,001$ . Το μοντέλο μπορεί να κατατάξει σωστά το 87,9% των ασθενών με φυσιολογικό ΣΑΜ και 73,9% αυτών με παθολογικό ΣΑΜ με συνολικό ποσοστό αληθώς θετικών 81,8%.

Στον **Πίνακα 8.4** φαίνεται ο συντελεστής λογιστικής παλινδρόμησης, το Wald τεστ και ο λόγος των πιθανοτήτων (odds ratio) για καθένα από τους προγνωστικούς παράγοντες, εκ των οποίων φύλο, CgA, ΚΕΑΚ, EM, και ΣΔ φαίνεται να έχουν στατιστικά σημαντική επίδραση. Ο λόγος των πιθανοτήτων για το φύλο δείχνει ότι –με σταθερούς τους υπόλοιπους παράγοντες- μια γυναίκα έχει 6,69 φορές μικρότερη πιθανότητα να έχει

παθολογικό ΣΑΜ από έναν άνδρα. Κατά τον ίδιο τρόπο, ο λόγος πιθανοτήτων για Z-CgA και Z-KEAK δείχνει πως αύξηση της CgA και του KEAK κατά 1 SD σχετίζεται με 1,52 και 1,88 φορές, αντίστοιχα, μικρότερη πιθανότητα για παθολογικό ΣΑΜ. Αναμενόμενα, ιστορικό ΕΜ σχετίζεται με ~10 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα παθολογικού ΣΑΜ. Επίσης ασθενής με ΣΔ βρέθηκε να έχει ~ 2.5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για παθολογικό ΣΑΜ.

**Πίνακας 8.4.** Λογιστική παλινδρόμηση πρόβλεψης ΣΑΜ από φύλο, CgA, KEAK, κάπνισμα, υπέρταση, ΣΔ, υπερλιπιδαιμία, ΕΜ.

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
φύλο	-1,900	0,406	21,938	1	<b>&lt;0,001</b>	0,150	0,068	0,331
ZCgA	-0,419	0,195	4,606	1	<b>0,032</b>	0,658	0,448	0,964
ZKEAK	-0,633	0,243	6,811	1	<b>0,009</b>	0,531	0,330	0,854
κάπνισμα	-0,121	0,383	0,099	1	0,753	0,886	0,418	1,878
υπέρταση	0,552	0,415	1,766	1	0,184	1,737	0,769	3,920
ΕΜ	2,307	0,420	30,207	1	<b>&lt;0,001</b>	10,042	4,411	22,860
ΣΔ	0,920	0,371	6,143	1	<b>0,013</b>	2,510	1,212	5,196
Υπερλιπιδαιμία	-0,386	0,384	1,009	1	0,315	0,680	0,320	1,444
Σταθερά (Constant)	-1,052	0,425	6,123	1	0,013	0,349		

Από την μονομεταβλητή ανάλυση φάνηκε ότι: οι γυναίκες είχαν 11,8 φορές μικρότερη πιθανότητα για παθολογικό ΣΑΜ σε σχέση με τους άντρες,  $\chi^2 (1, n=307)=74,76$   $p<0,001$ · αύξηση του KEAK κατά 1 SD συνδέεται με 3,72 φορές μικρότερη πιθανότητα παθολογικού ΣΑΜ,  $\chi^2 (1, n=307)=79,15$   $p<0,001$ · υπέρταση, ΣΔ και υπερλιπιδαιμία σχετίζονται με διπλάσια πιθανότητα παθολογικού ΣΑΜ ( $\chi^2 (1, n=307)=8,85$ ,  $p=0,004$ ·  $\chi^2 (1, n=307)=123,19$ ,  $p<0,001$ ·  $\chi^2 (1, n=307)=8,61$ ,  $p=0,003$ · αντίστοιχα), ενώ ιστορικό ΕΜ σχετίζεται με ~19 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα παθολογικού ΣΑΜ,  $\chi^2 (1, n=307)=9,98$ ,  $p=0,002$ .

Το μοντέλο πολυωνυμικής λογιστικής παλινδρόμησης για την έκταση ισχαιμίας, ελέγχθηκε σε σχέση με το μοντέλο με το intercept μόνο και βρέθηκε στατιστικά σημαντικό  $\chi^2 (14, n=307)=93,69$ ·  $p<0,001$ . Οι παράμετροι του μοντέλου φαίνονται στον **Πίνακα 8.5**.

Από το μοντέλο αυτό φαίνεται ότι –με τον έλεγχο των υπόλοιπων παραγόντων- οι άντρες συγκριτικά με τις γυναίκες έχουν 4,86 και 6,34 περισσότερες πιθανότητες να έχουν μικρής ή μέσης/μεγάλης έκτασης ισχαιμία αντίστοιχα, παρά να μην έχουν ισχαιμία. Επίσης, οι ασθενείς της ομάδας ΕΛ, έχουν 3,39 φορές λιγότερες πιθανότητες να έχουν μικρή ισχαιμία και 8,14 φορές λιγότερες πιθανότητες να έχουν μέση/μεγάλη ισχαιμία, σε σχέση

με το να μην έχουν ισχαιμία. Οι μη διαβητικοί ασθενείς έχουν 2,4 φορές μικρότερη πιθανότητα να έχουν μέσης/μεγάλης έκτασης ισχαιμία, παρά όχι ισχαιμία και οι νορμοτασικοί ασθενείς έχουν 2,23 φορές μικρότερη πιθανότητα να έχουν μικρής έκτασης ισχαιμία, παρά να μην έχουν ισχαιμία.

**Πίνακας 8.5.** Παράμετροι του μοντέλου έκτασης ισχαιμίας

ΕΚΤΑΣΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ	B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp(B)	
							Lower Bound	Upper Bound
ΜΙΚΡΗ	Intercept	0,638	0,474	1,811	1	0,178		
	ZKEAK	0,198	0,206	0,929	1	0,335	1,219	0,815 1,825
	ZCgA	-0,288	0,158	3,303	1	0,069	0,750	0,550 1,023
	[φύλο=0]	1,581	0,317	24,826	1	<b>0,000</b>	4,861	2,610 9,053
	[φύλο=1]	0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
	[ΣΔ=0]	-0,365	0,342	1,143	1	0,285	0,694	0,355 1,356
	[ΣΔ=1]	0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
	[EM=0]	-1,222	0,439	7,731	1	<b>0,005</b>	0,295	0,125 0,697
	[EM=1]	0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
	[Υπερτ.=0]	-0,801	0,346	5,344	1	<b>0,021</b>	0,449	0,228 0,885
	[Υπερτ.=1]	0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
	[Υπερλιπ.=0]	0,060	0,315	0,036	1	0,850	1,062	0,572 1,970
	[Υπερλιπ.=1]	0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
	ΜΕΣΗ-ΜΕΓΑΛΗ	Intercept	-0,029	0,654	0,002	1	0,965	
ZKEAK		0,158	0,246	0,409	1	0,522	1,171	0,722 1,897
ZCgA		-0,159	0,196	0,660	1	0,417	0,853	0,581 1,252
[φύλο=0]		1,847	0,528	12,231	1	<b>0,000</b>	6,340	2,252 17,848
[φύλο=1]		0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
[ΣΔ=0]		-0,877	0,438	4,013	1	<b>0,045</b>	0,416	0,176 0,981
[ΣΔ=1]		0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
[EM=0]		-2,097	0,569	13,574	1	<b>0,000</b>	0,123	0,040 0,375
[EM=1]		0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
[Υπερτ.=0]		-1,092	0,575	3,598	1	0,058	0,336	0,109 1,037
[Υπερτ.=1]		0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
[Υπερλιπ.=0]		0,169	0,489	0,119	1	0,730	1,184	0,454 3,088
[Υπερλιπ.=1]		0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.

<sup>a</sup> Αναφέρεται στην ομάδα αναφοράς που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση

Μονομεταβλητή ανάλυση έδειξε ότι: οι άνδρες έχουν 5,57 και 10,4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν μικρής και μέσης/μεγάλης έκτασης ισχαιμία αντίστοιχα, παρά να μην έχουν ισχαιμία,  $\chi^2 (2, n=307)=54,41$   $p<0,001$ \* απουσία ιστορικού ΕΜ σχετίζεται με 4,22 και 12,2 φορές λιγότερες πιθανότητες παρουσίας μικρής και μέσης/μεγάλης έκτασης ισχαιμία αντίστοιχα, παρά απουσία ισχαιμίας,  $\chi^2 (2, n=307)=48,32$   $p<0,001$ \* η απουσία ΣΔ σχετίζεται με 2,9 φορές μικρότερη πιθανότητα μέσης/μεγάλης ισχαιμίας, παρά όχι ισχαιμία,  $\chi^2 (2, n=307)=7,78$   $p=0,02$ \* απουσία υπέρτασης σχετίζεται με 1,9 και 3,55 φορές λιγότερες πιθανότητες ανάδειξης μικρής και μέσης/μεγάλης έκτασης ισχαιμία αντίστοιχα, παρά να μην αναδείξει ισχαιμία,  $\chi^2 (2, n=307)=8,99$   $p=0,011$ . Τέλος, αύξηση κατά 1 SD του ΚΕΑΚ σχετίζεται με 1,5 και 2,1 φορές μικρότερη πιθανότητα μικρής και μέσης/μεγάλης έκτασης ισχαιμία αντίστοιχα, παρά απουσία ισχαιμίας  $\chi^2 (2, n=307)=18,78$   $p<0,001$ .

Το μοντέλο για την έκταση της ουλής, φαίνεται στον **Πίνακα 8.6**, όπου δείχνει ότι οι άνδρες έχουν 10,8 περισσότερες πιθανότητες συγκριτικά με τις γυναίκες να έχουν μέσης/μεγάλης έκτασης ουλή, παρά να μην έχουν (πάντα ελέγχοντας τους υπόλοιπους παράγοντες του μοντέλου). Ασθενείς χωρίς ιστορικό ΕΜ έχουν 45,6 μικρότερη πιθανότητα να έχουν μικρή ουλή και πρακτικά καμία πιθανότητα να έχουν μέσης/μεγάλης έκτασης ουλή, συγκριτικά με το να μην έχουν ουλή. Αύξηση του ΚΕΑΚ κατά 1 SD σχετίζεται με 2,5 και 8,5 φορές μικρότερη πιθανότητα για μικρή και μέση/μεγάλη ουλή αντίστοιχα, παρά απουσία ουλής.

Μονομεταβλητή ανάλυση έδειξε ότι οι άνδρες είχαν 4,3 και 26,2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν μικρή και μέση/μεγάλη ουλή αντίστοιχα, παρά καθόλου ευρήματα ουλής,  $\chi^2 (2, n=307)=35,11$   $p<0,001$ \* απουσία υπερλιπιδαιμίας σχετίζεται με 3,3 και 4,6 φορές λιγότερες πιθανότητες μικρής και μέσης/μεγάλης έκτασης ουλή,  $\chi^2 (2, n=307)=15,18$   $p=0,001$ . Οι μη εμφραγματίες έχουν 45,6 λιγότερες πιθανότητες να έχουν μικρή ουλή και ουσιαστικά καμία πιθανότητα να έχουν μέσης/μεγάλης έκτασης ουλή συγκριτικά με την απουσία ουλής,  $\chi^2 (2, n=307)=146,48$   $p<0,001$ . Αύξηση της CgA κατά 1 SD σχετίζεται με 1,7 και 1,4 φορές περισσότερες πιθανότητες για μικρή και μέση/μεγάλη ουλή αντίστοιχα,  $\chi^2 (2, n=307)=12,08$   $p=0,002$ . Τέλος, αύξηση του ΚΕΑΚ κατά 1 SD σχετίζεται με 5,8 και 13,1 φορές μικρότερη πιθανότητα για ανάδειξη μικρής και μέσης/μεγάλης έκτασης ουλή, παρά για μη ανάδειξη ουλής,  $\chi^2 (2, n=307)=142,7$   $p<0,001$ .

Πίνακας 8.6. Παράμετροι του μοντέλου για την έκτασης ουλής

ΕΚΤΑΣΗ ΟΥΛΗΣ	B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp(B)	
							Lower Bound	Upper Bound
ΜΙΚΡΗ	Intercept	-1,880	0,854	4,845	1	0,028		
	ZCgA	0,223	0,219	1,042	1	0,307	1,250	0,814 1,918
	ZKEAK	-0,936	0,354	6,999	1	<b>0,008</b>	0,392	0,196 0,785
	[φύλο=0]	0,703	0,718	0,961	1	0,327	2,021	0,495 8,250
	[φύλο=1]	0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
	[ΣΔ=0]	0,082	0,560	0,021	1	0,884	1,085	0,362 3,254
	[ΣΔ=1]	0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
	[EM=0]	-3,818	1,118	11,652	1	<b>0,001</b>	0,022	0,002 0,197
	[EM=1]	0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
	[Υπερτ.=0]	-0,161	0,922	0,031	1	0,861	0,851	0,140 5,188
	[Υπερτ.=1]	0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
	[Υπερλιπ.=0]	0,552	0,756	0,534	1	0,465	1,737	0,395 7,647
	[Υπερλιπ.=1]	0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
ΜΕΣΗ-ΜΕΓΑΛΗ	Intercept	-3,821	1,319	8,391	1	0,004		
	ZCgA	-,401	0,295	1,845	1	0,174	0,670	0,376 1,194
	ZKEAK	-2,147	0,412	27,140	1	<b>0,000</b>	0,117	0,052 0,262
	[φύλο=0]	2,381	1,216	3,833	1	0,050	10,821	0,997 117,396
	[φύλο=1]	0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
	[ΣΔ=0]	-,644	0,608	1,122	1	0,289	0,525	0,160 1,729
	[ΣΔ=1]	0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
	[EM=0]	-22,033	0,000	.	1	<b>0,000</b>	2,698E-10	2,698E-10 2,698E-10
	[EM=1]	0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
	[Υπερτ.=0]	1,220	0,876	1,943	1	0,163	3,389	0,609 18,854
	[Υπερτ.=1]	0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
	[Υπερλιπ.=0]	0,158	0,967	0,027	1	0,870	1,172	0,176 7,792
	[Υπερλιπ.=1]	0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.

<sup>a</sup> Αναφέρεται στην ομάδα αναφοράς που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση

### Ανάλυση ANCOVA

Διενεργήθηκαν μονομεταβλητοί έλεγχοι λογιστικής παλινδρόμησης για τον έλεγχο των παραγόντων που επηρεάζουν στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα CgA. Από τους ελέγχους αυτούς προέκυψε ότι παράγοντες ηλικία, φύλο και KEAK έχουν σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα CgA ( $p=0,025$ ,  $p=0,001$  και  $p<0,001$  αντίστοιχα). Αντίθετα, κάπνισμα, υπέρταση, διαβήτης, υπερλιπιδαιμία και φαρμακευτική αγωγή δεν βρέθηκε να έχουν κάποια συσχέτιση· έτσι οι τελευταίοι δεν περιλήφθηκαν ως προγνωστικοί παράγοντες στα 5 μοντέλα (covariance models) της επακόλουθης ανάλυσης συνδιακύμανσης.

Όπως αναφέρθηκε αναλυτικά στο κεφ. 7.4, ελέγχθηκε η επίδραση του EM στα επίπεδα της CgA και η πιθανή επιρροή (mediation) από τα ευρήματα ΣΑΜ (παθολογικό ΣΑΜ, παρουσία ισχαιμίας ή ουλής και έκταση αυτών). Τα αποτελέσματα της ανάλυσης ANCOVA (parameter estimates) για κάθε ένα από τα 5 μοντέλα παρατίθενται στους **Πίνακες 8.7-8.11**.

Σε όλα τα μοντέλα η επίδραση του φύλου ήταν στατιστικά σημαντική, με τις γυναίκες να έχουν υψηλότερες τιμές από τους άντρες ( $p=0,008 - 0,025$ ). Η επίδραση της ηλικίας και του ΚΕΑΚ (παράγοντες μη σχετιζόμενοι με το EM –unconditional) βρέθηκε στατιστικά σημαντική, και συγκεκριμένα αύξηση της ηλικίας κατά 1 SD ή μείωση του ΚΕΑΚ κατά 1 SD βρέθηκε να σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα CgA (όλα τα  $p<0,001$ ).

**Πίνακας 8.7** Ανάλυση διακύμανσης για την επίδραση του ΣΑΜ στη σχέση EM-CgA

Parameter	Estimate	Std. Error	df	t	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Intercept	465,14	13,09	300	35,529	<b>&lt;0,001</b>	439,37	490,90
[φύλο=άνδρας]	-25,01	10,97	300	-2,279	<b>0,023</b>	-46,60	-3,42
[φύλο=γυναίκα]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
[EM=όχι]	-18,30	16,26	300	-1,126	0,261	-50,30	13,69
[EM=ναι]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
[ΣΑΜ=φυσιολογικό]	32,09	18,65	300	1,720	0,086	-4,62	68,80
[ΣΑΜ=παθολογικό]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
Z-ηλικία	17,18	4,55	300	3,774	<b>&lt;0,001</b>	8,22	26,14
Z-ΚΕΑΚ	-27,39	5,74	300	-4,771	<b>&lt;0,001</b>	-38,69	-16,09
[EM=όχι] * [ΣΑΜ=φυσιολ.]	-24,59	23,55	300	-1,044	0,297	-70,94	21,76
[EM=όχι] * [ΣΑΜ=παθολ.]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
[EM=ναι] * [ΣΑΜ=φυσιολ.]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
[EM=ναι] * [ΣΑΜ=παθολ.]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.

a. ομάδα αναφοράς



**Πίνακας 8.8** Ανάλυση διακύμανσης για την επίδραση της ισχαιμίας στη σχέση EM-CgA

Parameter	Estimate	Std. Error	df	t	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Intercept	470,320	13,256	300	35,479	<b>&lt;0,001</b>	444,232	496,407
[φύλο=άνδρας]	-25,884	11,005	300	-2,352	<b>0,019</b>	-47,543	-4,225
[φύλο=γυναίκα]	0 <sup>b</sup>	0	.	.	.	.	.
[EM=όχι]	-23,281	16,400	300	-1,420	0,157	-55,557	8,994
[EM=ναι]	0 <sup>b</sup>	0	.	.	.	.	.
[ισχαιμία=όχι]	8,365	15,285	300	,547	0,585	-21,716	38,447
[ισχαιμία=ναι]	0 <sup>b</sup>	0	.	.	.	.	.
Z-ηλικία	17,669	4,562	300	3,873	<b>&lt;0,001</b>	8,690	26,648
Z-ΚΕΑΚ	-25,750	5,687	300	-4,528	<b>&lt;0,001</b>	-36,942	-14,557
[EM=όχι] * [ισχαιμία=όχι]	-1,526	21,316	300	-,072	0,943	-43,476	40,424
[EM=όχι] * [ισχαιμία=ναι]	0 <sup>b</sup>	0	.	.	.	.	.
[EM=ναι] * [ισχαιμία=όχι]	0 <sup>b</sup>	0	.	.	.	.	.
[EM=ναι] * [ισχαιμία=ναι]	0 <sup>b</sup>	0	.	.	.	.	.

a. ομάδα αναφοράς

**Πίνακας 8.9** Ανάλυση διακύμανσης για την επίδραση της ουλής στη σχέση EM-CgA

Parameter	Estimate	Std. Error	df	t	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Intercept	478,245	14,960	300	31,968	<b>&lt;0,001</b>	448,805	507,686
[φύλο=άνδρας]	-27,773	10,360	300	-2,681	<b>0,008</b>	-48,163	-7,383
[φύλο=γυναίκα]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
[EM=όχι]	-16,651	77,387	300	-0,215	0,830	-168,947	135,643
[EM=ναι]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
[ουλή=όχι]	-6,178	15,495	300	-0,399	0,690	-36,672	24,315
[ουλή=ναι]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
Z-ηλικία	17,490	4,543	300	3,849	<b>&lt;0,001</b>	8,549	26,432
Z-ΚΕΑΚ	-24,713	6,222	300	-3,972	<b>&lt;0,001</b>	-36,959	-12,467
[EM=όχι] * [ουλή=όχι]	-2,477	78,133	300	-0,032	0,975	-156,241	151,286
[EM=ναι] * [ουλή=όχι]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
[EM=ναι] * [ουλή=ναι]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.

a. ομάδα αναφοράς

Πίνακας 8.10 Ανάλυση διακύμανσης για την επίδραση της έκτασης ισχαιμίας στη σχέση EM-CgA

Parameter	Estimate	Std. Error	df	t	Sig.	95% Conf. Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Intercept	486,629	16,652	298	29,222	<0,001	453,856	519,402
[φύλο=άνδρας]	-25,394	11,258	298	-2,256	0,025	-47,551	-3,237
[φύλο=γυναίκα]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
[EM=όχι]	-24,365	25,196	298	-,967	0,334	-73,952	25,221
[EM=ναι]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
[ισχαιμία=όχι]	-20,431	22,593	298	-,904	0,367	-64,896	24,033
[ισχαιμία=μικρή έκταση]	-19,706	16,282	298	-1,210	0,227	-51,750	12,337
[ισχαιμία=μέση/μεγάλη έκταση]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
Z-ηλικία	17,437	4,561	298	3,823	<0,001	8,459	26,414
Z-ΚΕΑΚ	-25,912	5,786	298	-4,478	<0,001	-37,300	-14,525
[EM=όχι] * [ισχαιμία=όχι]	14,728	32,395	298	,455	0,650	-49,026	78,484
[EM=όχι] * [ισχαιμία=μικρή έκταση]	3,409	27,644	298	,123	0,902	-50,994	57,813
[EM=όχι] * [ισχαιμία=μέση/μεγάλη έκτ.]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
[EM=ναι] * [ισχαιμία=όχι]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
[EM=ναι] * [ισχαιμία=μικρή έκταση]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
[EM=ναι] * [ισχαιμία=μέση/μεγάλη έκτ.]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.

a. ομάδα αναφοράς

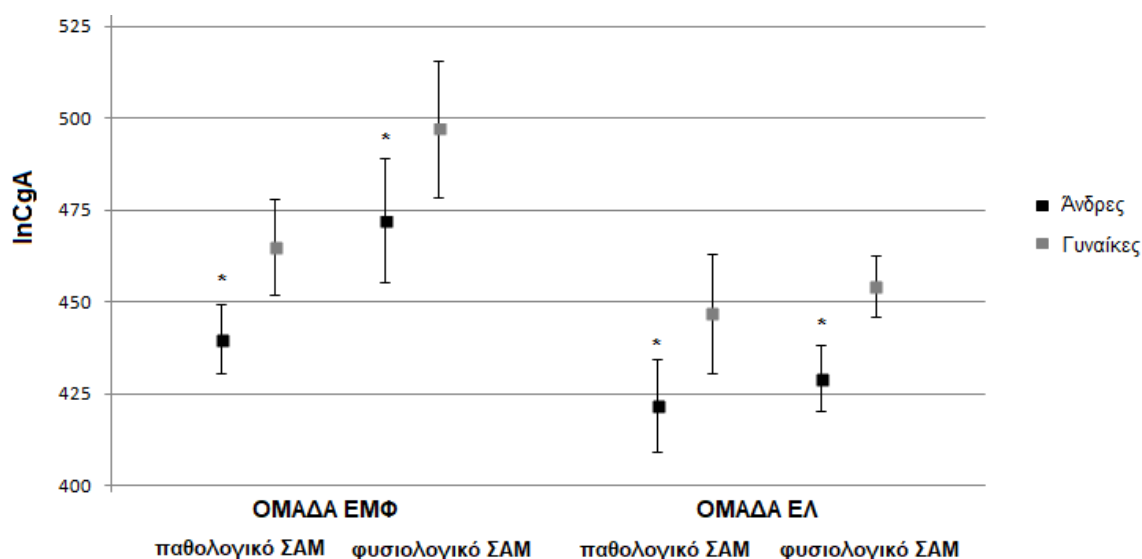
Πίνακας 8.11 Ανάλυση διακύμανσης για την επίδραση της έκτασης ουλής στη σχέση EM-CgA

Parameter	Estimate	Std. Error	df	t	Sig.	95% Conf. Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Intercept	443,130	17,840	299	24,838	<0,001	408,020	478,240
[φύλο=άνδρας]	-26,821	10,168	299	-2,638	0,009	-46,832	-6,810
[φύλο=γυναίκα]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
[EM=όχι]	-52,174	76,510	299	-,682	0,496	-202,745	98,395
[EM=ναι]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
[ουλή=όχι]	25,730	18,082	299	1,423	0,156	-9,854	61,315
[ουλή=μικρή έκταση]	68,986	19,565	299	3,526	<0,001	30,481	107,490
[ουλή=μέση/μεγάλη έκταση]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
Z-ηλικία	17,121	4,458	299	3,840	<0,001	8,346	25,896
Z-ΚΕΑΚ	-29,964	6,297	299	-4,758	<0,001	-42,358	-17,570
[EM=όχι] * [ουλή=όχι]	38,314	77,429	299	,495	0,621	-114,064	190,693
[EM=όχι] * [ουλή=μικρή έκταση]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
[EM=ναι] * [ουλή=όχι]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
[EM=ναι] * [ουλή=μικρή έκταση]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.
[EM=ναι] * [ουλή=μέση/μεγάλη έκτ.]	0 <sup>a</sup>	0	.	.	.	.	.

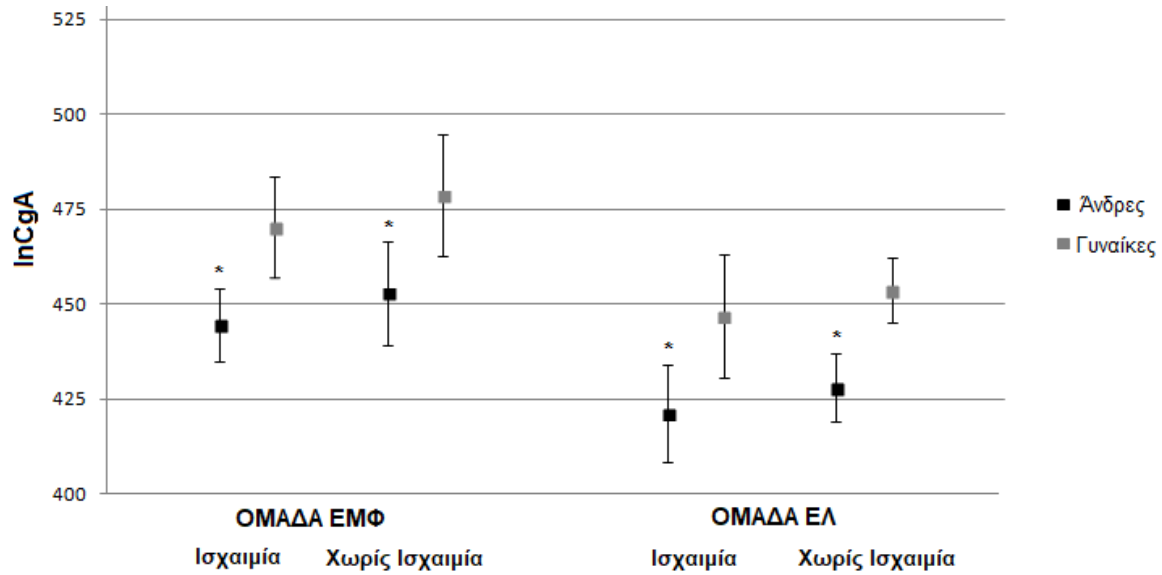
a. ομάδα αναφοράς

Ο έλεγχος της αλληλεπίδρασης του EM με κάθε μια από τις 5 κατηγορίες ΣΑΜ (παθολογικό ΣΑΜ, ισχαιμία, ουλή, έκταση ισχαιμίας, έκταση ουλής) δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στα μέσα επίπεδα CgA (mean) μεταξύ της ομάδας EMΦ και την ομάδας ΕΛ σε καμία από τις κατηγορίες ΣΑΜ. Συγκεκριμένα, στην ομάδα EMΦ, οι ασθενείς με φυσιολογικό ΣΑΜ τείνουν να εμφανίζουν υψηλότερες τιμές CgA συγκριτικά με αυτούς με παθολογικό ΣΑΜ, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0,086$ ) **Πίνακας 8.7 & Γράφημα 8.1**. Ομοίως, οι ασθενείς της ομάδας EMΦ που είχαν ΣΑΜ με ευρήματα ισχαιμίας ή χωρίς, καθώς και αυτοί με ΣΑΜ με ευρήματα ουλής ή όχι, δεν εμφάνιζαν διαφορές στα επίπεδα CgA ορού (**Πίνακες 8.8-8.9 & Γραφήματα 8.2-8.3**). Επίσης μη στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρούνται και στην ομάδα ΕΛ (**Πίνακες 8.7-8.9 & Γραφήματα 8.1-8.3**).

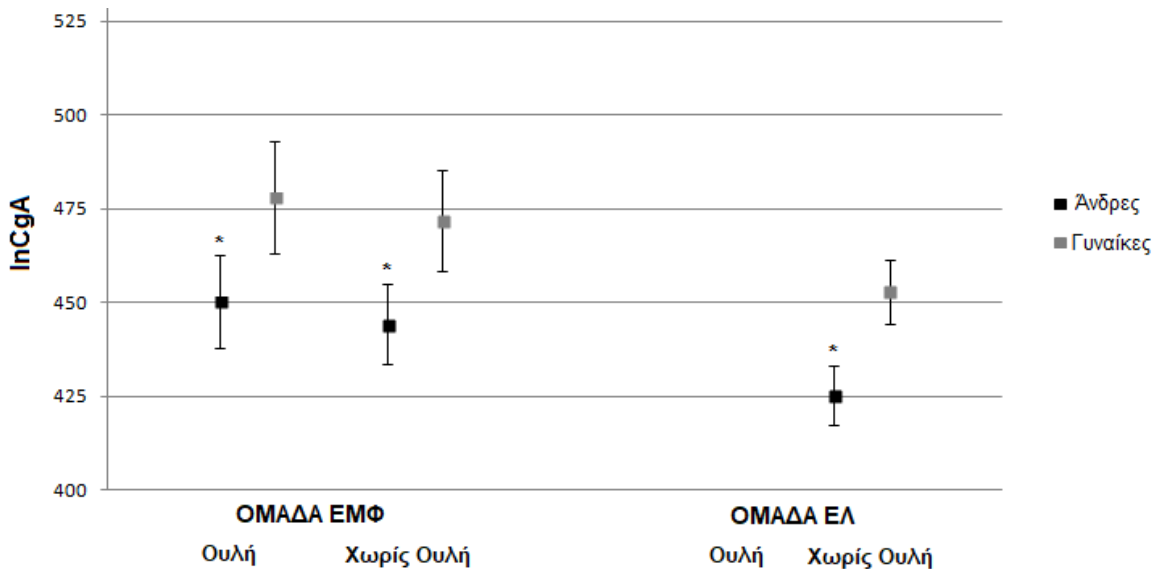
Οι ασθενείς της ομάδας EMΦ με μέση/μεγάλη έκταση ισχαιμίας, εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές CgA σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ΕΛ με αντίστοιχα ευρήματα ΣΑΜ, αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική [-18,5% (-47,7; 27,2%0,  $p=0,367$ ). Στους ασθενείς της ομάδας EMΦ ούτε η απουσία ισχαιμίας, ούτε η μικρής έκτασης ισχαιμία βρέθηκε να σχετίζεται με τα επίπεδα CgA συγκριτικά με τη μέσης/μεγάλης έκτασης ισχαιμία. Κανείς από τους ασθενείς της ομάδας ΕΛ δεν είχε ΣΑΜ με ευρήματα ουλής, ενώ για τους ασθενείς της ομάδας EMΦ το ΣΑΜ με ευρήματα μικρής έκτασης ουλής -και όχι το ΣΑΜ με απουσία ουλής- σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα CgA συγκριτικά με το ΣΑΜ με μέσης/μεγάλης έκτασης ουλή [99,3% (-35,6; 193,3%),  $p<0,001$  και 29,3% (-9,4;84,6%),  $p=0,156$ ].



**Γράφημα 8.1.** Λογαριθμημένη CgA (lnCgA) σε ασθενείς με φυσιολογικό ή παθολογικό ΣΑΜ στις δυο ομάδες. Οι τιμές lnCgA εκφράζονται ως mean ± SD (\* $p<0.05$  για το φύλο)



**Γράφημα 8.2.** Λογαριθμημένη CgA (InCgA) σε ασθενείς με ευρήματα ή μη αναστρέψιμων ελλειμμάτων (ισχαιμία) στο ΣΑΜ στις δυο ομάδες. Οι τιμές InCgA εκφράζονται ως mean ± SD (\* $p < 0.05$  για το φύλο)



**Γράφημα 8.3.** Λογαριθμημένη CgA (InCgA) σε ασθενείς με ευρήματα ή μη σταθερών ελλειμμάτων (ουλή) στο ΣΑΜ στις δυο ομάδες. Κανείς από την ομάδα ΕΛ δεν είχε ευρήματα στο ΣΑΜ ενδεικτικά ουλής. Οι τιμές InCgA εκφράζονται ως mean ± SD (\* $p < 0.05$  για το φύλο)

## 8.2. Μελέτη Βιοδεικτών (ΒΙΟ)

Στην μελέτη της επίδρασης του ΕΜ στους μετρηθέντες βιοδείκτες (μελέτη ΒΙΟ), οι 86 ασθενείς που περιλήφθηκαν χωρίστηκαν σε 3 ομάδες: Ομάδα 1 (ΕΜΧΚΕ), ομάδα 2 (ΕΜΔΚΕ) και ομάδα 3 (ΕΛ), όπως αναλυτικά περιγράφηκε στο κεφάλαιο 7.1.

### 8.2.1. Αποτελέσματα μέτρησης βιοδεικτών

Όλες οι μετρήσεις των βιοδεικτών έγιναν εις διπλούν και ο μέσος όρος χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των αποτελεσμάτων. Υπολογίστηκε η διάμεση τιμή (median) και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR) για όλους τους μετρηθέντες βιοδείκτες, τα αποτελέσματα των οποίων φαίνονται στον **Πίνακα 8.12**.

**Πίνακας 8.12** Αποτελέσματα μετρηθέντων βιοδεικτών

ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ (μονάδες)	Ομάδα ΕΜΧΚΕ (n=19)	Ομάδα ΕΜΔΚΕ (n=26)	Ομάδα ΕΛ (n=41)
CgA (ng/ml)	116,6 (258,1)	48,1 (169,6)	61,2 (50,3)
Neopterin (nmol/l)	7,5 (4,4)	6,2 (2,5)	5,7 (2,8)
CYFRA 21-1 (ng/ml)	1,6 (1,1)	1,6 (1,0)	1,3 (0,5)
TPA (U/l)	48,2 (37,5)	41,7 (21,6)	34,9 (26,1)
TPS (U/l)	78,5 (46,1)	66,9 (29,0)	64,4 (43,0)
ICTP (μg/l)	4,2 (4,2)	2,1 (3,5)	1,5 (2,0)
PINP (μg/l)	41,1 (22,6)	36,0 (28,9)	42,1 (22,6)
PIIINP (μg/l)	5,6 (1,9)	4,6 (1,4)	4,1 (1,9)

Οι τιμές των βιοδεικτών εκφράζονται ως median (IQR)

### 8.2.2. Σχέση βιοδεικτών με το έμφραγμα

Το M τεστ του Box δεν αναδείχτηκε στατιστικά σημαντικό ( $p=0,167$ ) κι έτσι οι διακυμάνσεις θεωρήθηκαν ίσες μεταξύ των ομάδων. Εφαρμόστηκε ο έλεγχος MANOVA, για όλους τους μετρηθέντες δείκτες, οι οποίοι θεωρήθηκαν ως ενιαία μεταβλητή, ενδεικτική ενεργών μηχανισμών μυοκαρδιακής επούλωσης και αναδιαμόρφωσης. Όλα τα πολυμεταβλητά τεστ της MANOVA, ανέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά της ενιαίας αυτής μεταβλητής μεταξύ των τριών ομάδων (όλα τα  $p \leq 0,027$ · **Πίνακας 8.13**).

**Πίνακας 8.13.** Πολυμεταβλητά τεστ για το γραμμικό συνδυασμό των οκτώ μεταβλητών (βιοδείκτες)

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	Partial $\eta^2$
Intercept	Pillai's Trace	0,990	972,934	8,000	76,000	0,000	0,990
	Wilks' Lambda	0,010	972,934	8,000	76,000	0,000	0,990
	Hotelling's Trace	102,414	972,934	8,000	76,000	0,000	0,990
	Roy's Largest Root	102,414	972,934	8,000	76,000	0,000	0,990
Study groups	Pillai's Trace	0,325	1,870	16,000	154,000	<b>0,027</b>	0,163
	Wilks' Lambda	0,684	1,987	16,000	152,000	<b>0,017</b>	0,173
	Hotelling's Trace	0,448	2,101	16,000	150,000	<b>0,011</b>	0,183
	Roy's Largest Root	0,415	3,997	8,000	77,000	<b>0,001</b>	0,293

Εφαρμόστηκε μονομεταβλητός έλεγχος ANOVA για τον έλεγχο διαφορών μεταξύ των ομάδων, για κάθε δείκτη ξεχωριστά. Ελέγχθηκε κάθε ένας βιοδείκτης, θεωρούμενος ως μόνη εξαρτημένη μεταβλητή και βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων για το ICTP και τη νεοπερίνη (NP) ( $p < 0,001$  και  $p = 0,012$ , αντίστοιχα).

Μια παρόμοια τάση παρατηρήθηκε και για την CgA, η οποία ωστόσο δεν έφτασε στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ( $p = 0,065$ ), ενώ κανείς από τους υπόλοιπους 5 δείκτες δεν βρέθηκε να έχει σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ( $p = 0,681$  για το PINP,  $p = 0,135$  για το PIIINP,  $p = 0,143$  για το TPA,  $p = 0,976$  για το TPS και  $p = 0,166$  για το CYFRA21-1) (Πίνακας 8.14).

**Πίνακας 8.14.** Μονομεταβλητά τεστ για τον έλεγχο διαφορών κάθε μεταβλητής (βιοδείκτης) μεταξύ των ομάδων

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial $\eta^2$
Corrected Model	logCgA	,724	2	0,362	2,818	0,065	0,064
	lnPINP	1716,785	2	858,393	0,385	0,681	0,009
	lnPIIINP	4322,350	2	2161,175	2,051	0,135	0,047
	logICTP+1	1,091	2	0,546	8,661	<b>0,000</b>	0,173
	sqrtTPA	10,960	2	5,480	1,992	0,143	0,046
	sqrtTPS	0,238	2	0,119	0,024	0,976	0,001
	lnNP	12963,345	2	6481,673	4,655	<b>0,012</b>	0,101
	logCYFRA+1	0,057	2	0,029	1,835	0,166	0,042

Η ισότητα της διακύμανσης για κάθε βιοδείκτη ξεχωριστά, ελέγχθηκε με το τεστ του Levene, το οποίο βρέθηκε μη σημαντικό στατιστικά ( $p=0,096-0,911$ ), με εξαίρεση την CgA ( $p=0,029$ ). Έτσι, εφαρμόστηκε το Scheffe post-hoc τεστ, για να εξετάσει τις διαφορές μεταξύ των ομάδων για το ICTP και τη NP, τους δυο βιοδείκτες δηλαδή για τους οποίους ο μονομεταβλητός έλεγχος ANOVA έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά. Η ομάδα EMχKE είχε σημαντικά υψηλότερες τιμές ICTP (3,97 [95% CI: 2,82–5,47]) τόσο συγκριτικά με την ομάδα EMδKE (2,31 [95% CI: 0,80–5,09],  $p=0,022$ ) όσο και με την ομάδα ελέγχου (1,55 [95% CI: 0,43–3,58],  $p<0,001$ ). Δεν αναδείχθηκε διαφορά μεταξύ της ομάδας EMδKE και της ομάδας ΕΛ, παρότι πλησίασε τη στατιστική σημαντικότητα ( $p=0,078$ ). Όσον αφορά στη NP, η ομάδα EMχKE είχε σημαντικά υψηλότερες τιμές (8,07 [95% CI: 6,81–9,57]) συγκριτικά με την ομάδα EMδKE (6,08 [95% CI: 4,10–9,02],  $p=0,014$ ) και την ομάδα ΕΛ (5,96 [95% CI: 4,09–8,68],  $p=0,004$ ). Όπως και στο ICTP, έτσι και για τη NP δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων EMδKE και ΕΛ ( $p=0,825$ ) (Πίνακας 8.15).

**Πίνακας 8.15.** Post-hoc Sheffe τεστ για τους βιοδείκτες με στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων στα μονομεταβλητά τεστ (ICTP, NP)

Εξαρτημένη Μεταβλητή	Παράμετροι	B	Std. Error	t	Sig.	95% Confidence Interval		Partial Eta Squared
						Lower Bound	Upper Bound	
logICTP+1	Intercept	0,696	0,058	12,091	<b>0,000</b>	0,582	0,811	0,638
	[Ομάδα ΕΛ]	-0,289	0,070	-4,147	<b>0,000</b>	-0,427	-0,150	0,172
	[Ομάδα EMδKE]	-0,177	0,076	-2,333	<b>0,022</b>	-0,327	-0,026	0,062
	[Ομάδα EMχKE]	0 <sup>a</sup>	.	.	.	.	.	.
lnNP	Intercept	208,815	8,561	24,392	<b>0,000</b>	191,788	225,842	0,878
	[Ομάδα ΕΛ]	-30,319	10,356	-2,928	<b>0,004</b>	-50,917	-9,721	0,094
	[Ομάδα EMδKE]	-28,248	11,263	-2,508	<b>0,014</b>	-50,649	-5,848	0,070
	[Ομάδα EMχKE]	0 <sup>a</sup>	.	.	.	.	.	.

a. ομάδα αναφοράς

## 9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### 9.1. Σπινθηρογραφικά ευρήματα

Καθώς η ΣΝ είναι μια από τις πιο συχνές αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στην Ευρώπη, το ΣΑΜ –μεταξύ άλλων διαγνωστικών εξετάσεων– χρησιμοποιείται ευρέως, όχι μόνο για τη διάγνωση της ΣΝ, αλλά και για τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με ήδη διαγνωσμένη ΣΝ.

Τα ευρήματα του ΣΑΜ κατατάχθηκαν αρχικά σε δύο κατηγορίες: φυσιολογικό και παθολογικό, ενώ περαιτέρω κατηγοριοποίηση έγινε για το παθολογικό ΣΑΜ ανάλογα με το είδος των ευρημάτων (αναστρέψιμα ελλείμματα ενδεικτικά ισχαιμίας ή/και μη αναστρέψιμα ελλείμματα ενδεικτικά ουλής) και την έκτασή τους (μικρή, μέση ή μεγάλη). Στην κατηγορία του φυσιολογικού κατατάχθηκαν και ΣΑΜ με ήπια ή/και αμφίβολα ευρήματα, καθώς και ΣΑΜ με ευρήματα που θεωρήθηκαν artifact. Έτσι ασθενείς με πολύ ήπια αναστρέψιμα ευρήματα σε ένα τμήμα το πολύ, που τυπικά θα έπρεπε να καταταχθούν στα παθολογικά ΣΑΜ με μικρής έκτασης ισχαιμία, κατατάχθηκαν στην κατηγορία των φυσιολογικών, καθώς είχαν οριακά ευρήματα, αμφίβολης κλινικής σημασίας.

Όπως ήταν αναμενόμενο, υπήρχε σημαντική διαφορά στον τύπο των ευρημάτων του ΣΑΜ μεταξύ των δυο ομάδων, της ομάδας ΕΜΦ και της ομάδας ΕΛ. Από την ημιποσοτική ανάλυση, η πλειοψηφία των εμφραγματιών είχε παθολογικό ΣΑΜ και μόνο περίπου το 1/3 από αυτούς είχαν φυσιολογικό ΣΑΜ. Παρότι το παρατηρούμενο ποσοστό των φυσιολογικών ή σχεδόν φυσιολογικών ΣΑΜ σε ασθενείς της ομάδας ΕΜΦ μπορεί να φαίνεται σχετικά μεγάλο, εν τούτοις μπορεί να εξηγηθεί από την έγκαιρη και αποτελεσματική επαναγγείωση που μπορεί να μειώσει την μυοκαρδιακή βλάβη [106]. Η μυοκαρδιακή βλάβη μετά από ΟΕΜ είναι το αποτέλεσμα δύο διαδικασιών: της ισχαιμίας και της επακόλουθης επαναιμάτωσης (βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης). Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών οι θεραπείες που στοχεύουν στην μείωση της ισχαιμικής βλάβης (κυρίως στρατηγικές επαναιμάτωσης) έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη. Η αξιοσημείωτη μείωση των θανάτων που έχει επιτευχθεί με τις θεραπείες αυτές, έχει οδηγήσει σε μια στροφή από την έμφαση στην προσπάθεια μείωσης της θνητότητας, στην επικέντρωση της αντιμετώπισης των συνεπειών της επιβίωσης: την μετεμφραγματική



καρδιακή ανεπάρκεια. Το μέγεθος του εμφράκτου είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της μακροπρόθεσμης θνητότητας και της ανάπτυξης χρόνιας ΚΑ κι έτσι η πιθανότητα μείωσης της έκτασης της νέκρωσης μετά από STEMI έχει μεγάλη σημασία τόσο για τον ασθενή, όσο και για κοινωνικοοικονομικούς λόγους. Μετά την μεγάλη επιτυχία στις θεραπείες που μειώνουν την ισχαιμική βλάβη, ήρθε η ώρα στην στόχευση θεραπειών που θα μειώσουν τη βλάβη επαναιμάτωσης, ωστόσο τα τελευταία χρόνια, λίγες τέτοιες θεραπείες έχουν προκριθεί [106].

Ασθενείς με γνωστή ΣΝ μπορεί να έχουν φυσιολογικό SPECT αιμάτωσης μυοκαρδίου, λόγω βατών μοσχευμάτων μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή PCI ή λόγω μικρού υπενδοκάρδιου εμφράγματος με βατή την υπεύθυνη για το έμφραγμα αρτηρία (infarct-related artery – IRA), και μάλιστα έχει βρεθεί να σχετίζεται με ευνοϊκή μακροπρόθεσμη πρόγνωση [107].

Οι Schinkel et al μελέτησαν 147 ασθενείς με γνωστή ΣΝ και φυσιολογικό ΣΑΜ (SPECT με  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin). Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών για  $6,5 \pm 1,9$  έτη, η ετήσια θνητότητα από όλα τα αίτια ήταν 2,6% για τα πρώτα 3 χρόνια και 2,4% για την επόμενη 3-ετία (4 - 6 έτη παρακολούθησης). Η ετήσια θνητότητα από καρδιακά αίτια ήταν 0,5% κατά τα 3 πρώτα έτη και 1,3% την επακόλουθη 3-ετία. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ανέδειξαν πολύ χαμηλή καρδιακή θνητότητα, ιδιαίτερα τα πρώτα 3 χρόνια μετά από φυσιολογικό ΣΑΜ [108]. Σε άλλη μελέτη, 246 ασυμπτωματικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε ΣΑΜ με  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin, 6 μήνες μετά από PCI. Κατά τη διάρκεια μέσης παρακολούθησης 9,5 ετών, το SPECT αιμάτωσης μυοκαρδίου φάνηκε να έχει σημαντική προγνωστική αξία για καρδιακά συμβάματα. Ασθενείς με φυσιολογικό ΣΑΜ, που ορίστηκε ως  $\text{SSS} \leq 2$ , είχαν μηδενικό ποσοστό ετήσιας καρδιακής θνητότητας και μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου [109].

Σε μια μεγάλη μελέτη του 2003, οι Hachamovitch et al παρακολούθησαν 7376 ασθενείς με φυσιολογικό ΣΑΜ για χρονικό διάστημα  $665 \pm 200$  ημερών. Οι ασθενείς με γνωστή ΣΝ είχαν σημαντικά υψηλότερο ρυθμό συμβαμάτων σε σύγκριση με αυτούς χωρίς προηγούμενη ΣΝ. Μάλιστα στους ασθενείς με γνωστή ΣΝ, ο κίνδυνος συμβαμάτων αυξανόταν με το χρόνο. Η μελέτη κατέληξε ότι ο κίνδυνος των «σκληρών» συμβαμάτων (καρδιακός θάνατος ή μη θανατηφόρο ΕΜ) μετά από φυσιολογικό ΣΑΜ, και η αλλαγή του με την πάροδο του χρόνου, σχετίζεται με το συνδυασμό των κλινικών παραγόντων και του ιστορικού των ασθενών που εξετάζονται [110].

Σε μια πρόσφατη μελέτη της μακροπρόθεσμης προγνωστικής αξίας του ΣΑΜ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PPCI μετά από STEMI, ανέδειξε ότι η χαμηλή επίπτωση της μεγάλης υπολειπόμενης ισχαιμίας, είναι πιθανά αποτέλεσμα του υψηλού ποσοστού πλήρους επαναιμάτωσης σε ασθενείς με πολυαγγειακή ΣΝ (53%). Επιπλέον, μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της προστατευτικής δράσης της φαρμακευτικής αγωγής στους ασθενείς με STEMI, καθώς 95% των ασθενών λαμβάνουν β-αναστολείς και 98% εξ' αυτών είτε αναστολείς ΜΕΑ είτε αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (ESC). Έτσι, η παρατηρούμενη χαμηλή επίπτωση της σοβαρής ισχαιμίας πιθανά δεν αφορά μόνο τους ασθενείς της συγκεκριμένης μελέτης, αλλά θα μπορούσε να είναι αντιπροσωπευτική για τους ασθενείς με STEMI που αντιμετωπίζονται με την ενδεδειγμένη από τις κατευθυντήριες οδηγίες φαρμακευτική αγωγή [111]. Στην παρούσα μελέτη το ποσοστό των ασθενών που λαμβάνει αντίστοιχη φαρμακευτική αγωγή είναι 83,9%, ωστόσο στον πληθυσμό αυτό δεν περιλαμβάνονται μόνο ασθενείς με STEMI, αλλά και με NSTEMI, ενώ ένας στους τέσσερις είχε ΕΜ περισσότερο από μια 10ετία πριν.

Η ΣΝ του στελέχους ή η πολυαγγειακή ΣΝ, είναι πιθανό να οδηγήσουν σε ψευδώς φυσιολογική απεικόνιση κόπωσης στο ΣΑΜ, εφόσον όλα τα τοιχώματα υποαιματώνονται και δεν υπάρχει φυσιολογικά αιματούμενο τοίχωμα για σύγκριση, γεγονός που αποκαλείται 'balanced ischemia'. Σε μια μελέτη των Berman et al 17% των ασθενών με φυσιολογικό ΣΑΜ κόπωσης-ηρεμίας, είχαν Ν στελέχους ή πολυαγγειακή ΣΝ. Παρόλα αυτά η 'balanced ischemia' συνήθως αφορά σε σοβαρή και εκτεταμένη ΣΝ, με κριτικές στενώσεις (>90%) σε 2 ή περισσότερα μεγάλα επικάρδια αγγεία [112]. Έτσι λοιπόν και στην παρούσα μελέτη, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα υποεκτίμησης των ευρημάτων και ψευδώς αρνητικών ΣΑΜ, αν και θα αφορά πολύ μικρό ποσοστό.

Στους ασθενείς της ομάδας ΕΛ, η μεγάλη πλειοψηφία είχε φυσιολογικό ΣΑΜ και λιγότεροι από 1/4 είχαν παθολογικά ευρήματα στο ΣΑΜ, που αφορούσαν κυρίως ήπια ευρήματα. Το ποσοστό των φυσιολογικών ΣΑΜ στην ομάδα ελέγχου (77,8%) της παρούσας μελέτης, είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα άλλης μεγάλης μελέτης που αφορούσε 29.851 ασθενείς χωρίς ΣΝ, εκ των οποίων οι 25.698 (86,1%) είχαν φυσιολογικό SPECT αιμάτωσης μυοκαρδίου, οριζόμενο ως  $SSS < 4$  [113]. Η διαφορά στα ποσοστά των φυσιολογικών ΣΑΜ στις δυο μελέτες, αν και μικρή, θα μπορούσε εν μέρει να οφείλεται στο εξαιρετικά μικρότερο δείγμα ασθενών στην ομάδα ΕΛ στη δική μας μελέτη (n=189) και το

διαφορετικό ορισμό του φυσιολογικού ΣΑΜ ( $SDS < 4$ ).

Στο τυπικά φυσιολογικό ΣΑΜ, υπάρχει ομοιογενής κατανομή του ρ/φ στα τοιχώματα της ΑΚ, τόσο στην απεικόνιση μετά την κόπωση, όσο και στην απεικόνιση ηρεμίας. Ωστόσο, συχνά υπάρχουν φυσιολογικές παραλλαγές στην απεικόνιση οι οποίες αναγνωρίζονται από τους πυρηνικούς ιατρούς κατά την ποιοτική εκτίμηση. Έτσι, μπορεί να παρατηρηθεί συγκριτικά ήπια μειωμένη πρόσληψη του ρ/φ στην καρδιακή κορυφή, λόγω της φυσιολογικής λέπτυνσης του τοιχώματος στην περιοχή (apical thinning), που εντοπίζεται μόνο στην κορυφή, χωρίς επέκταση στο πρόσθιο τοίχωμα. Παρόμοια λέπτυνση του τοιχώματος στο βασικό μεμβρανώδες διάφραγμα και στο βασικό κατώτερο τοίχωμα, μπορεί να δημιουργήσει εικόνα ελλείμματος αιμάτωσης στα αντίστοιχα τμήματα της ΑΚ. Επίσης, σπανιότερα, εστιακά αυξημένη πρόσληψη του ρ/φ στους θηλοειδείς μύες (περίπου στη 2<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> ώρα) μπορεί να δώσει την εντύπωση ελλείμματος μεταξύ τους, που ωστόσο στην απεικόνιση κατά το μακρύ άξονα δείχνει ομοιογενή αιμάτωση στην περιοχή [114].

Οι ασθενείς της ομάδας ΕΛ, που δεν είχαν γνωστό καρδιολογικό ιστορικό, δεν ελέγχθηκαν-σταθμίστηκαν για τον κίνδυνο για ΣΝ. Σύμφωνα με τους πίνακες καρδιαγγειακού κινδύνου της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας [115,116], ο κίνδυνος υπολογίζεται με βάση την ηλικία, το φύλο, τις τιμές πίεσης και χοληστερίνης και από το κάπνισμα. Έτσι οι ασθενείς της ομάδας ΕΛ, τα χαρακτηριστικά των οποίων φαίνονται στον Πίνακα 7.1, είναι πιθανόν να είχαν σε μεγάλο ποσοστό χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, ο οποίος δεν μπορούσε να υπολογιστεί επακριβώς, καθώς δεν ήταν διαθέσιμες οι ακριβείς τιμές χοληστερίνης. Όμως με βάση φύλο, ηλικία και συμπτώματα οι περισσότερες γυναίκες της ομάδας ΕΛ ήταν πολύ χαμηλού και χαμηλού κινδύνου για ΣΝ, ενώ οι άνδρες από χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου [52].

Με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές για την καταλληλότητα χρήσης [51], σε μια ελληνική πολυκεντρική μελέτη του 2013 βρέθηκε ότι ένα σημαντικό ποσοστό, της τάξης του 20%, των ασθενών που παραπέμπονται για ΣΑΜ, δεν πληρούν τα κριτήρια αυτά. Η πιο συχνή παραπομπή εκτός ενδείξεων, βρέθηκε να είναι ο έλεγχος ασυμπτωματικών ασθενών με ΣΝ <2 χρόνια μετά από PCI [117]. Στην παρούσα μελέτη 36,4% των ασθενών της ομάδας ΕΜΦ είχαν υποστεί ΟΕΜ 1-2 χρόνια πριν, και πιθανά αρκετοί εξ' αυτών δεν πληρούσαν τα κριτήρια καταλληλότητας για τη διενέργεια της εξέτασης.

Εκτός από την ποιοτική εκτίμηση των ελλειμμάτων αιμάτωσης στο ΣΑΜ, προτείνεται

και ημιοσοτική εκτίμηση, όπως έγινε και στην παρούσα μελέτη. Αυτή η προσέγγιση επιβεβαιώνει τα ευρήματα της ποιοτικής εκτίμησης, μειώνει την πιθανότητα να παραβλεφθούν σημαντικά ελλείμματα και παρέχει έναν σημαντικό ημιοσοτικό δείκτη, διαγνωστικής και προγνωστικής αξίας, που συνεκτιμάται στις θεραπευτικές επιλογές. Η χρήση της ημιοσοτικής ανάλυσης παρέχει επαναλήψιμη προσέγγιση στο βαθμό και την έκταση των ελλειμμάτων αιμάτωσης, που είναι κλινικά σημαντικοί δείκτες και ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες [103].

Αυτόματη ποσοτική εκτίμηση των ελλειμμάτων αιμάτωσης μπορεί να διενεργηθεί με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού. Τα προγράμματα αυτόματης ποσοτικοποίησης αρχικά πραγματοποιούν αυτόματο τρισδιάστατο διαχωρισμό της ΑΚ σε τμήματα και αποδίδουν την πυκνότητα των κρούσεων (count density) σε κάθε μυοκαρδιακό τμήμα σε πολικούς χάρτες (polar maps ή bull's eye), που έχουν συγκριθεί με αντίστοιχες τιμές από μια δεξαμενή φυσιολογικών δεδομένων με βάση το φύλο και το ισότοπο που χρησιμοποιήθηκε. Η έκταση των μυοκαρδιακών ελλειμμάτων εκφράζεται ως ποσοστό των ψηφίδων-pixels στον πολικό χάρτη, με σοβαρότητα μεγαλύτερη από τον προκαθορισμένο ουδό (συνήθως διαφορά  $>2,5$  SD από το φυσιολογικό δείγμα). Αυτά τα προγράμματα ωστόσο, δεν είναι επί του παρόντος αρκετά «έξυπνα» ώστε να μπορούν να ξεχωρίσουν σε όλες τις περιπτώσεις τα αληθή ελλείμματα αιμάτωσης από τα τεχνικά σφάλματα (artifacts). Λόγω των απεικονιστικών artifacts και της υποεκτίμησης της ισχαιμίας με τα υπάρχοντα ισότοπα για τη μελέτη SPECT αιμάτωσης μυοκαρδίου, πάντα θα υπάρχει δυσκολία στο διαχωρισμό των φυσιολογικών ατόμων, με τους ασθενείς με ήπια ελλείμματα αιμάτωσης. Τα artifacts είναι πρόκληση για κάθε λογισμικό ποσοτικής ανάλυσης, καθώς μπορεί να δημιουργήσουν προφανή ελλείμματα που μιμούνται αληθείς βλάβες. Η ποσοτική ανάλυση θεωρείται χρήσιμη ως συμπληρωματική και όχι εναλλακτική της ποιοτικής οπτικής εκτίμησης, ενώ πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει να έχει παρόμοια διαγνωστική ακρίβεια με την ημιοσοτική ανάλυση [114,118,119].

Τα artifacts μπορεί να έχουν σχέση τον ασθενή, μπορεί να προέρχονται από την καρδιά ή να οφείλονται στον τεχνολογικό εξοπλισμό, αν και υπάρχει μερικές φορές και αλληλοεπικάλυψη των παραγόντων αυτών. Έμπειροι και εξειδικευμένοι πυρηνικοί γιατροί είναι σε θέση να αναγνωρίσουν και να αγνοήσουν τα περισσότερα από αυτά, αυξάνοντας την ειδικότητα της μεθόδου και αποφεύγοντας αχρείαστες περαιτέρω εξετάσεις. Αντίθετα η ποσοτική ανάλυση που βασίζεται σε δεδομένα με φυσιολογική αιμάτωση και απουσία

artifacts, θα καταλήξει πιθανότατα σε ψευδώς θετικά ευρήματα [118,120]. Για τους παραπάνω λόγους, προτιμήθηκε ο συνδυασμός ποιοτικής και ημιποσοτικής εκτίμησης των ΣΑΜ και όχι αυτόματη ποσοτική εκτίμηση.

Κίνηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια της εξέτασης μπορεί να προκαλέσει artifact στην απεικόνιση. Αν και υπάρχουν διαθέσιμα λογισμικά διόρθωσης της κίνησης, αποφύγαμε τέτοιου είδους προβλήματα τοποθετώντας τον ασθενή σε βολική θέση και με την παρακολούθησή του κατά τη διάρκεια της εξέτασης και ενίοτε, επανάληψη της απεικόνισης όπου η κίνηση ήταν σημαντική. Επανάληψη της απεικόνισης χρειάστηκε κάποιες φορές, όταν εντοπίστηκε artifact λόγω εξασθένησης της ακτινοβολίας από γειτνιάζοντα μαλακά μόρια (διάφραγμα ή μαστός) ή εξωκαρδιακή πηγή ακτινοβολίας (π.χ. εντερική έλικα). Έντονη υποδιαφραγματική ενεργότητα, σε επαφή με την καρδιά, δυσχεραίνει την εκτίμηση του κατώτερου τοιχώματος, ενώ απορρόφηση της ακτινοβολίας από το μαστό, μπορεί να οδηγήσει σε έλλειμμα στο πρόσθιο ή το προσθιο-διαφραγματικό τοίχωμα, τυπικά σε γυναίκες. Επίσης, σωστή προετοιμασία των ασθενών, με νηστεία τουλάχιστον 4 ώρες πριν την εξέταση, ελαχιστοποίησε πιθανά artifacts από αυξημένη πρόσληψη στο έντερο, από πρόσφατο γεύμα. Διάφορες καρδιακές καταστάσεις, μπορούν να μιμηθούν ισχαιμία ή έμφρακτο, όπως LBBB, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια ή συμμετρική (balanced) ισχαιμία που αναφέρθηκε ήδη ως αιτία ψευδώς αρνητικού ΣΑΜ. Η παράδοση κίνηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (ΜΚΔ) επί LBBB, μπορεί να οδηγήσει σε artifacts. Σε όλες τις περιπτώσεις που διαπιστώθηκε LBBB στο ΗΚΓ, επιλέχθηκε φαρμακευτική δοκιμασία φόρτισης, η οποία μπορεί να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης ελλειμμάτων στο ΜΚΔ, ωστόσο δεν μπορεί να την εξαλείψει τελείως. Έτσι δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα, ευρήματα που θεωρήθηκαν artifacts σχετιζόμενα με το συνυπάρχον LBBB, να αφορούσαν ισχαιμία. Αντίστοιχα, ύπαρξη ισχαιμίας πιθανά υποεκτιμήθηκε σε περιπτώσεις υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, όπου η πάχυνση του ΜΚΔ οδηγεί σε συνολικά μειωμένη πρόσληψη από τα υπόλοιπα τοιχώματα της ΑΚ. Τέλος, artifacts σχετιζόμενα με τον τεχνολογικό εξοπλισμό (π.χ. ανομοιογένεια οφειλόμενη σε φωτοπολλαπλασιαστή, βλάβη κατευθυντήρα ή ηλεκτρονικών κυκλωμάτων κλπ) αποφεύχθηκαν με την ενδεδειγμένη συντήρηση και τον τακτικό ποιοτικό έλεγχο της γ-κάμερας από τεχνολόγους και ακτινοφυσικούς [114].

## 9.2. Χρωμογρανίνη A (CgA)

Η CgA είναι μια πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των γρανινών (chromogranin/secretogranin family) και ανευρίσκεται σε όλα τα φυσιολογικά και νεοπλασματικά κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ) στον πεπτικό σωλήνα, το αναπνευστικό σύστημα και τους ενδοκρινείς αδένες (επινεφρίδια, υπόφυση κ.ά.), καθώς και σε ομάδες ενδοκρινικών κυττάρων σε αδενικούς ιστούς όπως το πάγκρεας και ο θυρεοειδής. Αν και ο ακριβής ρόλος και οι δράσεις της CgA παραμένουν ακόμη άγνωστα, έχει υποστηριχθεί ότι δρα σαν προ-ορμόνη, ως πρόδρομη ουσία βιολογικά ενεργών πεπτιδίων (βαζοστατίνη, παγκρεασατίνη, χρωμοστατίνη), που έχουν αυτοκρινική, παρακρινική και ενδοκρινική δράση, παίζοντας ρόλο στην παραγωγή, την αποθήκευση, την μεταφορά και τις δράσεις πεπτιδικών ορμονών. Η έκφραση της CgA εξαρτάται από το είδος των κυττάρων και την ποσότητα των εκκριτικών κοκκίων που υπάρχουν στα κύτταρα αυτά. Φυσιολογικά απελευθερώνεται με εξωκύτωση, μαζί με συναποθηκευμένες ορμόνες, και στη συνέχεια στην κυκλοφορία όπου και ανιχνεύεται. Είναι ένας σημαντικός, καθιερωμένος, μη ειδικός καρκινικός δείκτης για τα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα (NEN), όπως γαστροεντερο-παγκρεατικά NEN (GEP NET), καρκινοειδή, φαιοχρωμοκύττωμα, μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς, νευροβλάστωμα, παραθυρεοειδικό αδένωμα, σύνδρομο MEN 1, μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, βρογχοπνευμονικά NEN, κ.ά. Η μέτρηση της κυκλοφορούσας CgA, είναι χρήσιμη για τη διάγνωση, πρόγνωση, παρακολούθηση και εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία των ασθενών με NEN. Συνήθως οι τιμές της CgA στο αίμα εξαρτώνται από το μέγεθος του όγκου και την παρουσία μεταστάσεων, με τις υψηλότερες τιμές να παρατηρούνται σε καρκινοειδείς όγκους με ηπατικές μεταστάσεις. Αντίθετα, σε μικρούς όγκους (εκτός του γαστρινώματος), όπως ισουλίνωμα, παραγαγγλίωμα ή όγκους υπόφυσης, τα επίπεδα CgA μπορεί να είναι εντός των φυσιολογικών ορίων. Επιπλέον ορισμένοι όγκοι, όπως ο μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, ο καρκίνος προστάτη, μαστού, στομάχου και παχέος εντέρου μπορεί να υποστούν νευροενδοκρινική διαφοροποίηση και να παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα CgA. Ωστόσο αυξημένη CgA μπορεί να παρατηρηθεί και σε ορισμένους ασθενείς με καρκίνο ουροποιογεννητικού συστήματος, αιματολογικό, κεφαλής-τραχήλου, που γενικά δεν θεωρούνται νευροενδοκρινείς όγκοι [49,78,121-124]. Για τους λόγους αυτούς, από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς όχι μόνο με NEN, αλλά και με οποιαδήποτε άλλη υποκείμενη γνωστή κακοήθεια, σε οποιαδήποτε φάση (ενεργή νόσος ή υπό

παρακολούθηση, μακράν αγωγής).

Δεν είναι όμως μόνο οι κακοήθειες που μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα της CgA, αλλά και πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις. Ήπια αυξημένη συγκέντρωση CgA έχει παρατηρηθεί σε ελκώδη κολίτιδα, νόσο Crohn's, νόσο Parkinson's, ρευματοειδή αρθρίτιδα, υπερπαραθυρεοειδισμό, υπερθυρεοειδισμό, σε κάποιες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (πιθανά λόγω αυξημένου συμπαθητικού τόνου) και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυξημένα επίπεδα CgA έχουν επίσης παρατηρηθεί σε φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, σήψη ή και άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις. Σε νεφρική ανεπάρκεια τα επίπεδα CgA στον ορό ή το πλάσμα μπορεί να είναι σημαντικά αυξημένα, ιδιαίτερα στα τελικά στάδια. Στην ηπατική ανεπάρκεια η CgA μπορεί να παρουσιάσει μέτρια αύξηση, ένδειξη ότι πιθανά το ήπαρ παίζει επίσης κάποιο ρόλο στην απομάκρυνση της CgA από το αίμα ή κατά μια άλλη εναλλακτική θεωρία υποστηρίζεται η νευροενδοκρινική ενεργοποίηση ως υπαίτια των αυξημένων επιπέδων CgA. Υψηλές τιμές CgA μπορεί να παρατηρηθούν ακόμη και στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Η πιο συχνή (εκτός των κακοθειών) ωστόσο αιτία αυξημένης CgA, συχνά μη διαγνωσμένη, είναι η σιωπηλή ατροφική γαστρίτιδα λόγω φλεγμονής από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.

Δύο κατηγορίες φαρμάκων μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά τη συγκέντρωση της CgA στο αίμα: αναστολείς αντλίας πρωτονίων (proton pump inhibitors - PPIs) και αναστολείς των H<sub>2</sub>-υποδοχέων ισταμίνης. Αναστολή της έκκρισης γαστρικού οξέος διεγείρει τα G κύτταρα να παράγουν γαστρίνη. Έτσι, μακροχρόνια αγωγή με PPI και σε μικρότερο βαθμό με H<sub>2</sub> αναστολείς, οδηγούν σε υπερπλασία των κυττάρων ECL (enterochromaffin-like) του στομάχου. Λόγω της επίδρασης αυτών των φαρμάκων στα επίπεδα της CgA, συνιστάται αν είναι δυνατόν διακοπή τους πριν την αιμοληψία για τη μέτρηση των επιπέδων της. Η διακοπή θα πρέπει να είναι όσο 3 χρόνοι ημιζωής (πρακτικά δύο εβδομάδες), ή εναλλακτικά οι PPI μπορούν να αντικατασταθούν για δυο εβδομάδες με H<sub>2</sub> αναστολείς οι οποίοι διακόπτονται 3 ημέρες πριν την αιμοληψία. Επίσης, θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να αυξήσει τις τιμές CgA σχεδόν στο διπλάσιο [121-125].

Πολλές κοινές παθήσεις και ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα έχει φανεί να επηρεάζουν τα επίπεδα CgA, που θα μπορούσαν δυνητικά να αποκλείσουν όλους τους ασθενείς από τη μελέτη. Έτσι, ως κριτήριο αποκλεισμού επιλέχτηκαν εκείνες που ήταν ήδη γνωστές/διαγνωσμένες και μπορεί να επηρεάσουν σε σημαντικό βαθμό και με μεγάλη πιθανότητα τα επίπεδα CgA, όπως αναφέρονται στο κεφ.7.1.1. Αποκλείστηκαν επίσης από



τη μελέτη και ασθενείς υπό αγωγή με PPI ή H2 αναστολείς, φάρμακα τα οποία είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα όχι μόνο στη θεραπεία της γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης και του πεπτικού έλκους, αλλά και ως γαστροπροστασία σε ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Εκτός αυτών, γαστροπροστατευτικά φάρμακα λαμβάνουν και ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, για διάφορες παθήσεις και ως και 2 έτη μετά από αγγειοπλαστική. Έτσι σε διάστημα σχεδόν τριών ετών που διήρκεσε η μελέτη, μόνο 307 ασθενείς μπόρεσαν να συμπεριληφθούν σε αυτή, καθώς και μόνο το κριτήριο μη λήψης PPI ή H2 αναστολέων απέκλεισε μεγάλο αριθμό ασθενών.

Σε φυσιολογικά άτομα, υπάρχουν αντικρουόμενα ευρήματα όσον αφορά στη σχέση των επιπέδων CgA με παράγοντες όπως ηλικία, φύλο, άσκηση, νηστεία ή μεταβολές της κατά τη διάρκεια της ημέρας [72,85,122,126,127]. Σε κάποιες μελέτες αναφέρεται ότι η CgA ανιχνεύεται στο αίμα φυσιολογικών ατόμων, αλλά οι τιμές δεν εξαρτώνται από ηλικία και φύλο [128,129], ενώ οι Tsao et al. έχουν περιγράψει υψηλότερες συγκεντρώσεις CgA στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες, ανεξάρτητα από την ηλικία [130]. Έχουν παρατηρηθεί διακυμάνσεις της CgA κατά τη διάρκεια του 24ώρου, της τάξης του 20-25% [131], με τα υψηλότερα επίπεδα να σημειώνονται αργά το απόγευμα και το βράδυ [126]. Τα επίπεδα της CgA παρουσιάζουν έναν ημερήσιο κιρκάδιο ρυθμό, με διαφορετικό μοτίβο από αυτό της κορτιζόλης, με τα υψηλότερα επίπεδα τις απογευματινές ώρες, που δεν σχετίζονται με τις κατεχολαμίνες και τις υποφυσιακές ορμόνες. Η λήψη τροφής ίσως επηρεάζει τις τιμές CgA, έχοντας αναφερθεί η μέγιστη αύξηση των επιπέδων της 30-60 λεπτά μετά από γεύμα σε 16% υγιών μαρτύρων και σε ~25% ασθενών με MEN-1 σύνδρομο, ενώ από άλλες μελέτες έχουν αναφερθεί επίπεδα αύξησης 2-3 φορές [132-133]. Ένα γεύμα μπορεί να διεγείρει τα G και ECL κύτταρα του στομάχου και να προκαλέσει έκκριση γαστρίνης και CgA [134]. Αυτό το φαινόμενο έχει παρατηρηθεί ιδιαίτερα σε ασθενείς με μακροχρόνια αγωγή με PPIs ή H2-αναστολείς, χωρίς να είναι γνωστό αν αυτή η αύξηση της CgA μετά από γεύμα μπορεί να είναι το ίδιο σημαντική και σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αυτή την αγωγή [135]. Όσον αφορά στην άσκηση οι μελέτες έχουν επίσης αντικρουόμενα αποτελέσματα. Κάποιες δείχνουν πως η άσκηση επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα CgA σε υγιείς, αλλά να μην τα επηρεάζει σε ασθενείς με καρδιοπάθεια [136,137], ενώ άλλα σύμφωνα αποτελέσματα για την αύξηση της συγκέντρωσης της CgA μετά την άσκηση, αναφέρουν πως η αύξηση αυτή είναι μικρή και μπορεί να παρατηρηθεί κυρίως σε ασθενείς



με ιδιοπαθή υπέρταση [138]. Αντίθετα, άλλη μελέτη δεν έδειξε διαφορά στην τιμή της CgA μεταξύ ηρεμίας και μέγιστης κόπωσης [139]. Στην παρούσα μελέτη η λήψη τροφής, η άσκηση και οι ημερήσιες μεταβολές της CgA ήταν ελεγχόμενοι και σταθεροί παράγοντες, καθώς η αιμοληψία γινόταν πρωινές ώρες με τους ασθενείς νήστες και σε ηρεμία. Από τη δική μας μελέτη προέκυψε ότι η ηλικία και το φύλο έχουν σημαντική επίδραση στα επίπεδα της CgA και στις δυο ομάδες (EMΦ και ΕΛ): οι γυναίκες και οι πιο ηλικιωμένοι ασθενείς, είχαν υψηλότερα επίπεδα CgA.

Η ομάδα του O'Connor ήταν η πρώτη που δημοσίευσε το 1984 ότι τα επίπεδα της κυκλοφορούσας CgA σχετίζονται με την υπέρταση, καθώς βρήκε πως τα επίπεδα της CgA ήταν σχεδόν 12 φορές πιο υψηλά σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα και περίπου 1,5 φορά υψηλότερα σε υπερτασικούς ασθενείς σε σχέση με τα φυσιολογικά επίπεδα [140,141]. Η ίδια ομάδα ανέδειξε ότι η CgA στο πλάσμα είναι αυξημένη τόσο στους ασθενείς με ιδιοπαθή, όσο και στους ασθενείς με δευτεροπαθή υπέρταση, καταλήγοντας στην υπόθεση πως τα επίπεδα CgA ρυθμίζονται -τουλάχιστον εν μέρει- από το ΣΝΣ και η ιδιοπαθής υπέρταση θα μπορούσε να αντανακλά μια αυξημένη συμπαθητικοαδρενεργική δραστηριότητα [142]. Στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, η CgA μπορεί να είναι 50-100% αυξημένη σε σχέση με τους νορμοτασικούς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας, ενώ η μελέτη διδύμων (μονοζυγωτικών και διζυγωτικών) είναι ενδεικτική επικρατούσας κληρονομικότητας στα επίπεδα της CgA στο πλάσμα [143]. Κι άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η ιδιοπαθής υπέρταση σχετίζεται με υψηλά επίπεδα CgA [121,123], ενώ υπάρχουν και άλλες στις οποίες η υπέρταση δεν φάνηκε να επηρεάζει τα επίπεδα της CgA στο αίμα [72,126,131], σε συμφωνία και με τα ευρήματα της παρούσας εργασίας, όπου η πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση στην μελέτη EMΦ-CgA και τα μονομεταβλητά τεστ πριν την ανάλυση MANOVA στην μελέτη ΒΙΟ, δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση της CgA με την υπέρταση.

Ο ρόλος της CgA ως βιοδείκτη στην καρδιαγγειακή νόσο έχει δειχθεί πρόσφατα. Υψηλά επίπεδα CgA έχουν βρεθεί σε ασθενείς με υπερτροφική καρδιομυοπάθεια, έμφραγμα, ΟΣΣ και ΚΑ, με σημαντικές προγνωστικές επιπλοκές σε αρκετές περιπτώσεις [72,76,144-148]. Σοβαρές καρδιοπάθειες όπως ΕΜ ή ΚΑ σχετίζονται με αυξημένο συμπαθητικό τόνο ή/και αυξημένη έκκριση γλυκοκορτικοειδών, που μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση των επιπέδων CgA [122]. Μέτρηση CgA σε ασθενείς με ΕΜ έχει για πρώτη φορά αναφερθεί το 2003, όπου αυξημένα επίπεδα βρέθηκε να σχετίζονται με μακροπρόθεσμη θνητότητα [72]. Έχει επίσης

βρεθεί ότι η CgA –μεταξύ άλλων δεικτών– είναι ένας ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για συμβάματα όπως ΚΑ ή θάνατος, σε ασθενείς με EM [145]. Στην παρούσα μελέτη, παρότι η πολυμεταβλητή ανάλυση δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της CgA με το EM, παρατηρήθηκε ότι ασθενείς με παλαιό EM παρουσιάζουν υψηλότερες μέσες τιμές CgA, συγκρινόμενοι με τους ασθενείς της ομάδας ΕΛ. Παρόλα αυτά τα διαστήματα εμπιστοσύνης των τιμών της CgA σε αυτές τις δυο ομάδες, είναι παρόμοια και αλληλοκαλυπτόμενα, ενώ παράλληλα δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του EM στα επίπεδα της CgA σε κανένα από τα στατιστικά μοντέλα. Αυτά τα ευρήματα συνηγορούν στο γεγονός πως, τουλάχιστον στους ασθενείς με EM, οποιαδήποτε πιθανή επίδραση της υπέρτασης ή του EM στα επίπεδα της CgA καλύπτεται και ελαχιστοποιείται σε στατιστικά μη σημαντικά επίπεδα, από την αναμφισβήτητη ισχυρότερη επίδραση άλλων παραγόντων, όπως ηλικία, φύλο και ΚΕΑΚ. Φαίνεται λοιπόν πως παρότι στην οξεία και υποξεία φάση του EM παρατηρούνται ψηλά επίπεδα CgA [81,149], δεν παρατηρήθηκε το ίδιο και σε EM ηλικίας μεγαλύτερης του έτους, πιθανά διότι η νευροενδοκρινική δραστηριότητα που παρατηρείται στις αρχικές φάσεις του EM, φαίνεται να αμβλύνεται στη χρόνια φάση· η υπόθεση αυτή ενισχύεται και από τη μελέτη των βιοδεικτών όπου βρέθηκε μια τάση αυξημένης CgA στους ασθενείς της ομάδας EMχΚΕ, που ωστόσο δεν έφτασε τη στατιστική σημαντικότητα, ενδεχομένως λόγω του μικρού πληθυσμού της μελέτης.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε αύξηση της CgA μετά από EM δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι. Στην οξεία φάση, ενεργοποιούνται νευροορμονικοί και ανοσολογικοί μηχανισμοί, των οποίων η διάρκεια και ο βαθμός φαίνεται να σχετίζονται με τη μυοκαρδιακή βλάβη [145]. Επιπλέον, τα επίπεδα της CgA στην οξεία και υποξεία φάση του EM, είναι πιθανό να επηρεάζονται κι από ενεργοποίηση του συμπαθητικού λόγω και διάφορων άλλων συνοδών αιτιών (όπως πόνος, αιμοδυναμική αστάθεια, άγχος κλπ). Αποφύγαμε τέτοιες επιρροές διενεργώντας την μελέτη σε χρονική στιγμή μακριά από την οξεία και υποξεία φάση, ώστε να διασφαλίσουμε τη σταθερότητα των ασθενών και να αποφύγουμε παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα της CgA και επακόλουθα πιθανόν και τα αποτελέσματά μας.

Αν η CgA θα μπορούσε να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για μελλοντικά συμβάματα μετά από OEM, δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο. Σε μια μελέτη του 2003 με 121 ασθενείς με OEM και έλεγχο 10-ετούς επιβίωσης, έδειξε ότι τα επίπεδα της CgA στην υποξεία φάση του OEM σχετίζονται με μακροπρόθεσμη θνητότητα από κάθε αιτία, ωστόσο

αυτή η συσχέτιση εξαλείφθηκε όταν η ανάλυση συμπεριέλαβε την ηλικία και την ενδονοσοκομειακή ΚΑ [72]. Αντίστοιχα και στη δική μας μελέτη CgA-ΣΑΜ, από την ανάλυση πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης προέκυψε σημαντική συσχέτιση CgA με τα ευρήματα του ΣΑΜ, η οποία ωστόσο εξαλείφθηκε όταν στους προγνωστικούς παράγοντες προστέθηκε και η ηλικία.

Σε άλλη μελέτη, η CgA βρέθηκε να είναι ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θανάτου ή νοσηλείας για ΚΑ σε ασθενείς με OEM επιπλεγμένο με ΚΑ ή δυσλειτουργία της ΑΚ. Έδειξε επίσης, ότι τα επίπεδα της CgA σχετίζονται και με άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως ηλικία, κάθαρση κρεατινίνης και επίπεδα, χωρίς να επηρεάζουν την προγνωστική της αξία [145]. Στην ΚΑ οι τιμές της CgA αυξάνονται όσο αυξάνει η σοβαρότητα της νόσου, παράλληλα και με διάφορες άλλες παραμέτρους νευροενδοκρινικής ενεργοποίησης. Η αύξηση της CgA στην ΚΑ τελικού σταδίου βρέθηκε 7,6 φορές πάνω από τις φυσιολογικές τιμές [75], σε συμφωνία και με τη δική μας μελέτη, όπου αύξηση της CgA, σχετίζεται σημαντικά με μείωση του ΚΕΑΚ. Η μεγαλύτερη έως τώρα μελέτη της CgA σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ είναι η μελέτη GISSI-Heart Failure trial, που περιλάμβανε 1233 ασθενείς με σταθερή ΚΑ, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 4 χρόνια. Η CgA βρέθηκε να σχετίζεται με τη θνητότητα από κάθε αιτία, αλλά αυτή η συσχέτιση δεν ίσχυε όταν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση και άλλοι γνωστοί παράγοντες κινδύνου [148].

Η CgA είναι μια σχετικά σταθερή πρωτεΐνη. Βιολογικά υλικά (όπως ορός ή πλάσμα) μπορούν να αποθηκευτούν στους  $-20^{\circ}\text{C}$  για μεγάλο διάστημα, ενώ ακόμη και μερικοί κύκλοι απόψυξης και κατάψυξης δεν καταστρέφουν τη δομή της [122]. Σχετικά με τη σταθερότητα της CgA, σημειώνεται ότι μπορεί να δημιουργήσει συσσωματώματα σε υψηλές συγκεντρώσεις ελεύθερων ιόντων  $\text{Ca}^{2+}$  και για το λόγο αυτό έχουν παρατηρηθεί σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα της CgA ανάλογα με το είδος του βιολογικού υλικού, αν είναι δηλ. ορός ή πλάσμα. Επίπεδα CgA, μετρούμενα είτε με IRMA ή με ELISA, φαίνεται να είναι 20–76% υψηλότερα στο πλάσμα από τον ορό [150]. Η πρώτη μέτρηση ανθρώπινης CgA διενεργήθηκε με ραδιοϊσοτοπική μέθοδο, με βάση την CgA που απομονώθηκε από ανθρώπινο φαιοχρωμοκύττωμα [123,140]. Η ραδιοανοσολογική μέθοδος, η οποία χρησιμοποιήθηκε και στην παρούσα μελέτη, είναι ευρέως χρησιμοποιούμενη και αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης της CgA [80-82].

### 9.3. Νεοπτερίνη (NP)

Μετά από OEM, στο μυοκάρδιο επισυμβαίνουν φλεγμονώδεις και επούλωτικές διαδικασίες, κατά τις οποίες ο νεκρωτικός ιστός αντικαθίσταται από κοκκιώδη ιστό, που σταδιακά ωριμάζει σε ινώδη ουλή. Πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυτταρικών και εξωκυτταρικών συστατικών, κάτω από την επίδραση νευροορμονικής ρύθμισης και μηχανικών αλλαγών της ΑΚ, είναι κάποιοι από τους βιολογικούς μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για την μετεμφραγματική αναδιαμόρφωση της ΑΚ [33,151,152]. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί της αναδιαμόρφωσης δεν είναι πλήρως κατανοητοί, ωστόσο η τοπική ενεργοποίηση της κυτταρικής ανοσίας είναι πιθανά ένα κοινό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο, ανεξάρτητα από την αιτιολογία της. Πολύπλοκοι και πολυπαραγοντικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί που περιλαμβάνουν τοπική ισχαιμία, μυοκαρδιακή κυτταρική απόπτωση, οξειδωτικό stress και φλεγμονώδεις αντιδράσεις, καθώς και παραγωγή κυτοκινών, αλλαγές στην εξωκυττάρια ουσία (ΕΚΟ) λόγω ενεργοποίησης των μεταλλοπρωτεΐναισών, δομικές αλλαγές και αλλαγές στη σύνθεση του κολλαγόνου που οδηγούν σε μοκαρδιακή ίνωση. Όλες αυτές οι διεργασίες μπορεί να συνδέονται με την μυοκαρδιακή φλεγμονή, υπεύθυνη για όλες τις ιστικές αλλαγές, που τελικά οδηγούν σε δυσλειτουργία της ΑΚ. Καθώς η προοδευτική μετεμφραγματική αναδιαμόρφωση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μακροπρόθεσμης θνητότητας σχετιζόμενη με ΚΑ, αποτελούν προτεραιότητα οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στην αποτροπή της, οι οποίες περιλαμβάνουν έγκαιρη επαναγγείωση και φαρμακευτική αγωγή με στόχο τον νευροορμονικό αποκλεισμό [33]. Παρά τις παρεμβάσεις αυτές, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών μετά το ΕΜ, εξακολουθεί να αναπτύσσει ΚΑ, καθώς η αναδιαμόρφωση της ΑΚ παραμένει δύσκολο να προβλεφθεί. Επιλεγμένοι βιοδείκτες μπορεί να βοηθήσουν στην διαστρωμάτωση του κινδύνου, ώστε να εφαρμόζονται εξατομικευμένες θεραπείες και παρεμβάσεις, καθώς και στην παρακολούθηση της εξέλιξης και της ανταπόκρισης στη θεραπεία, ενώ μπορεί να φωτίσουν και υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς [33,153,154]. Ιδανικά, τέτοιοι βιοδείκτες θα πρέπει να είναι μη επεμβατικοί, εύκολοι στην εφαρμογή, επαναλήψιμοι, γρήγοροι και φθινοί, με υψηλή καρδιακή ειδικότητα και θα πρέπει να ανιχνεύουν πρόοδο νόσου και να προβλέπουν μακροπρόθεσμα μετά από ΕΜ [26] και η NP έχει δειχτεί ότι ένας χρήσιμος δείκτης παρακολούθησης της ανάπτυξης καρδιακής δυσλειτουργίας, που είναι ένας από τους πιο σημαντικούς καθοριστικούς προγνωστικούς παράγοντες για τους ασθενείς με ΕΜ, και να προσανατολίσει προς την

κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση [155-158].

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει πως η φλεγμονή έχει ενεργό ρόλο στην ανάπτυξη δυσλειτουργίας της ΑΚ [159-163]. Η πρώτη ένδειξη της άμεσης συσχέτισης της δυσλειτουργίας της ΑΚ και της ΝΡ στους ανθρώπους ανακοινώθηκε από τους Barani et al., που παρατήρησαν υψηλή στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ΝΡ και με το ΚΕΑΚ και με τη τελοδιαστολική διάμετρο της ΑΚ σε 232 ασθενείς με κριτική ισχαιμία άκρων και ενδείξεις συνυπάρχουσας σε 62% εξ' αυτών [164]. Ανάλογα ευρήματα προέκυψαν κι από άλλη μελέτη που βρήκε πως η ΝΡ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα του ΚΕΑΚ και της ΚΑ σε 181 ασθενείς με χρόνια ΣΝ, που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία, ενώ αργότερα βρέθηκε πως η ΝΡ, σε αντίθεση με το NT-proBNP, προβλέπει την αναδιαμόρφωση της ΑΚ σε ασθενείς, ένα χρόνο μετά από STEMI που αντιμετωπίστηκε με PPCI [165,166]. Η σχέση της ΝΡ με την ΚΑ έχει περιγραφεί όχι μόνο μετά από ΕΜ, αλλά και σε ΚΑ από άλλες αιτίες (π.χ. διατακτική μυοκαρδιοπάθεια), ακόμη και σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ ανεξάρτητα από την αιτία της [167,168].

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει τη σχέση των επιπέδων νεοπερίνης και ΣΝ [169-173]. Συγκεκριμένα, οι Zouridakis et al. ανέδειξαν ισχυρή συσχέτιση αυξημένων επιπέδων ΝΡ με συντομότερη εμφάνιση ΚΑ σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη [172]. Επιπλέον, σε μια άλλη μελέτη που περιέλαβε ασθενείς με παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά, αυξημένα επίπεδα ΝΡ ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μειζόνων στεφανιαίων επιπλοκών [174]. Επίσης, από τη μελέτη LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study) σε 2312 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία, βρέθηκε πως η ΝΡ είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας (καρδιαγγειακής και από οποιαδήποτε αιτία), ανεξάρτητα από την παρουσία ΣΝ [324]. Μια μικρή μελέτη με 30 ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, έδειξε ότι η ΝΡ σχετίζεται τόσο με τη σοβαρότητα όσο και με την έκταση της ΣΝ, χωρίς να βρεθεί –σε αντίθεση με άλλες μελέτες– συσχέτιση με κλινικά καταληκτικά σημεία· ωστόσο αυτή η μελέτη δεν είχε ισχύ για τέτοια ανάλυση [175]. Η ΝΡ βρέθηκε να είναι προγνωστικός παράγοντας για καρδιαγγειακά συμβάματα ακόμη και όταν συνυπάρχουν γνωστοί παράγοντες [176-178]. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες σε γυναίκες, όπου συχνά η διαστρωμάτωση κινδύνου είναι πιο δύσκολη, όπου η ΝΡ βρέθηκε να είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου [179,180].

Επίσης ενδιαφέρουσα είναι και η μελέτη που ανέδειξε ότι η ΝΡ μπορεί να προβλέψει μελλοντική αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας [181], σε συμφωνία και με την

παρατήρηση προηγούμενων μελετών σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη που είχαν υψηλότερα επίπεδα NP στο πλάσμα σε σχέση με ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, υποδεικνύοντας το ρόλο της NP στην αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας [170]. Η παρατήρηση πως τα επίπεδα της NP στο πλάσμα σχετίζονται με τον αριθμό των επιπλεγμένων αθηρωματικών πλακών, αλλά όχι με την έκταση και τη σοβαρότητα της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων, υποδεικνύει την πιθανότητα ότι η NP ίσως είναι ένας δείκτης ενεργότητας της ΣΝ, παρά μέτρο της έκτασής της [182], αν και άλλες μελέτες προτείνουν την NP ως δείκτη έκτασης και σοβαρότητας της ΣΝ [183]. Η NP φαίνεται να είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου σε ασθενείς με ΟΣΣ [169,171,184,185]. Μια μελέτη του 2008 ανέδειξε διαφορές ημέρας-νύχτας των επιπέδων NP σε ασθενείς με ΟΣΣ, εύρημα με παθοφυσιολογική βάση, καθώς τα καρδιακά επεισόδια παρουσιάζουν κικκάδιο ρυθμό· τα OEM συμβαίνουν συχνότερα τις πρώτες πρωινές ώρες, όπως και άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις που φαίνεται να εμφανίζουν περιοδικότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας [186-188]. Έτσι, οι παρατηρούμενες διαφορές των επιπέδων NP κατά τη διάρκεια του 24ώρου, ειδικά σε ασθενείς με STEMI, επιτρέπουν την υπόθεση πως ο κικκάδιος φυσιολογικός ρυθμός της ανοσολογικής δραστηριότητας, όπως αντικατοπτρίζεται από τα επίπεδα NP, μπορεί να σχετίζεται, τουλάχιστον εν μέρει, με την εμφάνιση οξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Τα αποτελέσματα της μελέτης των βιοδεικτών είναι σε συμφωνία με τις μελέτες αυτές που έχουν αποτυπώσει το ρόλο της NP ως δείκτη φλεγμονής σχετιζόμενο με την αθηροσκληρωτική καρδιακή νόσο, την αναδιαμόρφωση της ΑΚ και την ΚΑ και υποδεικνύουν ότι ενεργοποιημένα μονοκύτταρα εμπλέκονται στην απελευθέρωση NP και άλλων κυτοκινών μετά από OEM, συνεισφέροντας έτσι στην αναδιαμόρφωση της ΑΚ, την πρόοδο καρδιακής δυσλειτουργίας και την πρόγνωση του κινδύνου ΚΑ [189-195]. Οι Yamamoto et al. μελέτησαν την κλινική σημασία της NP στους ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο ΚΕΑΚ (ΚΑΔΚΕ) και την βρήκαν σημαντικά αυξημένη συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ΚΑ [192]. Στη δική μας μελέτη δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην NP μεταξύ των ασθενών της ομάδας ΕΜΔΚΕ και της ομάδας ΕΛ, ωστόσο αυτό το εύρημα δεν έρχεται σε αντίθεση με τα ευρήματά τους, αλλά περισσότερο υπογραμμίζουν τη σημασία της φυσιολογικής NP σε ασθενείς με παλαιό ΕΜ και διατηρημένο ΚΕΑΚ, ουσιαστικά ελαχιστοποιώντας την πιθανότητα ΚΑΔΚΕ.



#### 9.4. Βιοδείκτες μεταβολισμού κολλαγόνου (ICTP, PINP, PIIINP)

Η καρδιακή εξωκυττάρια ουσία (ΕΚΟ) βρίσκεται ανάμεσα στα κύτταρα, στηρίζει τους ιστούς και μετατρέπει μηχανικά, χημικά και βιολογικά σήματα ώστε να διατηρείται η ομοιόσταση στην ΑΚ. Δομικά στοιχεία της ΕΚΟ όπως ινίδια κολλαγόνου, φιμπρονεκτίνη και λαμινίνες είναι σημαντικά για τη διατήρηση της αρχιτεκτονικής και της φυσιολογικής λειτουργίας της ΑΚ. Το κολλαγόνο είναι η πιο άφθονη πρωτεΐνη της ΕΚΟ της ΑΚ και από τους 28 υποτύπους, το πιο άφθονο είναι το κολλαγόνο τύπου I [196]. Το κολλαγόνο συντίθεται με τη μορφή προκολλαγόνου, που εκκρίνεται στο διάμεσο χώρο, όπου διαχωρίζεται το τελικό του κομμάτι και δημιουργούνται οι ίνες κολλαγόνου [197]. Τα τελικά άκρα των προπεπτιδίων του κολλαγόνου (π.χ. τα αμινοτελικά ή καρβοξυτελικά προπεπτιδία), απελευθερώνονται στην κυκλοφορία με τη δράση ειδικών πρωτεϊνών [198]. Το κολλαγόνο τύπου I συντίθεται με τη μορφή προκολλαγόνου και επακόλουθη προσθήκη αλυσίδων αμινοξέων στο αμινοτελικό και καρβοξυτελικό άκρο του μορίου. Το καρβοξυτελικό προπεπτιδίο του προκολλαγόνου τύπου I (PICP) απελευθερώνεται στην κυκλοφορία κατά τη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου I, σε αντίθεση με το ICTP, που απελευθερώνεται κατά την καταστροφή του. Το κολλαγόνο τύπου III συντίθεται επίσης με τη μορφή προκολλαγόνου και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία και κατά τη δημιουργία, αλλά και την αποσύνθεση του κολλαγόνου τύπου III, κι έτσι οι αλλαγές στο PIIINP αντικατοπτρίζουν το μεταβολισμό (turnover) του κολλαγόνου τύπου III [199,200]. Παρόλα αυτά η σύνθεση του κολλαγόνου τύπου III ουσιαστικά ενεργοποιείται κάτω από διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις, όπως ισχαιμία ή υπερτροφία του μυοκαρδίου και τα επίπεδα του PIIINP μπορεί να επηρεάζονται (για παράδειγμα από τη θρομβόλυση) [201,202]. Βιοδείκτες που αντανakλούν την αναδιαμόρφωση της ΕΚΟ, έχουν ήδη αποδειχτεί χρήσιμοι σε διάφορες βλάβες οργάνων όπως ήπαρ, πνεύμονες και νεφρούς [203–205] και θα μπορούσαν πιθανά να χρησιμοποιηθούν και στην μετεμφραγματική μυοκαρδιακή ίνωση.

Υπάρχουν αρκετοί δείκτες μεταβολισμού των καρδιακών κολλαγόνων στα πειραματόζωα, αλλά στους ανθρώπους, πιθανά μόνο ένας έχει τη δυνατότητα να εκφράσει τη σύνθεση και την καταστροφή αυτής της πρωτεΐνης in vivo στο ανθρώπινο μυοκάρδιο τόσο στην οξεία φάση του ΕΜ, όσο και στη συνέχεια και είναι η ανάλυση των προπεπτιδίων του κολλαγόνου στον ορό των ασθενών [206–208], τα οποία επιλέχθηκαν

και για την παρούσα μελέτη.

Μετά από ΕΜ, παράγεται ένα πλήθος πρωτεϊνών στην ΕΚΟ, για να αναπληρώσουν την απώλεια μυοκυττάρων και να δημιουργήσουν μια επανορθωτική ουλή. Ενεργοποιημένοι ινοβλάστες (μυοϊνοβλάστες) είναι η κύρια πηγή των πρωτεϊνών αυτών, έχοντας κομβικό ρόλο στην καρδιακή επανόρθωση. Ο ισορροπημένος μεταβολισμός (turnover) της ΕΚΟ, μέσω ρύθμισης της σύνθεσης κολλαγόνου από τους μυοϊνοβλάστες και της καταστροφής του από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP), είναι κριτικής σημασίας για τη σωστή δημιουργία ουλής [32]. Παρόλα αυτά, ο ρόλος του κολλαγόνου που ρυθμίζεται από τη δράση των MMP κατά τη διάρκεια της αναδιαμόρφωσης, δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος. Μετά από ΕΜ, το κολλαγόνο τύπου I, III, IV, V, και VI αυξάνεται στην περιοχή του εμφράγματος, καλύπτοντας περίπου 30 και 60 % της εμφραχθείσας περιοχής 7 και 21 μέρες μετά το ΕΜ, αντίστοιχα [209,210]. Συγκεκριμένα, το κολλαγόνο τύπου I και III είναι τα κύρια συστατικά της μυοκαρδιακής ουλής, έχοντας σαν κύρια πηγή τους καρδιακούς ινοβλάστες [210]. Κατάλληλη συσσώρευση και σύνδεση του κολλαγόνου είναι ουσιώδης για την αποφυγή μετεμφραγματικής προοδευτικής διάτασης της ΑΚ. Ισχαιμία του μυοκαρδίου που προκλήθηκε από απόφραξη στεφανιαίων αρτηριών και επακόλουθο ΕΜ σε πειραματόζωα οδήγησε σε μορφολογική και βιοχημική αναδιαμόρφωση του καρδιακού μυός, αλλαγές οι οποίες συμβαίνουν και στην περιοχή των μυοϊνιδίων και την ΕΚΟ. Η αναδιαμόρφωση είναι εξαιρετικά περίπλοκη διαδικασία στην οποία τα μυοκύτταρα λεπτύνονται και αναδιατάσσονται, παρουσιάζεται διάταση της εμφραγματικής κοιλότητας και δημιουργείται ουλή και ίνωση. Παράλληλα επισυμβαίνουν ποιοτικές και ποσοτικές αλλαγές στις μεταβολικές, τις συσταλτικές και τις κολλαγονικές πρωτεΐνες [211–215]. Ωστόσο, πολύ λιγότερα είναι γνωστά για τη βιοχημική αναδιαμόρφωση του ισχαιμικού μυοκαρδίου στους ανθρώπους. Η έκταση, η θέση του ΕΜ και η διαδικασία των μορφολογικών και πρωτεϊνικών αλλαγών της ΕΚΟ, καθορίζουν την επούλωση μετά από ΕΜ στους ασθενείς. Όλοι αυτοί είναι ανεξάρτητοι παράγοντες και επηρεάζουν την έκταση της αναδιαμόρφωσης της ΑΚ, τη λειτουργία της και την πρόγνωση των ασθενών μετά από ΕΜ [200,216]. Τα πεπτίδια του κολλαγόνου στην κυκλοφορία, χρησιμοποιούνται συχνά σαν δείκτες μυοκαρδιακής ίνωσης και σαν προγνωστικοί δείκτες της καρδιακής λειτουργίας. Πεπτίδια που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία κατά τη σύνθεση κολλαγόνου, όπως PINP και PIIINP και ICTP, έχουν προγνωστική αξία και μπορεί να προβλέψουν την εμφάνιση επιπλοκών μετά το ΕΜ [217]. Αυξημένα επίπεδα PIIINP σχετίζονται θετικά με αυξημένο



κίνδυνο θνητότητας και καρδιακής ανεπάρκειας [218]. Αυξημένα επίπεδα ICTP, βιοδείκτη καταστροφής του κολλαγόνου, σχετίζονται με φτωχή μακροπρόθεσμη πρόγνωση κλινικών συμβαμάτων όπως θνητότητα, καρδιακή ανακοπή, ΚΑ, νέο ΕΜ, μέχρι και ένα χρόνο μετά το ΕΜ [219].

Υπάρχουν πλέον αρκετές ενδείξεις που δείχνουν ότι τα επίπεδα των προπεπτιδίων προκολλαγόνου και των MMP μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες του μεταβολισμού του καρδιακού κολλαγόνου, με το ΡΙΙΙΝΡ να είναι ο περισσότερο μελετημένος δείκτης. Ο σχηματισμός της ουλής κολλαγόνου μετά από ΟΕΜ που προκαλεί δυσλειτουργία της ΑΚ μπορεί να ποσοτικοποιηθεί μετρώντας τα επίπεδα συγκέντρωσης του ΡΙΙΙΝΡ [220]. Ωστόσο τα επίπεδα του ΡΙΙΙΝΡ μπορεί να είναι αυξημένα χρονίως σε ασθενείς με υπερτασική υπερτροφία της ΑΚ ή με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Η εγκυρότητα των μελετώμενων δεικτών στον ορό, ως δείκτες του μεταβολισμού της καρδιακής ΕΚΟ, έχει δειχτεί σε πειραματικά μοντέλα. Τα ακέραια μόρια ΡΙΝΡ και ΡΙΙΙΝΡ απελευθερώνονται κατά τη βιοσύνθεση κολλαγόνου και είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες αυτής της διεργασίας [198,221,222]. Το ΡΙΙΙΝΡ αντανακλά το μεταβολισμό του κολλαγόνου των μαλακών ιστών, ενώ το ΡΙΝΡ αντανακλά κυρίως το μεταβολισμό του οστικού κολλαγόνου. Μεταβολές στα επίπεδα ΡΙΙΙΝΡ έχει φανεί να επηρεάζονται από ΕΜ και θρομβόλυση. Μεταβολές των επιπέδων ΡΙΙΙΝΡ έχει φανεί να προκαλούνται από ΟΕΜ στους ανθρώπους και πιθανά αποτυπώνουν και τη σύνθεση και τον καταβολισμό του κολλαγόνου [222-225]. Από τη μελέτη RALES, τα αυξημένα baseline επίπεδα των δεικτών σύνθεσης σε ασθενείς με ΚΑ και κυρίως της υποομάδας με την ισχαιμική ΚΑ για το ΡΙΙΙΝΡ, είναι σε συμφωνία με τη θεωρία πως η ίνωση είναι ένας «δυναμικός ιστός» [226]. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία των Sun και Weber, η σύνθεση του κολλαγόνου είναι μια εξελικτική (ongoing) διεργασία που περιλαμβάνει έναν μόνιμο πληθυσμό από μεταβολικά ενεργούς μυοϊνοβλάστες που τροφοδοτούνται από νεοαγγείωση, σε αντίθεση με προηγούμενες θεωρίες που θέλουν τον ινώδη ιστό ως αδρανές ακυτταρικό ιστό [227]. Στην πραγματικότητα ενεργοί μυοϊνοβλάστες μπορεί να βρεθούν σε εμφραχθέν ανθρώπινο μυοκάρδιο ακόμη και 17 χρόνια μετά από ΟΕΜ [152].

Τα επίπεδα ΡΙΝΡ και ΡΙΙΙΝΡ στον ορό ασθενών με ΟΕΜ, έχει φανεί να σχετίζονται με το μέγεθος του εμφράκτου, τη δυσλειτουργία της ΑΚ και την παρουσία απόφραξης στεφανιαίας αρτηρίας [220]. Σε άλλη μελέτη τα επίπεδα ΡΙΙΙΝΡ αμέσως και μερικές μέρες μετά ΟΕΜ βρέθηκε να είναι υψηλότερα σε ασθενείς με φτωχή τελική έκβαση [225]. Σε

ασθενείς με χρόνια ΚΑ λόγω ιδιοπαθούς ή ισχαιμικής διατατικής μυοκαρδιοπάθειας, τα επίπεδα PIIINP στον ορό, ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας [228]. Τα αποτελέσματα της μελέτης RALES επιβεβαιώνουν την προγνωστική αξία του PIIINP σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών με χρόνια ΚΑ που λαμβάνουν συντηρητική φαρμακευτική αγωγή, που περιλαμβάνει και αναστολείς ΜΕΑ. Και οι 3 δείκτες (PINP, PIIINP, PICP) ήταν ανεξάρτητα σχετιζόμενοι με αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Επιπλέον για πρώτη φορά περιγράφηκε συσχέτιση μεταξύ αυτών των δεικτών και τον κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ. Παρουσιάζει ενδιαφέρον πως ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια είχαν υψηλότερα επίπεδα PIIINP από τους ασθενείς με ΚΑ μη ισχαιμικής αιτιολογίας [226].

Σε άλλη μελέτη ασθενείς με OEM και αυξημένο PIIINP είχαν σημαντική διάταση της ΑΚ και μειωμένο ΚΕΑΚ συγκριτικά με τους ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα PIIINP κατά τη διάρκεια 12-μηνια παρακολούθησης [200], εύρημα που δεν επιβεβαιώνεται από τη δική μας μελέτη, όπου το PIIINP δεν παρουσιάζει διαφορά μεταξύ των εμφραγματιών (με ή χωρίς χαμηλό ΚΕΑΚ) και των ασθενών χωρίς ιστορικό ΕΜ. Πιθανά η έγκαιρη επανααιμάτωση των περισσότερων ασθενών και η βατότητα των στεφανιαίων, εμπόδισε την επηρεασμένη ποιότητα επούλωσης. Έχει δειχτεί πως επηρεασμένη βατότητα της ΙΡΑ (αρτηρία υπεύθυνη για το ΕΜ), σχετίζεται με χαμηλό ΚΕΑΚ, διάταση και μυοκαρδιακή ισχαιμία, που καταλήγει σε γεωμετρική αναδιαμόρφωση της ΑΚ [229,230]. Σε παθολογικές καταστάσεις, όπως η καρδιακή ίνωση, διαταράσσεται η ισορροπία του μεταβολισμού του κολλαγόνου. Η εκσεσημασμένη παραγωγή και συσσώρευση πρωτεϊνών ΕΚΟ, σε συνδυασμό με την απορρύθμιση του κολλαγονικού μεταβολισμού συμβάλλουν στη μετεμφραγματική αναδιαμόρφωση και την προοδευτική ΚΑ. Μια πλήρως αποφραγμένη ΙΡΑ έχει φανεί να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για αναδιαμόρφωση της ΑΚ, και η διάνοιξη αυτής με θρομβόλυση ή αγγειοπλαστική, είναι η πιο βασική αντιμετώπιση, η οποία μειώνει το μέγεθος του εμφράκτου και την επίπτωση της δυσλειτουργίας της ΑΚ [231-233]. Έγκαιρη θρομβόλυση περιορίζει τη μυοκαρδιακή νέκρωση, ενώ η καθυστερημένη μπορεί να μειώσει την επέκταση του εμφράκτου και την αναδιαμόρφωση, ανεξάρτητα από τη διάσωση του μυοκαρδίου, αυξάνοντας την ανοσολογική απόκριση στην εμφραγματική περιοχή και επιταχύνοντας τη δημιουργία ουλής [234,235]. Αντίστοιχα, η βατότητα της ΙΡΑ έχει φανεί να επηρεάζει την πρόγνωση μετά από OEM [236].

Το κολλαγόνο που ανευρίσκεται στην εμφραγματική περιοχή στην καρδιά ποντικών, παράγεται από μυοϊνοβλάστες στον κοκκιωματώδη ιστό και από ινοβλάστες στο μη

εμφραχθέν μυοκάρδιο. Οι μυοϊνοβλάστες εμφανίζονται στην ανθρώπινη μυοκαρδιακή ουλή περίπου 4-6 ημέρες μετά το ΕΜ. Το mRNA του προκολλαγόνου τύπου III έχει ήδη αυξηθεί 2 ημέρες μετά το ΕΜ και η συσώρευση ινιδίων κολλαγόνου φαίνεται μερικές μέρες αργότερα [213]. Αυτός ο αυξημένος μεταβολισμός του κολλαγόνου μπορεί να διαρκέσει αρκετούς μήνες ή ακόμη και χρόνια πριν επιτευχθεί επαρκής ακαμψία (stiffness) [152,237]. Η επουλωτική διεργασία επηρεάζεται από ορμονικούς και παρακρινικούς παράγοντες, όπως το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) [237,238]. Πολλοί βιοδείκτες που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της ΕΚΟ ή στην νευροορμονική ενεργοποίηση, έχουν μελετηθεί ως προγνωστικοί δείκτες της αναδιαμόρφωσης της ΑΚ μετά από ΕΜ. Κάποιες μελέτες έδειξαν ότι ΡΙΙΙΝΡ, ΙCTP, και ΝΡ έχουν θετική συσχέτιση με την αναδιαμόρφωση της ΑΚ η οποία εκτιμάται κυρίως με υπερηχογράφημα [98,153,166, 200, 239]. Μια τέτοια σχέση προκύπτει επίσης και από την παρούσα μελέτη για το ΙCTP και τη ΝΡ (αλλά όχι για το ΡΙΙΙΝΡ): τα επίπεδά τους βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς της ομάδας ΕΜχΚΕ σε σχέση με την ομάδα ΕΜδΚΕ, επιβεβαιώνοντας την προγνωστική αξία της αναδιαμόρφωσης της ΑΚ και του διατηρημένου ΚΕΑΚ, ήδη γνωστή από προηγούμενες μελέτες [101,153,166,240]. Το ΙCTP, απελευθερώνεται όταν καταστρέφονται τα ινίδια του κολλαγόνου τύπου I, επιτρέποντας την ακριβή μέτρηση της καταστροφής του κολλαγόνου. Το ΙCTP φθάνει στη μέγιστη τιμή του στην αρχική φάση μετά από ΟΕΜ (3<sup>η</sup> μέρα) και στη συνέχεια καταστρέφεται σταδιακά. Παρόλα αυτά το ΙCTP βρέθηκε σημαντικά υψηλότερο 1 μήνα μετά από ΟΕΜ στους ασθενείς με αναδιαμόρφωση της ΑΚ, παρά στους ασθενείς χωρίς, ενώ υπήρχε και άμεση συσχέτιση του ΙCTP με το νατριουρητικό πεπτίδιο ΒΝΡ, ανεξάρτητα από το μέγεθος του εμφράκτου [239].

Η μελέτη από την ομάδα του Barthélémy είναι μια από τις λίγες που εξέτασε την ισορροπία της καταστροφής και της σύνθεσης του κολλαγόνου 72 ώρες μετά από ΕΜ, και η πρώτη που έδειξε ότι υψηλά επίπεδα ΙCTP, που είναι δείκτης καταβολισμού του κολλαγόνου, σχετίζονται με φτωχή μακροπρόθεσμη τελική έκβαση [154]. Μολονότι υψηλά επίπεδα ΙCTP σχετίζονται με ενδονοσοκομειακό θάνατο, ΚΑ και ΝΑ, η σχέση μεταξύ ΙCTP και έκβασης ήταν πιο εντυπωσιακή στην παρακολούθηση ένα χρόνο μετά. Το ποσοστό των ετήσιων «σκληρών» συμβαμάτων όπως θάνατος, μη θανατηφόρα καρδιακή ανακοπή, ΚΑ, υποτροπή ΕΜ, και συνδυασμός αυτών, ήταν σημαντικά μεγαλύτερα στους ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα ΙCTP. Έτσι φαίνεται ότι το ΙCTP σχετίζεται στενά με φτωχή έκβαση, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως ηλικία, φύλο, και συγκέντρωση ΒΝΡ.

Η μυοκαρδιακή ισχαιμία καταλήγει όχι μόνο σε νέκρωση μυοκυττάρων, αλλά και αλλαγές στην ΕΚΟ, με απώλεια της δομής του ενδοκυττάρου κολλαγόνου στην περιοχή της νέκρωσης, οδηγώντας σε επέκταση του εμφράκτου [241]. Μεγάλη επέκταση του εμφράκτου και διάταση της ΑΚ είναι τα κύρια γνωρίσματα στην αναδιαμόρφωση της ΑΚ, πιθανά οδηγώντας σε επιπλοκές όπως ΚΑ, ανεύρυσμα της κοιλίας και ρήξη μυοκαρδίου [232]. Ο βασικός μεταβολισμός του κολλαγόνου είναι μια δυναμική διαδικασία που χαρακτηρίζεται από ισορροπία μεταξύ της σύνθεσης και της καταστροφής του κολλαγόνου, που καθορίζει την ποσότητα του κολλαγόνου. Μέσα σε λίγες ώρες μετά το ΕΜ ενεργοποιούνται οι MMP, οδηγώντας σε καταστροφή του κολλαγόνου στρέφοντας την ισορροπία προς την απώλεια κολλαγόνου και προκαλώντας αλλαγές στην ΕΚΟ [242-244]. Η ΕΚΟ αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο τύπου I και III και το ICTP είναι προϊόν του καταβολισμού του κολλαγόνου τύπου I [245,246]. Λίγα δεδομένα είναι διαθέσιμα για την απελευθέρωση στην κυκλοφορία προϊόντων του κολλαγόνου μετά από ΕΜ. Οι McGavigan et al. υπέθεσαν πως υπάρχει σχέση μεταξύ των επιπέδων ICTP και την έκταση της διαταραχής της κινητικότητας των τοιχωμάτων μετά από ΕΜ. Κατέγραψαν επίσης πως τα βασικά επίπεδα ICTP ήταν προγνωστικός παράγοντας της διαταραχής της τοιχωματικής κινητικότητας, ανεξάρτητα από τη θεραπεία επαναιμάτωσης, το χρόνο μέχρι την αντιμετώπιση ή το μέγεθος του εμφράκτου (εκτιμώμενο από τα μυοκαρδιακά ένζυμα) [247]. Σε άλλη μελέτη βρέθηκε μια ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ICTP και της διάτασης της ΑΚ στους 6 μήνες μετά PPCI για ΕΜ [239]. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν μια σχέση μεταξύ ICTP και αναδιαμόρφωσης της ΑΚ, που είναι ένας εναλλακτικός δείκτης φτωχής τελικής έκβασης μετά από ΕΜ. Υψηλά επίπεδα ICTP έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με ανεπιτυχή PPCI, ενισχύοντας την υπόθεση ότι η ανεπαρκής επαναιμάτωση στο OEM μπορεί να αλλάξει την ΕΚΟ και να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων ICTP, εκθέτοντας τους ασθενείς σε οξείες επιπλοκές στην αρχική φάση της διαδικασίας αναμόρφωσης της ΑΚ [248].

Τα ευρήματά μας συνηγορούν στο ότι οι διαδικασίες μυοκαρδιακής επούλωσης που σχετίζονται με την ίνωση, εξελίσσονται ακόμη και ένα χρόνο μετά το ΕΜ, σε συμφωνία με την παρατήρηση ότι ο αυξημένος μεταβολισμός του κολλαγόνου μπορεί να διαρκέσει μήνες ή ακόμη και χρόνια μετά από ένα OEM, πριν επιτευχθεί ικανοποιητική ακαμψία (stiffness) [152, 237]. Αρκετές προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οξεία απόφραξη των στεφανιαίων συμβαίνει σε σημεία ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας με λιπώδη νεκρωτικό

πυρήνα [249, 250]. Οι αθηροσκληρωτικές πλάκες είναι πλούσιες σε κολλαγόνο τύπου I και καθώς τα μακροφάγα που παράγουν MMP διεισδύουν σε αυτές τις βλάβες, είναι πιθανό να παρατηρηθεί αύξηση των προϊόντων καταβολισμού του κολλαγόνου τύπου I σε αυτές τις πλάκες. Το ICTP είναι προϊόν της καταστροφής του κολλαγόνου τύπου I από τις MMP και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μη επεμβατικός προγνωστικός δείκτης για τις ευάλωτες αθηροσκληρωτικές πλάκες. Οι Kato et al. έδειξαν ότι το ICTP έχει σημαντική θετική συσχέτιση με την περιοχή του νεκρωτικού πυρήνα στις αθηροσκληρωτικές βλάβες των στεφανιαίων (ενώ δεν αναδείχθηκε αντίστοιχη συσχέτιση με την hs-CRP) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν ένας μη επεμβατικός εναλλακτικός δείκτης της παρουσίας και της σοβαρότητας της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας [251]. Σε αυτό μπορεί να οφείλονται – σε κάποιο βαθμό– τα υψηλότερα επίπεδα ICTP που παρατηρούνται στην ομάδα EMχΚΕ συγκριτικά με την ομάδα ΕΛ. Παρόλα αυτά εφόσον σημαντική διαφορά ICTP βρέθηκε επίσης και μεταξύ των ομάδων EMχΚΕ και EMδΚΕ, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι οι διαδικασίες επούλωσης και αναδιαμόρφωσης της ΑΚ παίζουν ρόλο περισσότερο από τη σοβαρή αθηρωματώδη νόσο στο αυξημένο ICTP στους εμφραγματίες ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ. Συνεπώς, οι μη σημαντικές διαφορές σε NP και ICTP μεταξύ της ομάδας EMδΚΕ και ομάδας ΕΛ, συνηγορούν υπέρ της αδιαμφισβήτητης προγνωστικής ισχύος του ΚΕΑΚ στους ασθενείς με EM που ενισχύεται σημαντικά από αυτούς τους δυο βιοδείκτες: εμφραγματίες με διατηρημένο ΚΕΑΚ, ένα χρόνο μετά το EM, φαίνεται να έχουν παρόμοιο προφίλ κινδύνου για ΚΑ με τον γενικό πληθυσμό, όσο τα επίπεδα NP και ICTP παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα.

### 9.5. Βιοδείκτες καταστροφής κυτταροσκελετού (TPA, TPS, CYFRA21-1)

Ο κυτταροσκελετός είναι ένα πολύπλοκο δίκτυο ινιδίων που συμβάλλει στη δυναμική μορφολογία των ευκαρυωτικών κυττάρων στο ιστικό τους περιβάλλον. Διατηρεί τη δομική ακεραιότητα των κυττάρων, προσκολλώντας ενδοκυτταροπλασματικά οργάνουλα στην κυτταρική μεμβράνη [252]. Ο κυτταροσκελετός των ανώτερων ευκαρυωτικών κυττάρων αποτελείται από τρεις διακριτές κατηγορίες ινιδίων: τα μικρότερα ινίδια ακτίνης, τα μεγαλύτερα ινίδια και μικροσωληνίσκους από μιοσίνη και ένα ενδιάμεσο δίκτυο από ινίδια αποτελούμενο από χημικά ετερογενείς υπομονάδες. Η δομή αυτών των υπομονάδων ορίζει 5 κύριες κατηγορίες ενδιάμεσων ινιδίων: (1) ινίδια κερατίνης, που

βρίσκονται στα επιθηλιακά κύτταρα και κύτταρα επιθηλιακής προέλευσης, (2) ινίδια δεσμίνης, που βρίσκονται κυρίως στα λεία, τα σκελετικά και τα καρδιακά μυϊκά κύτταρα, (3) ινίδια βιμεντίνης, που βρίσκονται σε μεσεγγυματικά κύτταρα και κύτταρα μεσεγγυματικής προέλευσης, (4) νευροϊνίδια που βρίσκονται στους νευρώνες και (5) γλοιϊκά ινίδια, που βρίσκονται σε όλους τους τύπους των γλοιοκυττάρων [253]. Οι επιθηλιακές κερατίνες ή κυτοκερατίνες (CK) απαρτίζουν μια οικογένεια 20 πολυπεπτιδίων που διακρίνονται από το μοριακό βάρος τους και το ισοηλεκτρικό σημείο τους. Οι κυτοκερατίνες χωρίζονται σε δύο ομάδες: τύπου 1 (CK 9–20), που είναι μικρότερα όξινα πολυπεπτίδια και τύπου 2 (CK 1–8), που είναι μεγαλύτερα και βασικά ή ουδέτερα. Οι κυτοκερατίνες εκφράζονται από όλα τα επιθηλιακά κύτταρα και αποτελούν χρήσιμο δείκτη επιθηλιακής διαφοροποίησης [254-256]. Η έκφραση μιας κυτοκερατίνης ή ενός συνδυασμού ορισμένων κυτοκερατινών είναι τυπική για έναν ειδικό ιστό, για παράδειγμα οι κυτοκερατίνες 7 και 8 εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό στο επιθήλιο της τραχείας και το ουροθήλιο [257]. Κατά την κακοήγη μετατροπή των φυσιολογικών επιθηλίων, το πρότυπο των κυτταροκινών συνήθως διατηρείται κι έτσι οι πιο συχνές κυτοκερατίνες σε καρκινώματα (οι CK 7, 8, 18, 19), βρίσκονται επίσης και σε απλά επιθήλια. Οι κυτοκερατίνες βρίσκονται μέσα στους όγκους, αλλά και στο αίμα, όπου κυκλοφορούν ως σύμπλεγμα θραυσμάτων. Οι κυτοκερατίνες εναποτίθενται στους όγκους, αποτελώντας πιθανούς στόχους ραδιοανίχνευσης και ραδιοανοσοθεραπείας, ενώ πρωτεολυτικά θραύσματά τους είναι διαλυτά και μπορούν να μετρηθούν στον ορό και άλλα βιολογικά υγρά [255].

Πάνω από 60 χρόνια πριν, ο Bjorklund υπέθεσε ότι όλα τα κακοήγη κύτταρα πιθανά έχουν κοινή αντιγονική προέλευση [258]. Το αντιγόνο σχετίστηκε με ένα μη διαλυτό τμήμα των καρκινικών κυττάρων, από το οποίο απομονώθηκε ένα καθαρό πρωτεϊνικό σύμπλεγμα. Αυτή η ουσία που ονομάστηκε ιστικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο (TPA), ανιχνεύτηκε σε ανθρώπινα βιολογικά υγρά και με ραδιοανοσολογικές μεθόδους [259]. Πειραματικά δεδομένα από τους Luning και Nilsson βοήθησαν στην εκτίμηση της πιθανής προέλευσης του TPA, καθώς βρήκαν μια κοινή ομόλογη ακολουθία μεταξύ TPA και κυτοκερατινών [260]. Σήμερα το TPA αναγνωρίζεται σαν ένα σύμπλεγμα θραυσμάτων των κυτοκερατινών 8, 18 και 19. Ένας κύριος επίτοπος στην CK-18 αναγνωρίζεται από το μονοκλωνικό αντίσωμα M3 και έχει προταθεί ως ειδικό για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, είναι ανιχνεύσιμος στον ορό με ραδιοανοσολογική μέθοδο και αναφέρεται σαν ειδικό ιστικό αντιγόνο (TPS) [261, 262]. Το Cyfra 21-1 είναι πιο πρόσφατος



δείκτης του κυτταροσκελετού. Η κυτοκερατίνη 19 είναι όξινη (τύπου 1) υπομονάδα, με χαμηλό M.B. Εκφράζεται και ανιχνεύεται στο κυτταρόπλασμα αρκετών επιθηλιακών όγκων, όπως στον καρκίνο του πνεύμονα [256]. Τα θραύσματα της κυτοκερατίνης 19 απελευθερώνονται στην κυκλοφορία, λόγω κυτταρικής λύσης και νέκρωσης του όγκου. Μπορούν να μετρηθούν με ραδιοανοσολογική μέθοδο, χρησιμοποιώντας δυο μονοκλωνικά αντισώματα ποντικού, KS 19-1 και BM 19-21 [263] και γι' αυτό τα θραύσματα της κυτοκερατίνης 19 αναφέρονται ως Cyfra 21-1. Cyfra 21-1, TPA, και TPS είναι στενά συνδεδεμένοι δείκτες, ειδικά TPA και Cyfra 21-1 παρέχουν παρόμοιες αν όχι ίδιες πληροφορίες. Παρότι μερικά δεδομένα δείχνουν μια μικρή υπεροχή του TPA έναντι του Cyfra 21-1, το οποίο φαίνεται να υπερέχει του TPS, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις προτίμησης της μιας κυτοκερατίνης από την άλλη [95]. Ακέραια, αδιάσπαστα μόρια κυτοκερατίνης δεν έχουν ανιχνευτεί στην κυκλοφορία. Ο χρόνος ημιζωής των θραυσμάτων των κυτταροκινών είναι περίπου 10–15 ώρες. Η διαδικασία που προκαλεί την απελευθέρωση των διαλυτών θραυσμάτων των κυτταροκινών στην κυκλοφορία, δεν είναι ακόμη αποσαφηνισμένη, αλλά φαίνεται να περιλαμβάνει πολλαπλούς μηχανισμούς που περιλαμβάνουν πρωτεολυτική αποδόμηση των κυτταροκινών στα κύτταρα που πεθαίνουν, παθολογική μίτωση, απόπτωση ή/και νεοαγγείωση, απόσπαση πολυπεπτιδίων από τις κυτταροκίνες των πολλαπλασιαστικών κυττάρων. Σε φυσιολογικά υγιή άτομα, το επίπεδο των κυτταροκινών στην κυκλοφορία είναι χαμηλό και αυξάνει σημαντικά σε ασθενείς με επιθηλιακά καρκινώματα. Τα πλακώδη επιθήλια εκφράζουν κυρίως CK 1–6 και 9–17, ενώ οι CK 7, 8, και 18–20 βρίσκονται στα απλά επιθήλια, στα οποία οι CK 8, 18, και 19 είναι οι πιο κοινές στις κακοήθειες [93].

Η κυτταροκίνη 18 έχει βρεθεί ότι παίζει ρόλο στη διαδικασία της απόπτωσης και του κυτταρικού θανάτου, καθώς υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στο ρόλο των κυτταροκινών κατά την απόπτωση, μια καλά προγραμματισμένη ακολουθία γεγονότων που οδηγεί σε δομικές και βιοχημικές αλλαγές και τελικά στη φαγοκυττάρωση. Η αποτυχία των κυττάρων να ακολουθήσουν το σωστό αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο, εμπλέκεται σε μια πληθώρα νοσημάτων συμπεριλαμβανομένων των κακοηθειών. Η απόπτωση μπορεί να προκληθεί από διαφορετικές πολύπλοκες διεργασίες, η πλειονότητα των οποίων περιλαμβάνει ενεργοποίηση των κασπασών [94]. Η απόπτωση αναφέρεται στις μορφολογικές αλλαγές που παρουσιάζουν τα 'ενεργά' κύτταρα που πεθαίνουν, που περιλαμβάνουν συρρίκνωση, οίδημα μεμβράνης, μείωση της χρωματίνης και θραύση του DNA [264]. Ο αποπτωτικός

κυτταρικός θάνατος προκαλείται από ελεγχόμενη ενεργοποίηση ενδογενών προγραμμάτων θανάτου ή από διακίνηση σημάτων κυτταρικού θανάτου, όπως οι κυτοκίνες IL-1 $\beta$  και IL-18 [265,266]. Εκτός από αυτούς τους φλεγμονώδεις και αποπτωτικούς μηχανισμούς, σε ασθενείς με ΟΣΣ έχουν δείχτει αυξημένα επίπεδα κυτταρικών συστατικών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα στη συστηματική κυκλοφορία [267-270]. Είναι ενδιαφέρον ότι ασθενείς με ΟΣΣ έχει βρεθεί ότι παράγουν αντισώματα έναντι ενδιάμεσων ινιδίων της κυτταροκίνης 18 (CK-18) [271]. Ως αποτέλεσμα του μεταβολισμού των αποπτωτικών κυττάρων, προκύπτει απελευθέρωση κυτταρικών ενδιάμεσων ινιδίων [272]. Η CK-18 είναι κύριο συστατικό των ενδιάμεσων ινιδίων και εκφράζεται ευρέως από τους επιθηλιακούς και ενδοθηλιακούς ιστούς [273]. Στα αποπτωτικά κύτταρα η CK-18 φωσφορυλιώνεται και τα ινίδια συσσωρεύονται πολύ γρήγορα [274,275]. Διάφορες καταστάσεις κυτταρικού στρες αυξάνουν την αναδιάταξη των κυτταροπλασματικών μικροϊνιδίων και την αλλαγή στον πολυμερισμό της CK-18 [276].

Στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε συσχέτιση των κυτταροκινών αυτών με το EM. Με εξαίρεση μερικές μελέτες που εξετάζουν το ρόλο της CK-18 στην διαδικασία της απόπτωσης, που αναφέρθηκαν παραπάνω, δεν βρέθηκαν άλλες μελέτες από την αναδρομή στη βιβλιογραφία, που να εξετάσουν τη σχέση των κυτταροκινών με καρδιολογικά νοσήματα, υποδεικνύοντας πως η έκφρασή τους στα επιθήλια μόνο, περιορίζει σημαντικά την ειδικότητά τους.

## 9.6. Μεθοδολογικά ζητήματα & περιορισμοί της μελέτης

Η εκτίμηση του ΣΑΜ βασίστηκε στην εκτίμηση των πυρηνικών ιατρών για το χαρακτηρισμό των σταθερών ελλειμμάτων σαν ουλή ή artifact, λαμβάνοντας υπόψη την υπερηχογραφική μελέτη κινητικότητας. Μια καταλληλότερη προσέγγιση για τον χαρακτηρισμό των σταθερών ελλειμμάτων θα μπορούσε να περιλαμβάνει gated-SPECT, απεικόνιση σε πρηνή θέση ή διόρθωση της απορρόφησης της ακτινοβολίας με βάση την υπολογιστική τομογραφία (CT)-based attenuation correction [277-282], ωστόσο κάποιες από αυτές τις τεχνικές ήταν είτε μη διαθέσιμες ή δύσκολο να εφαρμοστούν σε όλους τους ασθενείς. Επιπλέον, η προσέγγισή μας θεωρείται αποδεκτή, καθώς πολλά από τα artifacts στο ΣΑΜ μπορούν να αναγνωριστούν από έμπειρους πυρηνικούς ιατρούς και αυτό μπορεί να βελτιωθεί περαιτέρω από τη συμβολή των ευρημάτων του υπερηχογραφήματος



καρδιάς [120].

Στην μελέτη αυτή δεν αποκλείστηκαν ασθενείς με ΚΑ, την οποία πολλές μελέτες τη θεωρούν ως παράγοντα που επιδρά στην τιμή της CgA [144,148,283], όμως η παράμετρος του ΚΕΑΚ συμπεριλήφθηκε ως μεταβλητή στην μελέτη, επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα και των άλλων μελετών, καθώς αυξημένα επίπεδα CgA βρέθηκε να σχετίζονται αντίστροφα με το ΚΕΑΚ. Μια παρόμοια επίδραση της υπέρτασης στα επίπεδα CgA πιθανά αντιρροπίστηκε, καθώς υπερτασικοί ασθενείς συμπεριλαμβάνονταν και στις δυο ομάδες, ΕΜΦ και ΕΛ. Η υπόθεση πως η λήψη φαρμάκων όπως β-αποκλειστές, αναστολείς ΜΕΑ και αναστολείς ασβεστίου, που διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, πιθανόν να επιδρά στις παρατηρούμενες διαφορές στην CgA δεν επιβεβαιώθηκε από την ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, κι επιπλέον αρκετές άλλες μελέτες έχουν δείξει πως αντιϋπερτασική αγωγή, που περιλαμβάνει αναστολείς ΜΕΑ, β- αδρενεργικό αποκλεισμό, διουρητικά, ή δίαιτα χαμηλή σε νάτριο, δεν έχουν σημαντική επίδραση στη συγκέντρωση CgA [122,143,284].

Οι επιλεγμένοι βιοδείκτες που μετρήθηκαν δεν θεωρούνται ειδικοί καρδιακοί δείκτες [102,166]. Η καρδιακή ειδικότητα είναι σημαντική, ώστε να μην υπάρχει διασταυρούμενη αντίδραση με άλλες βιολογικές διεργασίες. Τέτοιοι μη επεμβατικοί ειδικοί βιοδείκτες θα μπορούν να παρέχουν στους ασθενείς και τους θεράποντες καλύτερη και έγκαιρη δυνατότητα διάγνωσης, καθώς και παρακολούθηση της προόδου της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία [26]. Για να εξασφαλίσουμε, κατά το δυνατόν, ότι το ΕΜ είναι η μόνη μείζονα παθολογία, θέσαμε μια αυστηρή λίστα κριτηρίων αποκλεισμού που περιλαμβάνουν καταστάσεις που πιθανά επιδρούν στα επίπεδα των μετρούμενων δεικτών στο περιφερικό αίμα.

Οι πιο συχνές αιτίες υψηλών τιμών CgA (εκτός ΝΕΝ) στην κλινική πράξη είναι η χρήση PPI, η παρουσία ατροφικής γαστρίτιδας και η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία [127], παράγοντες που αποτέλεσαν κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα (παρότι μικρή) της μη διαγνωσμένης κακοήθειας ή άλλης υποκείμενης κλινικής κατάστασης που μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα της CgA, αλλά και των περισσότερων από τους υπόλοιπους βιοδείκτες. Η επίδραση αυτή θα μπορούσε να υπολογιστεί αν υπήρχε μακρά παρακολούθηση αυτών των ασθενών, αλλά και πάλι αυτές οι περιπτώσεις μάλλον θα ήταν σπάνιες.

Ο μικρός πληθυσμός της μελέτης των βιοδεικτών είναι ένας άλλος περιορισμός που εν

μέρει οφείλεται στην εκτενή λίστα κριτηρίων αποκλεισμού. Ο συγκριτικά μικρός αριθμός των γυναικών στις ομάδες των εμφραγματιών ήταν αναπόφευκτος, λόγω της υψηλότερης επίπτωσης του ΕΜ στους άντρες.

Όπως και στην περίπτωση της CgA, και οι υπόλοιποι βιοδείκτες είναι δυνατόν να επηρεαστούν από άλλους παράγοντες που σχετίζονται με το ΕΜ, όπως ο χρόνος που μεσολάβησε από το ΕΜ, ο τύπος του (STEMI ή NSTEMI), ο χρόνος και η μέθοδος που έγινε η επαναγγείωση (PCI ή CABG) και χρειάζεται να ληφθούν υπόψη στο σχεδιασμό μελλοντικών μελετών, ώστε να διευκρινιστεί η πιθανή επιρροή τους.

## 10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά την πρόοδο της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με OEM, εξακολουθεί να υπάρχει αυξημένη μακροπρόθεσμη θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς, σχετιζόμενη με τις επιπλοκές του EM, κυρίως με καρδιακή ανεπάρκεια, ως συνέπεια της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, καθώς η τελευταία παραμένει δύσκολο να προβλεφτεί. Πολλές μελέτες έχουν εστιάσει στην έρευνα μεθόδων που θα βοηθήσουν στη διαστρωμάτωση κινδύνου μετεμφραγματικής αναδιαμόρφωσης της ΑΚ, καθώς μπορούν να βελτιστοποιηθούν οι θεραπευτικές παρεμβάσεις, κρίσιμες για την βελτίωση της πρόγνωσης· προς αυτή την κατεύθυνση, έχουν μελετηθεί –μεταξύ των άλλων– και διάφοροι βιοδείκτες [153]. Στην παρούσα εργασία επιλέχθηκαν να μελετηθούν οκτώ βιοδείκτες, οι οποίοι αν και έχουν κλινική εφαρμογή σε άλλες παθήσεις, εν τούτοις έχουν θεωρητική βάση να σχετίζονται με το EM. Μετά το έμφραγμα επισυμβαίνουν πολύπλοκες διεργασίες και παθοφυσιολογικές μεταβολές, όχι όλες πλήρως διευκρινισμένες, που περιλαμβάνουν διαδικασίες φλεγμονής, νέκρωσης, ίνωσης και αναδιαμόρφωσης. Έτσι, επιλέχθηκαν οι κερατίνες CYFRA21-1, TPA, TPS, ως δείκτες απόπτωσης και κυτταρικού θανάτου, τα προπεπτίδια κολλαγόνου PINP, PIIINP και ICTP, ως δείκτες ίνωσης, η νεοπερίνη ως δείκτης φλεγμονής και η χρωμογρανίνη Α ως δείκτης ενεργοποίησης του νευροενδοκρινικού συστήματος. Το σύνολο των δεικτών μετρήθηκε στους πρώτους 86 ασθενείς, οι οποίοι αποτέλεσαν μια υποομάδα της μελέτης, στην οποία ερευνήθηκε η συσχέτιση των επιπέδων των βιοδεικτών με το παλιό έμφραγμα του μυοκαρδίου και με τα λοιπά χαρακτηριστικά των ασθενών. Αντίθετα η χρωμογρανίνη Α μετρήθηκε στον ορό όλων των ασθενών και μελετήθηκε τόσο η σχέση της με το έμφραγμα και τα λοιπά κλινικά χαρακτηριστικά του συνόλου των ασθενών, αλλά και με τα ευρήματα του διενεργηθέντος τομογραφικού σπινθηρογραφήματος (SPECT) αιματώσεως μυοκαρδίου.

Βρέθηκε ότι το ICTP και η νεοπερίνη διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των ομάδων EMχΚΕ (εμφραγματίες με χαμηλό ΚΕΑΚ<50%), EMδΚΕ (εμφραγματίες με διατηρημένο ΚΕΑΚ≥50%) και ΕΛ (ομάδα ελέγχου), ειδικά σε αυτούς τους εμφραγματίες με ΚΕΑΚ <50%. Αντίστοιχη συσχέτιση δεν βρέθηκε για τους υπόλοιπους δείκτες (PINP, PIIINP, TPA, TPS, CYFRA21-1, CgA), παρότι η CgA προσέγγισε τη στατιστική σημαντικότητα, την οποία θα μπορούσε να επιτύχει σε μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών. Φαίνεται λοιπόν πως οι υποκείμενοι μηχανισμοί που σχετίζονται με την επούλωση και την αναδιαμόρφωση, εξακολουθούν να υφίστανται περισσότερο από ένα χρόνο μετά το EM, ειδικά σε αυτή την ομάδα με την

επιηρεασμένη συστολική λειτουργία.

Η παρούσα μελέτη ανέδειξε επίσης, ότι τα επίπεδα της CgA σχετίζονται σημαντικά με το φύλο, την ηλικία και το ΚΕΑΚ, ανεξάρτητα από το ιστορικό παλαιού εμφράγματος. Πιο συγκεκριμένα, οι γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα CgA συγκριτικά με τους άνδρες, ενώ αύξηση της ηλικίας και μείωση του ΚΕΑΚ σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα CgA. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα CgA σε σχέση με τα ευρήματα του ΣΑΜ, όσον αφορά το φυσιολογικό ΣΑΜ, την ισχαιμία, την ουλή ή την έκτασή τους, τόσο στους εμφραγματίες, όσο και στην ομάδα ελέγχου. Παρότι είναι ήδη γνωστό ότι αυξημένη CgA παρατηρείται σε ασθενείς στην οξεία και υποξεία φάση του ΕΜ, αυτή η μελέτη που περιέλαβε ασθενείς με ΕΜ τουλάχιστον ενός έτους, δεν βρήκε το ίδιο αποτέλεσμα, ούτε ανέδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της κυκλοφορούσας CgA και των ευρημάτων (ισχαιμία ή/και ουλή) στο τομογραφικό SPECT σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου. Η νευροενδοκρινική ενεργοποίηση που παρατηρείται στις αρχικές φάσεις του ΕΜ, φαίνεται να ελαχιστοποιείται στη χρόνια φάση, όπου επισκιάζεται από την αδιαμφισβήτητα ισχυρότερη επίδραση άλλων παραγόντων στα επίπεδα της CgA, όπως ηλικία, φύλο και ΚΕΑΚ.

Μεγαλύτερες μελέτες είναι απαραίτητες για τη διερεύνηση του κλινικού ρόλου του ICTP και της NP ως βιοδείκτες ίνωσης και φλεγμονής αντίστοιχα, για την πρόβλεψη της αναδιαμόρφωσης της ΑΚ, τη διαστολική ΚΑ και μελλοντικά καρδιακά συμβάματα. Μελλοντικές έρευνες στο πεδίο αυτό, θα πρέπει να επικεντρωθούν ειδικά στο ρόλο κι άλλων σχετιζόμενων με το ΕΜ παραγόντων όπως ο χρόνος που μεσολάβησε από το ΕΜ, το είδος του ΕΜ, το είδος και ο χρόνος της επαναγγείωσης, οι οποίοι πιθανά έχουν επίδραση στα επίπεδα των βιοδεικτών ICTP και NP, αλλά και της CgA και πέραν των αρχικών φάσεων μετά το ΕΜ.

## 11. ΠΕΡΙΛΗΨΗ & ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ

**Γενικά:** Αρκετοί βιοδείκτες έχουν ερευνηθεί για την χρησιμότητά τους στην κλινική καρδιολογία, στο πεδίο της διάγνωσης, της παρακολούθησης ή της διαστρωμάτωσης κινδύνου των καρδιαγγειακών παθήσεων. Η χρωμογρανίνη Α (CgA) είναι ένα διαλυτό πολυπεπτίδιο που αποθηκεύεται και απελευθερώνεται από τα εκκριτικά κοκκία ενδοκρινικών, νευρικών και διαφόρων άλλων κυττάρων (συμπεριλαμβανομένων των καρδιομυοκυττάρων) και φαίνεται να αντιπροσωπεύει έναν δείκτη γενικής νευροενδοκρινικής δραστηριότητας. Εκτός από τη CgA, η νεοπτερίνη, το κλάσμα κυτοκερατίνης 19 (CYFRA 21-1), το ιστικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο (TPA), το ειδικό ιστικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο (TPS), το καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (ICTP), το αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I (PINP), το αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου III (PIIINP), είναι βιοδείκτες που θα μπορούσαν να σχετίζονται με τη μυοκαρδιακή βλάβη και τις διαδικασίες επούλωσης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

**Σκοπός:** Σε αυτή τη μελέτη ερευνήθηκε ο πιθανός ρόλος των ραδιοανοσολογικών δεικτών CgA, νεοπτερίνης, ICTP, PINP, PIIINP, CYFRA, TPA, και TPS ως βιοδείκτες σχετιζόμενοι με παλαιό έμφραγμα. Μελετήθηκε επίσης η πιθανή συσχέτιση της CgA με τα ευρήματα σε τομογραφικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου (ΣΑΜ).

**Μέθοδος:** Η μελέτη περιλάμβανε 307 ασθενείς (202 άνδρες, 105 γυναίκες· ηλικίας  $65,5 \pm 10,0$  ετών). Η ομάδα 1 της μελέτης αποτελούνταν από 118 άτομα (38,4%) με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου (EM) τουλάχιστον ένα χρόνο πριν (ομάδα EMΦ) και η ομάδα 2 από τα υπόλοιπα 189 άτομα (61,6%) χωρίς γνωστή καρδιακή νόσο (ομάδα ελέγχου-ΕΛ). Σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκε τομογραφικό σπινθηρογράφημα SPECT αιμάτωσης μυοκαρδίου (ΣΑΜ) με το ραδιοφάρμακο Tc-99m-Τετροφωσμίνη, ενώ προηγουμένως είχε γίνει αιμοληψία για την μέτρηση των βιοδεικτών με ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA/IRMA). Για την εκτίμηση της σχέσης μεταξύ των εξαρτημένων μεταβλητών του ΣΑΜ [(1) οποιοδήποτε έλλειμμα (παθολογικό ΣΑΜ), (2) αναστρέψιμα ελλείμματα (ισχαιμία), (3) σταθερά ελλείμματα (ουλή), (4) έκταση ισχαιμίας και (5) έκταση ουλής] και μιας σειράς προγνωστικών παραγόντων (φύλο, CgA, EM, ΚΕΑΚ, υπέρταση, διαβήτης, υπερλιπιδαιμία,

φαρμακευτική αγωγή) εφαρμόστηκε μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση. Για να ελεγχθεί αν η πιθανή επίδραση του παλαιού εμφράγματος επηρεάζεται από τα ευρήματα του ΣΑΜ, διενεργήθηκε έλεγχος συνδιακύμανσης (analysis of covariance - ANCOVA) για τις ίδιες πέντε κατηγορίες ελλειμμάτων αιμάτωσης, ως διχοτόμοι προγνωστικοί παράγοντες. Η CgA μετρήθηκε σε όλους τους ασθενείς, ενώ οι υπόλοιποι δείκτες (Neopterin, CYFRA 21-1, ICTP, PINP, PIIINP, TPA, TPS) μετρήθηκαν στους 86 πρώτους ασθενείς (55 άνδρες και 31 γυναίκες, ηλικίας  $64,7 \pm 10,6$  ετών), οι οποίοι αποτέλεσαν τον πληθυσμό μιας επιμέρους μελέτης (μελέτη ΒΙΟ). Σε αυτή τη μελέτη οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες: 19 με ιστορικό παλαιού ΕΜ και χαμηλό ΚΕΑΚ < 50% (ομάδα 1-ΕΜχΚΕ), 26 με παλαιό ΕΜ και διατηρημένο ΚΕΑΚ  $\geq 50\%$  (ομάδα 2- ΕΜδΚΕ) και 41 χωρίς ιστορικό καρδιακής νόσου που αποτέλεσαν την ομάδα 3-ΕΛ (ομάδα ελέγχου). Διενεργήθηκαν μονομεταβλητές και πολυμεταβλητές αναλύσεις διακύμανσης (MANOVA, ANOVA) και Scheffe posthoc τεστ για τον έλεγχο διαφορών των βιοδεικτών μεταξύ των ομάδων. Στατιστικά σημαντική θεωρήθηκε τιμή  $p < 0,05$ .

**Αποτελέσματα:** Και στις πέντε κατηγορίες ΣΑΜ, η επίδραση του φύλου, ηλικίας και ΚΕΑΚ στα επίπεδα CgA ήταν στατιστικά σημαντική: οι γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα CgA συγκριτικά με τους άνδρες ( $p=0,008- 0,025$ ), ενώ αύξηση της ηλικίας και μείωση του ΚΕΑΚ σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα CgA (όλα τα  $p < 0,001$ ). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μέση τιμή των επιπέδων CgA μεταξύ των ομάδων ΕΜΦ και ΕΛ όσον αφορά το φυσιολογικό ΣΑΜ, την ισχαιμία, την ουλή ή την έκτασή τους. Στην υποομάδα των 86 ασθενών, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων για τον γραμμικό συνδυασμό των βιοδεικτών (σε όλα τα πολυμεταβλητά τεστ  $p \leq 0.027$ ). Η επακόλουθη ανάλυση MANOVA έδειξε στατιστική διαφορά για το ICTP ( $p < 0.001$ ) και τη νεοπερίνη ( $p=0.012$ ), ενώ από την posthoc ανάλυση προέκυψε ότι η ομάδα ΕΜχΚΕ είχε στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ICTP και νεοπερίνης σε σχέση με την ομάδα ΕΜδΚΕ ( $p=0.022$  και  $p=0.014$ ) και την ομάδα ελέγχου ( $p < 0.001$  και  $p=0.014$ , αντίστοιχα).

**Συμπέρασμα:** Στην παρούσα μελέτη, παρότι η CgA βρέθηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την ηλικία το φύλο και το ΚΕΑΚ στους ασθενείς με παλαιό ΕΜ, δεν βρέθηκε να σχετίζεται ούτε με το ιστορικό παλαιού ΕΜ ούτε με τα ευρήματα του ΣΑΜ. Η

επιβεβαιωμένη από άλλες μελέτες συμμετοχή της CgA στην οξεία και υποξεία φάση του ΕΜ, φαίνεται να ελαχιστοποιείται σε ΕΜ παλαιότερο του έτους. Η σημαντική συσχέτιση του ICTP και της νεοπτερίνης με το παλαιό έμφραγμα με επηρεασμένο ΚΕΑΚ υποδεικνύει πως οι υποκείμενοι μηχανισμοί σχετιζόμενοι με την επούλωση μετά από ΕΜ, είναι ακόμη ενεργοί ακόμη κι ένα χρόνο μετά το ΕΜ. Ωστόσο, περισσότερες μελέτες σε μεγαλύτερο πληθυσμό είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση του ρόλου αυτών των βιοδεικτών στην κλινική καρδιολογία.

**Λέξεις-κλειδιά:** Έμφραγμα μυοκαρδίου · Χρωμογρανίνη Α · Ραδιοανοσολογικοί δείκτες · RIA/IRMA · Σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου ·

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

**Title:** Effect of old myocardial infarction on the serum levels of selected biomarkers of myocardial injury and healing and association of chromogranin A with the findings of myocardial perfusion SPECT.

**Author:** Xanthi C. Xourgia

**Background:** Several biomarkers have gained importance over the years in clinical cardiology, in the diagnosis, follow-up, or risk stratification of cardiovascular disease. Chromogranin A (CgA) is a soluble polypeptide stored inside and released from secretory granules of endocrine, neuronal, and other cell types (including cardiomyocytes) and seems to be a marker of overall neuroendocrine activity. Apart from CgA, neopterin, cytoskeleton fragment 19 (CYFRA 21-1), tissue polypeptide antigen (TPA), tissue polypeptide specific antigen (TPS), C-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP), N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP), N-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP) are novel biomarkers that may also reflect on myocardial injury and healing processes.

**Purpose:** This study investigated the potential role of serum CgA, neopterin, ICTP, PINP, PIIINP, CYFRA, TPA, and TPS as biomarkers of myocardial injury and healing in patients with old myocardial infarction (MI) and examined for possible association between CgA and the findings of myocardial perfusion scintigraphy (MPS).

**Method:** A population of 307 patients (202 males, 105 females; aged  $65.5 \pm 10.0$  years) was enrolled. The study group consisted of 118 individuals (38.4%) with a history of myocardial infarction (MI group) more than one year old; the remaining 189 (61.6%) had no known heart disease (control group). All patients were submitted to MPS by single-photon emission computed tomography (SPECT) with Tc-99m-Tetrofosmin and had peripheral blood sampling on the same day for biomarker measurement with radioimmunometric assays



(RIA/IRMA). To assess the association between our set of depended variables [(1) any-type deficits (abnormal MPS); (2) reversible deficits (ischemia); (3) fixed deficits (scar); (4) the extent of ischemia; and (5) the extent of scar] and a number of predictors (gender, CgA, LVEF, MI, hypertension, diabetes, hyperlipidemia and medications) we employed univariate and multivariate regression analyses. To test whether a possible effect of old infarction on serum CgA is mediated by SPECT findings, we employed analysis of covariance (ANCOVA) for the same five distinct categories of left ventricular (LV) perfusion deficits as dichotomous predictors. Serum CgA was measured in all study participants and the other seven biomarkers in a subpopulation of 86 patients (55 males, 31 females; aged  $64.7 \pm 10.6$  years) that were divided into three subgroups: 41 without a history of heart disease (control group); 26 with a history of old MI and preserved LV ejection fraction (EF) ( $LVEF \geq 50\%$ ) (MIpEF group); and 19 with old MI and reduced EF ( $LVEF < 50\%$ ) (MIrEF group). Multivariate and univariate analyses of variance (MANOVA, ANOVA) were performed to test for biomarker differences between the three subgroups and the Scheffe posthoc test to identify exact inter-subgroup differences. A two-tailed  $p$ -value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** In all five MPS SPECT categories, the effect of age, gender, and LVEF on serum CgA were unconditional and statistically significant: women exhibited higher CgA levels than men ( $p = 0.008$  to  $0.025$ ), whereas increasing age and decreasing LVEF were associated with increasing CgA (all  $p < 0.001$ ). Conversely, no statistically significant differences in mean CgA levels were found between MI patients and normal controls with either abnormal MPS, scar, or ischemia, or their extent. In the subpopulation of 86 patients, there was a significant inter-subgroup difference for the biomarkers' linear combination (all multivariate tests  $p \leq 0.027$ ). Subsequent univariate analyses showed a significant difference for ICTP ( $p < 0.001$ ) and NP ( $p = 0.012$ ), while the posthoc analysis revealed that the MIrEF group exhibited significantly higher ICTP and neopterin levels to both the MIpEF ( $p = 0.022$  and  $p = 0.014$ ) and the controls ( $p < 0.001$  and  $p = 0.014$ , respectively).

**Conclusion:** Although serum CgA is significantly associated with age, gender, and LVEF in patients with an old MI, no association was found between CgA levels and either history of an old MI or with SPECT findings. The elevated serum CgA observed during in the acute and subacute phase of MI appears to be blunted in infarctions older than a year. The significant association of serum ICTP and neopterin with old MI with compromised LVEF suggests that

the underlying processes related to myocardial healing are ongoing more than a year after the insult. Further studies in larger populations are needed to validate the role of these biomarkers in clinical cardiology.

**Keywords:** Myocardial perfusion SPECT; Myocardial infarction; Chromogranin A; ICTP; Neopterin; LV remodeling; Radioimmunoassay; Biomarkers

### 13. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. The Heart. In: Marieb E, Wilhelm P, Mallatt J, eds. *Human Anatomy*, 6th ed. San Francisco CA: Benjamin Cummings, 2010; pp.555-79.
2. The mediastinum. In: Ellis H. ed, *Clinical Anatomy*, 11th ed. Malden, Massachusetts, USA: Blackwell Publishing, 2006; pp.28-49.
3. Σιταφίδης Γ, Παπαδημητρίου Ε, Τρυποσκιάδης Φ. Στοιχεία ανατομικής και φυσιολογίας. Σε: Τρυποσκιάδης Φ. *Καρδιολογία*. 2η έκδοση Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος, 2016·σελ.1-20.
4. Οι κοιλότητες και βαλβίδες της καρδιάς. [Internet, retrieved 2021 May 8]; Available from: [http://incardiology.gr/kar\\_kardia.html](http://incardiology.gr/kar_kardia.html)
5. Η δομή και η λειτουργία της καρδιάς. Σε: Κωλέττης Θ. *Παθοφυσιολογία της καρδιάς*. Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών (ΣΕΑΒ), 2015·σελ.23-66.
6. Wall of heart. [Internet, retrieved 2021 May 8]; Available from: <https://anatomygroup.wordpress.com/cardiovascular-system/heart/anatomy-of-heart/>
7. Weinhaus A, Roberts K. Anatomy of the Human Heart. In: Iuzzo P (ed.) *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*. New York, NY, USA: Springer 2009;pp.59-86.
8. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology Text & Atlas* 11th edition Columbus McGraw-Hill, 2005.
9. Richardson E, Hill A, Skadsberg N, Ujhelyi M, Xiao Y, Iuzzo P. The Pericardium. In: Iuzzo P (ed.) *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*. New York, NY, USA: Springer 2009;pp.59-86.
10. Ηλιοδρομίτης Ε, Σκουλαρίγκης Ι, Κελεπέσης Γ, Γουδέβενος Ι, Τρυποσκιάδης Φ. Στεφανιαία Νόσος. Σε: Τρυποσκιάδης Φ. *Καρδιολογία* 2η έκδοση Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος, 2016 σελ.315-428.
11. Στεφανιαία Νόσος. Σε: Κωλέττης Θ. *Παθοφυσιολογία της καρδιάς*. Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών (ΣΕΑΒ), 2015 σελ.158-216.
12. Shah S, Gnanasegaran G, Sundberg-Cohon J, Buscombe J. The Heart: Anatomy, Physiology and Exercise Physiology. In: Movahed A, Gnanasegaran G, Buscombe J, Hall M (eds). *Intergrating Cardiology for Nuclear Medicine Physicians*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2006;pp.3-20.
13. Στεφανιάδης Χ. Χρόνια στεφανιαία νόσος. Σε: Στεφανιάδης Χ. *Παθήσεις της καρδιάς* Τόμος Ι, Αθήνα: Ιατρικές Εκδ. Πασχαλίδης 2005·σελ.119-193.
14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72(18):2231-64.
15. Reimer KA, Jennings RB, Tatum AH. Pathobiology of acute myocardial ischemia: metabolic, functional and ultrastructural studies. *Am J Cardiol* 1983 Jul 20;52(2):72A-81A.
16. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial Infarction. *Lancet* 2017 Jan 14; 389(10065):197-210
17. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e467-e492.
18. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016 Nov 7;37(42):3232-3245
19. Timmis A, Townsend N, Gale C, et al. Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J* 2018;39:508-579.

20. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995 Sep 1;92(5):1355-74.
21. Common heart attack warning signs. [Internet, retrieved 2021 May 8]; Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-attack/warning-signs-of-a-heart-attack>.
22. Τσιάμης Ε, Τούτουζας Κ, Στεφανάδης Χ. Οξεία ισχαιμικά σύνδρομα. Σε: Στεφανάδη Χ. *Παθήσεις της καρδιάς* Τόμος Ι Αθήνα: Ιατρικές Εκδ. Πασχαλίδη 2005·σελ.194-252.
23. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020 Aug 29;ehaa575.
24. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018 Jan 7;39(2):119-177
25. Bhatt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ. Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep* 2017 Aug;19(8):71.
26. Nielsen SH, Mouton AJ, DeLeon-Pennell KY, et al. Understanding cardiac extracellular matrix remodeling to develop biomarkers of myocardial infarction outcomes. *Matrix Biol* 2019 Jan;75-76:43-57.
27. Dixon JA, Spinale FG. Pathophysiology of myocardial injury and remodeling: implications for molecular imaging. *J Nucl Med* 2010 May 1;51 Suppl 1(Suppl 1): 102S-106S.
28. Καρδιακή ανεπάρκεια. Σε: Κωλέττης Θ. *Παθοφυσιολογία της καρδιάς* Αθήνα: Σύλλογος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών (ΣΕΑΒ), 2015·σελ.248-294.
29. Dixon JA, Spinale FG. Myocardial remodeling: cellular and extracellular events and targets. *Annu Rev Physiol* 2011;73:47-68.
30. Anzai T. Post-infarction inflammation and left ventricular remodeling: a double-edged sword. *Circ J* 2013;77(3):580-7.
31. Holmes JW, Borg TK, Covell JW. Structure and mechanics of healing myocardial infarcts. *Annu Rev Biomed Eng* 2005;7:223-53.
32. Ma Y, de Castro Brás LE, Toba H, et al. Myofibroblasts and the extracellular matrix network in post-myocardial infarction cardiac remodeling. *Pflugers Arch* 2014 Jun; 466(6):1113-27.
33. D'Elia N, D'hooge J, Marwick TH. Association Between Myocardial Mechanics and Ischemic LV Remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015 Dec;8(12):1430-1443.
34. Some Basic Notions of Radiation. In: Zimmermann R, ed. *Nuclear Medicine. Radioactivity for Diagnosis and Therapy*. France: EDP Sciences, 2006;pp.31-52.
35. Ραδιενέργεια: Σε Κανδαράκης Ι. *Φυσικές και τεχνολογικές αρχές Πυρηνικής Ιατρικής* 2η Έκδοση, Αθήνα: Εκδ. ΕΛΛΗΝ 1998·σελ. 19-35.
36. Ιονίζουσες ακτινοβολίες. [Internet, retrieved 2021 May 8]; Available from: <http://users.sch.gr/xtsamis/OkosmosMas/Aktinovolies/Aktinovolies.htm>
37. Η Πυρηνική Ιατρική και η βασική δομή των μετρητικών και απεικονιστικών συστημάτων της: Σε Κανδαράκης Ι. *Φυσικές και τεχνολογικές αρχές Πυρηνικής Ιατρικής* 2η Έκδοση, Αθήνα: Εκδ. ΕΛΛΗΝ 1998·σελ. 69-75.

38. Στατικά ή ακίνητα συστήματα σπινθηρογραφίας (γ-κάμερα): Σε Κανδαράκης Ι. *Φυσικές και τεχνολογικές αρχές Πυρηνικής Ιατρικής* 2η Έκδοση, Αθήνα: Εκδ. ΕΛΛΗΝ 1998 σελ. 187-220.
39. Σπινθηριστές: Σε Κανδαράκης Ι. *Φυσικές και τεχνολογικές αρχές Πυρηνικής Ιατρικής* 2η Έκδοση, Αθήνα: Εκδ. ΕΛΛΗΝ 1998·σελ. 77-87.
40. Κατευθυντήρες: Σε Κανδαράκης Ι. *Φυσικές και τεχνολογικές αρχές Πυρηνικής Ιατρικής* 2η Έκδοση, Αθήνα: Εκδ. ΕΛΛΗΝ 1998·σελ. 89-112.
41. Φωτοπολλαπλασιαστές: Σε Κανδαράκης Ι. *Φυσικές και τεχνολογικές αρχές Πυρηνικής Ιατρικής* 2η Έκδοση, Αθήνα: Εκδ. ΕΛΛΗΝ 1998 σελ. 113-126.
42. Ηλεκτρονική οργανολογία και επεξεργασία σήματος: Σε Κανδαράκης Ι. *Φυσικές και τεχνολογικές αρχές Πυρηνικής Ιατρικής* 2η Έκδ., Αθήνα: Εκδ. ΕΛΛΗΝ 1998 σελ. 127-157.
43. Gamma camera. [Internet, retrieved 2021 May 8]; Available from: [https://en.wikipedia.org/wiki/Gamma\\_camera](https://en.wikipedia.org/wiki/Gamma_camera)
44. Utilization of Nuclear Cardiology Procedures. [Internet, retrieved 2021 May 8]; Available from: <https://radiologykey.com/cardiovascular-imaging/>
45. Martinez-Möller A. Tomographic and Hybrid Imaging in Nuclear Medicine. In: Giussani A, Hoeschen C (Eds.) *Imaging in Nuclear Medicine*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2013;pp.43-68.
46. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *J Nucl Cardiol* 2002;9:240-5.
47. Velikyan I. Prospective of 68Ga-radiopharmaceutical development. *Theranostics* 2013 Dec 10;4(1):47-80.
48. Gullberg GT, Reutter BW, Sitek A, et al. Dynamic single photon Emission computed tomography-basic principles and cardiac applications. *Phys Med Biol* 2010 Oct 21; 55(20):R111-91.
49. Tota B, Quintieri AM, Di Felice V, Cerra MC. New biological aspects of chromogranin A-derived peptides: focus on vasostatsins. *Comp Biochem Physiol* 2007; 147(1):11-18.
50. Γεωργίου Ε, Lowe V, Προυκάκης Χ. *Κλινική ποζιτρονική τομογραφία (PET), μοριακή απεικόνιση με PET και PET/CT*. Αθήνα: Εκδόσεις Παριζιάνου, 1η εκδ. 2004 Κεφ.1 Εισαγωγή-Γενικό μέρος:σελ. 2-9 .
51. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2009 Jun 09;53(23):2201-29
52. Μαντής Χ., Λεσγίδης Χ., Κορκονικήτας Π., Πατσιλινάκος Σ. Κριτήρια καταλληλότητας του Σπινθηρογράφηματος Μυοκαρδίου στη σύγχρονη Καρδιολογία. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση* 2017, 58:348-355
53. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, et al. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J Nucl Cardiol* 2016 Jun;23(3):606-639
54. Cardiovascular system In: Mettler F, Guiberteau M (eds). *Essentials of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 7th ed., Philadelphia PA: Elsevier Inc., 2019; pp.106-174.
55. Cardiovascular system. In: O'Malley J, Ziessman H, Thrall J (eds). *Nuclear Medicine and Molecular Imaging – The requisites*, 5th ed. Philadelphia PA: Elsevier Inc., 2020; pp. 1217-313.
56. Machac J. Basis of Cardiac Imaging 2. Myocardial perfusion, Metabolism, Infarction and Receptor Imaging in Coronary Artery Disease and Congestive Heart Failure. In: Elgazzar

- A, ed. *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine*, 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2006;pp.352-394.
57. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015 Nov;42(12):1929-40.
  58. Strauss HW, Miller DD, Wittry MD, et al. Procedure guideline for myocardial perfusion imaging 3.3. *J Nucl Med Technol* 2008 Sep;36(3):155-61.
  59. Hage FG, AlJaroudi WA. Review of cardiovascular imaging in the Journal of Nuclear Cardiology in 2017. Part 2 of 2: Myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2018 Aug;25(4):1390-1399.
  60. Γεωργακόπουλος Α, Πιάνου Ν, Αναγνωστόπουλος Κ. Πυρηνική Καρδιολογία. Σε: Τρυποσκιάδη Φ. *Καρδιολογία*, 2η έκδοση Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος, 2016·σελ.159-188.
  61. Μη απεικονιστικά συστήματα Πυρηνικής Ιατρικής: Σε Κανδαράκης Ι. *Φυσικές και τεχνολογικές αρχές Πυρηνικής Ιατρικής* 2η Έκδ., Αθήνα: Εκδ. ΕΛΛΗΝ 1998·σελ. 221-31.
  62. Lubran MM. Quality control of gamma counters. I. Experimental evaluation of sources of error. *Ann Clin Lab Sci* 1977 Jan-Feb;7(1):57-67.
  63. Counting systems. [Internet, retrieved 2021 May 8]; Available from: <https://radiologykey.com/counting-systems/>
  64. Σκορίλας, Α., *Αρχές κλινικής χημείας και μοριακής διαγνωστικής*. Αθήνα 2009: Εκδ. ΣΥΜΜΕΤΡΙΑ
  65. Dasgupta, A. and Wahed, A. *Clinical chemistry, immunology and laboratory quality control: A comprehensive review for board preparation, certification and clinical practice*. 1st ed., Kindle Edition 2014.
  66. Spierto FW, Shaw W. Problems affecting radioimmunoassay procedures. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1977 Jun;7(4):365-72.
  67. Zaidi P, Kamal S. Radioimmunoassay: principle and technique. *J Pak Med Assoc* 1993 Dec;43(12):264-7.
  68. Challand G, Goldie D, Landon J. Radioimmunoassay and saturation analysis. Immunoassay in the diagnostic laboratory. *Br Med Bull* 1974 Jan;30(1):38-43.
  69. Haddad RA, Giacherio D, Barkan AL. Interpretation of common endocrine laboratory tests: technical pitfalls, their mechanisms and practical considerations. *Clin Diabetes Endocrinol* 2019 Jul 24;5:12.
  70. Rodbard D. Radioimmunoassays and 2-site Immunoradiometric "sandwich" assays: basic principles. *Radioisotopes* 1988 Oct;37(10):590-4.
  71. Miles LE. Properties, variants, and applications of the Immunoradiometric assay method. *Ric Clin Lab* 1975 Jan-Mar;5(1):59-72.
  72. Omland T, Dickstein K, Syversen U. Association between plasma chromogranin A concentration and long-term mortality after myocardial infarction. *Am J Med* 2003; 114(1):25-30.
  73. Schulze PC. Chromogranin A: friend or foe of the failing myocardium? *Eur Heart J* 2007; 28:1052-53
  74. Angelone T, Mazza R, Cerra MC. Chromogranin-A: A Multifaceted Cardiovascular Role in Health and Disease. *Curr Med Chem* 2012; 19:4042-50
  75. Corti A, Ferrari R, Ceconi C. Chromogranin A and tumor necrosis factor-alpha (TNF) in chronic heart failure. *Adv Exp Med Biol* 2000;482:351-9.
  76. Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, et al. Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality. *Eur Heart J* 2002;23(12):967-74.

77. Wollert KC, Drexler H. Chromogranin A in heart failure. *Eur Heart J* 2002;23(12):926-27.
78. Louthan O. Chromogranin A in physiology and oncology. *Folia Biol* 2011; 57(5): 173-81.
79. Ferrero E, Scabini S, Magni E, et al. Chromogranin A protects vessels against tumor necrosis factor alpha-induced vascular leakage. *FASEB J* 2004; 18(3):554-6.
80. O'Connor DT, Frigon RP. Chromogranin A, the major catecholamine storage vesicle soluble protein. Multiple size forms, subcellular storage, and regional distribution in chromaffin and nervous tissue elucidated by radioimmunoassay. *J Biol Chem* 1984; 259(5):3237-47.
81. O'Connor DT. Chromogranin: widespread immunoreactivity in polypeptide hormone producing tissues and in serum. *Regul Pept* 1983;6(3):263-80.
82. Steiner HJ, Weiler R, Ludescher C, et al. Chromogranins A and B are co-localized with atrial natriuretic peptides in secretory granules of rat heart. *J Histochem Cytochem* 1990;38(6):845-50.
83. Helle KB, Metz-Boutigue MH, Cerra MC, Angelone T. Chromogranins: from discovery to current times. *Pflugers Arch* 2018;470(1):143-54.
84. Pasqua T, Corti A, Gentile S, et al. Full-length human chromogranin-A cardioactivity: myocardial, coronary, and stimulus-induced processing evidence in normotensive and hypertensive male rat hearts. *Endocrinology* 2013;154(9):3353-65.
85. Goetze JP, Alehagen U, Flyvbjerg A, Rehfeld JF. Chromogranin A as a biomarker in cardiovascular disease. *Biomark Med* 2014;8(1):133-40.
86. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metabol* 2002;3:175-187.
87. Sucher R, Schroecksadel K, Weiss G, et al. Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. *Cancer Lett* 2010;287:13-22.
88. Berdowska A, Zwirska-Korcza K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther* 2001 Oct;26(5):319-29.
89. Fuchs D, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, et al. The Role of Neopterin in Atherogenesis and Cardiovascular Risk Assessment. *Curr Med Chem* 2009;16(35): 4644-53.
90. Pacileo M, Cirillo P, De Rosa S, et al. The role of Neopterin in cardiovascular disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007 Jun;68(2):68-73.
91. Ku NO, Strnad P, Bantel H, Omary MB. Keratins: Biomarkers and modulators of apoptotic and necrotic cell death in the liver. *Hepatology* 2016 Sep;64(3):966-76.
92. Schweizer J, Bowden PE, Coulombe PA, et al. New consensus nomenclature for mammalian keratins. *J Cell Biol* 2006 Jul 17;174(2):169-74.
93. Moll R, Franke WW, Schiller DL, et al. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982 Nov;31(1):11-24.
94. Barak V, Goike H, Panaretakis KW, Einarsson R. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. *Clin Biochem* 2004 Jul;37(7):529-40.
95. Buccheri G, Ferrigno D. Lung tumor markers of cytokeratin origin: an overview. *Lung Cancer* 2001 Dec;34 Suppl 2:S65-9.
96. Alhabbab, RY. *Basic Serological Testing (Techniques in Life Science and Biomedicine for the Non-Expert)* 1st ed. 2018 Edition, Kindle Edition
97. Cetin T, Oğuz A, Algan P, Yildirim IS. The use of tissue polypeptide specific antigen as a marker in liver diseases. *Turk J Gastroenterol* 2003 Sep;14(3):177-80.
98. Radovan J, Vaclav P, Petr W, et al. Changes of collagen metabolism predict the left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Mol Cell Biochem* 2006 Dec;293(1-2):71-8.

99. Dupuy AM, Kuster N, Curinier C, et al. Exploring collagen remodeling and regulation as prognosis biomarkers in stable heart failure. *Clin Chim Acta* 2019 Mar;490:167-171.
100. Lepojärvi ES, Piira OP, Pääkkö E, et al. Serum PINP, PIIINP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left ventricular diastolic filling properties. *Front Physiol* 2015 Jul 13;6:200.
101. Duprez DA, Gross MD, Kizer JR, et al. Predictive Value of Collagen Biomarkers for Heart Failure With and Without Preserved Ejection Fraction: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Heart Assoc* 2018 Feb 23;7(5):e007885.
102. Kaye DM, Khammy O, Mariani J, Maeder MT. Relationship of circulating matrix biomarkers to myocardial matrix metabolism in advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013 Mar;15(3):292-8.
103. Tilkemeier PL, Bourque J, Doukky R, et al. ASNC imaging guidelines for nuclear cardiology procedures: Standardized reporting of nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol* 2017 Dec;24(6):2064-2128.
104. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures, part 2. American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol* 1999, Mar-Apr;6(2):G47-84.
105. Czaja M, Wygoda Z, Duszańska A, et al. Interpreting myocardial perfusion scintigraphy using single-photon emission computed tomography. Part 1. *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 2017 Sep;14(3):192-199.
106. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia /reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2015 Apr 14;65(14): 1454-71.
107. Ottenhof MJ, Wai MC, Boiten HJ, et al. 12-Year outcome after normal myocardial perfusion SPECT in patients with known coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2013 Oct;20(5):748-54.
108. Schinkel AF, Elhendy A, Bax JJ, et al. Prognostic implications of a normal stress technetium-99m-tetrofosmin myocardial perfusion study in patients with a healed myocardial infarct and/or previous coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2006;97: 1-6.
109. Georgoulas P, Demakopoulos N, Tzavara C, et al. Long-term prognostic value of Tc-99m tetrofosmin myocardial gated-SPECT imaging in asymptomatic patients after percutaneous coronary intervention. *Clin Nucl Med* 2008;33:743-7.
110. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans. What is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1329-40.
111. Smit JM, Hermans MP, Dimitriu-Leen AC, et al. Long-term prognostic value of single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging after primary PCI for STEMI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018 Nov 1;19(11):1287-1293.
112. Berman DS, Kang X, Slomka PJ, et al. Underestimation of extent of ischemia by gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left main coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2007;14:521–528.
113. Nakanishi R, Gransar H, Slomka P, et al. Predictors of high-risk coronary artery disease in subjects with normal SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2016 Jun; 23(3):530-41.
114. Fathala A. Myocardial Perfusion Scintigraphy: Techniques, Interpretation, Indications and Reporting. *Ann Saudi Med* 2011 Nov-Dec;31(6):625-34.
115. SCORE Risk Charts. [Internet, retrieved 2021 May 30]; Available from: <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>



116. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. for the SCORE Project Group. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
117. Moravidis E, Papadimitriou N, Stathaki M, et al. A multicenter evaluation of the appropriate use of single-photon emission tomography myocardial perfusion imaging in Greece. *J Nucl Cardiol* 2013 Apr;20(2):275-83.
118. Slomka P, Xu Y, Berman D, Germano G. Quantitative analysis of perfusion studies: strengths and pitfalls. *J Nucl Cardiol* 2012 Apr;19(2):338-46.
119. Dorbala S, Ananthasubramaniam K, Armstrong IS, et al. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation. *J Nucl Cardiol* 2018 Oct; 25(5):1784-1846.
120. DePuey G. How to detect and avoid myocardial perfusion SPECT artifacts. *J Nucl Med* 1994; 35:699-702.
121. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med* 2003; 348(12):1134-49.
122. Glinicki P, Jeske W. Chromogranin A (CgA)-the influence of various factors in vivo and in vitro, and existing disorders on its concentration in blood. *Endokrynol Pol* 2010; 61(4):384-7.
123. O'Connor DT, Mahata SK, Taupenot L, et al. Chromogranin A in human disease. *Adv Exp Med Bio.* 2000;482:377-88.
124. Helle KB, Corti A, Metz-Boutigue MH, Tota B. The endocrine role for chromogranin A: a prohormone for peptides with regulatory properties. *Cell Mol Life Sci* 2007 Nov; 64(22):2863-86.
125. Loh YP, Cheng Y, Mahata SK, et al. Chromogranin A and derived peptides in health and disease. *J Mol Neurosci* 2012;48(2):347-56.
126. Giampaolo B, Angelica M, Antonio S. Chromogranin 'A' in normal subjects, essential hypertensives and adrenalectomized patients. *Clin Endocrinol* 2002;57(1):41-50.
127. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, et al. Chromogranin A-biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010 Sep;17(9):2427-43.
128. Dittadi R, Meo S, Gion M. Biological variation of plasma chromogranin A. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:109-110.
129. Drivsholm L, Paloheimo LI, Osterlind K. Chromogranin A, a significant prognostic factor in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1999;81:667-671.
130. Tsao KC, Wu JT. Development of an ELISA for the detection of serum chromogranin A (CgA) in prostate and non-neuroendocrine carcinomas. *Clin Chim Acta* 2001;313:21-29.
131. Takiyyuddin MA, Neumann HP, Cervenka JH et al. Ultradian variations of chromogranin A in human. *Am J Physiol* 1991;261:939-944.
132. Zhao E, Zhang D, Basak A, Trudeau VL. New insights into granin-derived peptides: evolution and endocrine roles. *Gen Comp Endocrinol* 2009;164:161-74.
133. Fossmark R, Jianu CS, Martinsen TC, et al. Serum gastrin and chromogranin A levels in patients with fundic gland polyps caused by long-term proton-pump inhibition. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:20-4.
134. Sanduleanu S, De Bruine A, Stridsberg M et al. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid- suppressive therapy. *Eur J Clin Invest* 2001;31:802-811.

135. Glinicki P, Jeske W. Chromogranin A (CgA) — characteristic of the currently available laboratory methods and conditions which can influence the results. *Endokrynol Pol* 2009;60:415-419.
136. Takiyyuddin MA, Cervenka JH, Sullivan PA, et al. Is physiologic sympathoadrenal catecholamine release exocytotic in humans? *Circulation* 1990;81:185-95.
137. Larsen AI, Helle KB, Christensen M, et al. Effect of exercise training on chromogranin A and relationship to N-ANP and inflammatory cytokines in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2008;127:117-20.
138. Elias AN, Wilson AF, Pandian MR et al. Chromogranin A concentrations in plasma of physically active men after acute exercise. *Clin Chem* 1992; 38: 2348-2349.
139. Sullivan PA, Grosch C, Lawless D, O'Connor DT. Short-term strenuous exercise training: effects on blood pressure and hormonal levels in mild hypertension. *Ir J Med Sci* 1992; 161:666-9.
140. O'Connor DT, Bernstein KN. Radioimmunoassay of chromogranin A in plasma as a measure of exocytotic sympathoadrenal activity in normal subjects and patients with pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1984;311:764-770.
141. O'Connor DT. Chromogranin A: implications for hypertension. *J Hypertens* 1984;Suppl. 2:S147-S150
142. O'Connor DT. Plasma chromogranin A. Initial studies in human hypertension. *Hypertension* 1985;7: 176-79.
143. Takiyyuddin MA, Parmer RJ, Kailasam MT, et al. Chromogranin A in human hypertension. Influence of heredity. *Hypertension* 1995;26(1):213-20.
144. Pieroni M, Corti A, Tota B, et al. Myocardial production of chromogranin A in human heart: a new regulatory peptide of cardiac function. *Eur Heart J* 2007;28(9):1117-27.
145. Estensen ME, Hognestad A, Syversen U, et al. Prognostic value of plasma chromogranin A levels in patients with complicated myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;152(5): 927.e1-6.
146. Mahata SK, Corti A. Chromogranin A and its fragments in cardiovascular, immunometabolic, and cancer regulation. *Ann N Y Acad Sci* 2019;1455(1):34-58.
147. Jansson AM, Røsjø H, Omland T, et al. Prognostic value of circulating chromogranin A levels in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009 Jan;30(1):25-32.
148. Røsjø H, Masson S, Latini R, et al. Prognostic value of chromogranin A in chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure trial. *Eur J Heart Fail* 2010 Jun;12(6):549-56.
149. Ferrari L, Seregni E, Bajetta E, et al. The Biological Characteristics of Chromogranin A and Its Role as a Circulating Marker in Neuroendocrine Tumours . *Anticancer Res* 1999 Jul-Aug;19(4C):3415-27.
150. Glinicki P, Kapuścińska R, Jeske W. Differences in the concentration of chromogranin A (CgA) in the serum and plasma. *Endokrynol Pol* 2010;61:241.
151. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat Rev Cardiol* 2014 May;11(5):255-65.
152. Willems IE, Havenith MG, De Mey JG, Daemen MJ. The alpha-smooth muscle actin-positive cells in healing human myocardial scars. *Am J Pathol* 1994 Oct;145(4): 868-75.
153. Fertin M, Dubois E, Belliard A, et al. Usefulness of circulating biomarkers for the prediction of left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012 Jul 15;110(2):277-83.
154. Barthélémy O, Beygui F, Vicaut E, et al. Relation of high concentrations of plasma carboxy-terminal telopeptide of collagen type I with outcome in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009 Oct 1;104(7):904-9.

155. Ferdinandy P, Danial H, Ambrus I, et al. Peroxynitrite is a major contributor to Cytokine-Induced Myocardial Contractile Failure. *Circ Res* 2000;87: 241-7.
156. Suematsu N, Tsutsui H, Wen J, et al. Oxidative Stress Mediates Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Induced Mitochondrial DNA damage and dysfunction in cardiac myocytes. *Circulation* 2003; 107:1418-23.
157. Siwik DA, Pagano PJ, Colucci WS. Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: C53-60.
158. Peng J, Gurantz D, Tran V, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced AT1 receptor upregulation enhances angiotensin II-mediated cardiac fibroblast responses that favor fibrosis. *Circ Res* 2002; 91:1119-26.
159. Wollert KC, Drexler H. The role of interleukin-6 in the failing heart. *Heart Fail Rev* 2001; 6:95-103.
160. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$  promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998;97:1382-91.
161. Mann DL. Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failing heart. *Heart Fail Rev* 2001;6:71-80.
162. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1201-6.
163. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996;93:704-11.
164. Barani J, Mattiasson I, Lindblad B, Gottsater A. Cardiac function, inflammatory mediators and mortality in critical limb ischemia. *Angiology* 2006;57:437-44.
165. Estévez-Loureiro R, Recio-Mayoral A, Sieira-Rodríguez-Moret JA, et al. Neopterin levels and left ventricular dysfunction in patients with chronic stable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2009;207:514-8.
166. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P, et al. Neopterin predicts left ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis* 2010;211: 574-578.
167. Wietlicka-Kokoszane I, Jablecka A, Smolarek I, et al. Neopterin as a prognostic marker in patients with chronic heart failure. *Med Sci Monit* 2010;16:CR232-7.
168. Rudzite V, Skards JI, Fuchs D, et al. Serum kynurenine and neopterin concentrations in patients with cardiomyopathy. *Immunol Lett* 1992;32:125-9.
169. Gupta S, Fredericks S, Schwartzman R, et al. Serum neopterin in acute coronary syndromes. *Lancet* 1997;349:1252-3.
170. Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:703-7.
171. Auer J, Berent R, Lassnig E, et al. Prognostic significance of immune activation after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1878-88.
172. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004;110:1747-53.
173. Tatzber F, Rabl H, Koriska K, et al. Elevated serum neopterin levels in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1991;89:203-8.

174. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Quiles J, et al. Elevated serum neopterin predicts future adverse cardiac events in patients with chronic stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2005;26:457-63.
175. Grammer TB, Fuchs D, Boehm BO, et al. Neopterin as a predictor of total and cardiovascular mortality in individuals undergoing angiography in the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Clin Chem* 2009;55:1135-46.
176. Alber HF, Duftner C, Wanitschek M, et al. Neopterin, CD4+CD28- lymphocytes and the extent and severity of coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2009;135:27-35.
177. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosin-Sales J, et al. Prognostic value of neopterin levels in treated patients with hypertension and chest pain but without obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;93:627-9.
178. Vengen IT, Dale AC, Wiseth R, et al. Neopterin predicts the risk for fatal ischemic heart disease in type 2 diabetes mellitus: long-term follow-up of the HUNT 1 study. *Atherosclerosis* 2009;207:239-44.
179. Garcia-Moll X, Cole D, Zouridakis E, Kaski JC. Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women. *Heart* 2000;83:346-50.
180. Kaplan RC, McGinn AP, Baird AE, et al. Inflammation and hemostasis biomarkers for predicting stroke in postmenopausal women: the women's health initiative observational study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:344-55.
181. Djordjevic V, Stojanovic I, Cosic V, et al. Serum neopterin, nitric oxide, inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor alpha levels in patients with ischemic heart disease. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1149-55.
182. Garcia-Moll X, Coccolo F, Cole D, Kaski JC. Serum neopterin and complex stenosis morphology in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:956-62.
183. Tanaka T, Nakamura Y, Nasuno A, et al. Plasma concentrations of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) and neopterin in the coronary circulation of patients with coronary artery disease association with the severity of coronary atherosclerosis. *Circ J* 2004;68:114-20.
184. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez M. Usefulness of neopterin levels and left ventricular function for risk assessment in survivors of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2006;111:318-20.
185. van Haelst PL, Liem A, van Boven AJ, et al. Usefulness of elevated neopterin and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in patients with non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:1201-3.
186. Garcia-Gonzalez MJ, Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Light-dark variations in neopterin serum levels in patients with ST segment elevation acute coronary syndrome undergoing primary angioplasty. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1280-6.
187. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1315-22.
188. Abo T, Kawate T, Itoh K, Kumagai K. Studies on the bioperiodicity of the immune response. I. Circadian rhythms of human T, B, and K cell traffic in the peripheral blood. *J Immunol* 1981;126:1360-3.
189. Demir Ş, Ede H, Kaplan M, et al. Neopterin as a novel marker; well correlated with mortality and morbidity in patients with advanced systolic heart failure. *Acta Cardiol* 2019 Jun;74(3):216-221.
190. Shirai R, Sato K, Yamashita T, et al. Neopterin Counters Vascular Inflammation and Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2018 Feb 2;7(3):e007359.

- 191.Liu ZY, Li YD. Relationship between serum neopterin levels and coronary heart disease. *Genet Mol Res* 2013 Oct 7;12(4):4222-9.
- 192.Yamamoto E, Hirata Y, Tokitsu T, et al. The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2016 Mar;3(1):53-59.
- 193.Nazer B, Ray KK, Sloan S, et al. Prognostic utility of neopterin and risk of heart failure hospitalization after an acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011 Jun;32(11):1390-7.
- 194.Caruso R, De Chiara B, Campolo J, et al. Neopterin levels are independently associated with cardiac remodeling in patients with chronic heart failure. *Clin Biochem* 2013 Jan; 46(1-2):94-8.
- 195.Lyu Y, Jiang X, Dai W. The roles of a novel inflammatory neopterin in subjects with coronary atherosclerotic heart disease. *Int Immunopharmacol* 2015 Feb;24(2):169-172.
- 196.Carver W, Terracio L, Borg TK. Expression and accumulation of interstitial collagen in the neonatal rat heart. *Anat Rec* 1993;236(3):511–520.
- 197.Weber KT, Sun Y, Tyagi SC, Cleutjens JP. Collagen network of the myocardium: function, structural remodeling and regulatory mechanisms. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26(3):279–292.
- 198.Weber KT. Monitoring tissue repair and fibrosis from a distance. *Circulation* 1997; 96(8):2488–2492
- 199.Jensen LT, Horst NB: Collagen: scaffold for repair or execution. *Cardiovasc Res* 1997;33: 535–549.
- 200.Poulsen SH, Høst NB, Jensen SE, Egstrup K. Relationship between serum amino-terminal propeptide of type III procollagen and changes of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Circulation* 2000 Apr 4;101(13):1527-32.
- 201.Poulsen SH, Host NB, Egstrup K. Long-term changes in collagen formation expressed by serum carboxyterminal propeptide of type I procollagen and relation to left ventricular function after acute myocardial infarction. *Cardiology* 2001;96:45–50.
- 202.Hosgor I, Zarat A, Zlmazer S, et al. Collagen deposition in myocardium after inhibition of fibrinolytic activity. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:25–30.
- 203.Bihlet AR, Karsdal MA, Sand JMB, et al. Biomarkers of extracellular matrix turnover are associated with emphysema and eosinophilic-bronchitis in COPD. *Respir Res* 2017; 18:22.
- 204.Genovese F, Boor P, Papatirou M, et al. Turnover of type III collagen reflects disease severity and is associated with progression and microinflammation in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:472–479
- 205.Stolz D, Leeming DJ, Kristensen JHE, et al. Systemic Biomarkers of Collagen and Elastin Turnover Are Associated With Clinically Relevant Outcomes in COPD. *Chest* 2017; 151:47–59.
- 206.Jirmar R, Pelouch V. The role of myocardial interstitium in the left ventricular remodeling after an acute myocardial infarction. *Cor Vasa* 1993;35:206–209.
- 207.Querejeta R, Lopez B, Gonzales A, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 2004;110:1263-1268.
- 208.Pelouch V, Jirmar R. Biochemical characteristics of cardiac collagen and its role in ventricular remodeling following infarction. *Physiol Res* 1993;42:283-292.
- 209.Lindsey ML, Yoshioka J, MacGillivray C, et al. Effect of a cleavage-resistant collagen mutation on left ventricular remodeling. *Circ Res* 2003;93(3):238-245.

210. Shamhart PE, Meszaros JG . Non-fibrillar collagens: key mediators of post-infarction cardiac remodeling? *J Mol Cell Cardiol* 2010;48(3):530-537.
211. Pelouch V, Dixon IMC, Golfman L, et al. Role of extracellular proteins matrix in heart function. *Mol Cell Biochem* 1993;129:101-120.
212. Pelouch V, Dixon IMC, Sethi R, Dhalla NS. Alteration of collagenous profile in congestive heart failure secondary to myocardial infarction. *Mol Cell Biochem* 1993; 129:121-131.
213. Cleutjens JP, Verleuyten MJ, Smiths JF, Daemen MJ. Collagen remodeling after myocardial infarction in rat heart. *Am J Pathol* 1995;147:325-338.
214. Dhalla NS, Kaura D, Liu X, Beamish RE. Mechanisms of subcellular remodeling in post-infarct heart failure. *EXS* 1996;76:463-477.
215. Wei S, Chow LT, Shum IO, et al. Left and right ventricular collagen type I/III ratios and remodeling post-myocardial infarction. *J Card Fail* 1999;5:117-126.
216. Halkin A, Aymong E, Cox DA, et al. Relation between late patency of the infarct-related artery, left ventricular function, and clinical outcomes after primary percutaneous intervention for acute myocardial infarction (CADILLAC trial). *Am J Cardiol* 2004;93(3): 349-353.
217. Eschalier R, Fertin M, Fay R, et al. Extracellular matrix turnover biomarkers predict long-term left ventricular remodeling after myocardial infarction: insights from the REVE-2 study. *Circ Heart Fail* 2013;6:1199-205.
218. Cicoira M, Rossi A, Bonapace S, et al. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2004;10(5):403-411
219. Ma Y, Halade GV, Lindsey ML. Extracellular matrix and fibroblast communication following myocardial infarction. *J Cardiovasc Transl Res* 2012;5:848-857.
220. Uusimaa P, Risteli J, Niemelä M, et al. Collagen scar formation after acute myocardial infarction: relationships to infarct size, left ventricular function, and coronary artery patency. *Circulation* 1997 Oct 21;96(8):2565-72.
221. Risteli J, Risteli L. Analyzing connective tissue metabolites in human serum: biochemical, physiological and methodological aspects. *J Hepatol* 1995;22(suppl 2):77-81.
222. Jensen LT, Horslev-Petersen K, Toft P, et al. Serum aminoterminal type III procollagen peptide reflects repair after acute myocardial infarction. *Circulation* 1990;81:52-57.
223. Peuhkurinen K, Risteli L, Melkko J, et al. Thrombolytic therapy with streptokinase stimulates collagen breakdown. *Circulation* 1991;83:1969-1975.
224. Peuhkurinen K, Risteli L, Jounela A, Risteli J. Changes in interstitial collagen metabolism during acute myocardial infarction treated with streptokinase or tissue plasminogen activator. *Am Heart J* 1996;131:7-13.
225. Host NB, Jensen LT, Bendixen PM, et al. The aminoterminal propeptide of type III procollagen provides new information on prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;76:869-873.
226. Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation* 2000 Nov 28;102(22):2700-6.
227. Sun Y, Weber KT. Infarct scar: a dynamic tissue. *Cardiovasc Res* 2000;46:250 –256.

228. Klappacher G, Franzen P, Haab D, et al. Measuring extracellular matrix turnover in the serum of patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy and impact on diagnosis and prognosis. *Am J Cardiol* 1995;75:913-918.
229. Popovic AD, Neskovic AN, Babic R, et al. Independent impact of thrombolytic therapy and vessel patency on left ventricular dilation after myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:800-807.
230. Leung WH, Lau CP. Effects of severity of the residual stenosis of the infarct related coronary artery on left ventricular dilation and function after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:307-313.
231. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986;74:693-702.
232. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-1172.
233. Jeremy RW, Hackworthy RA, Bautovich G, et al. Infarct artery perfusion and changes in left ventricular volume in the month after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:989-995.
234. Morita M, Kawashima S, Ueno M, et al. Effects of late reperfusion on infarct expansion and infarct healing in conscious rats. *Am J Pathol* 1993;143:419-430.
235. Richard V, Murry CE, Reimer KA. Healing of myocardial infarcts in dogs: effects of late reperfusion. *Circulation* 1995;92:1891-1901.
236. Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G, et al. Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1101-1109.
237. Weber KT, Sun Y, Katwa LC, Cleutjens JP. Connective tissue: a metabolic entity? *J Mol Cell Cardiol* 1995 Jan;27(1):107-20.
238. Whittaker P. Unravelling the mysteries of collagen and cicatrix after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1995;29:758-762.
239. Cerisano G, Pucci PD, Sulla A, et al. Relation between plasma brain natriuretic peptide, serum indexes of collagen type I turnover, and left ventricular remodeling after reperfused acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007 Mar 1;99(5):651-6.
240. Kitahara T, Takeishi Y, Arimoto T, et al. Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) predicts cardiac events in chronic heart failure patients with preserved left ventricular systolic function. *Circ J* 2007 Jun;71(6):929-35.
241. Whittaker P, Boughner DR, Kloner RA. Role of collagen in acute myocardial infarct expansion. *Circulation* 1991;84:2123-2134.
242. Herzog EG, A, Kohmoto T. Early activation of metalloproteinases after experimental myocardial infarction occurs in infarct and noninfarct zones. *Cardiovasc Pathol* 1998: 307-312.
243. McGavigan AD, Moncrieff J, Lindsay MM, et al. Time course of plasma markers of collagen turnover in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2004;90:1053-1054.
244. Cleutjens JP, Kandala JC, Guarda E, et al. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1281-1292.
245. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1637-1652.
246. Risteli J, Elomaa I, Niemi S, et al. Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen: a new serum marker of bone collagen degradation. *Clin Chem* 1993;39:635-640.

247. McGavigan AD, Maxwell PR, Dunn FG. Serological evidence of altered collagen homeostasis reflects early ventricular remodeling following acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2006;111:267-274.
248. Jirmar R, Pelouch V, Widimsky P, et al. Influence of primary coronary intervention on myocardial collagen metabolism and left ventricle remodeling predicted by collagen metabolism markers. *Int Heart J* 2005;46:949-959.
249. Gössl M, Versari D, Hildebrandt H, et al. Vulnerable plaque: detection and management. *Med Clin North Am* 2007;91:573-601.
250. Puri R, Worthley MI, Nicholls SJ. Intravascular imaging of vulnerable coronary plaque: current and future concepts. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:131-9.
251. Kato S, Endo I, Fujimura M, et al. Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as a surrogate marker for vulnerable plaques in atherosclerotic patients: a pilot study. *Atherosclerosis* 2013 Jul;229(1):182-5.
252. Luna EJ, Hitt AL. Cytoskeleton-plasma membrane interactions. *Science* 1992;258:955-63.
253. Lazarides E. Intermediate filaments as mechanical integrators of cellular space. *Nature* 1980;283:249-56.
254. Debus E, Moll R, Franke WW, et al. Immunohistochemical distinction of human carcinomas by cytokeratin typing with monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 1984;114:121-30.
255. Sundstrom BE, Stigbrand TI. Cytokeratins and tissue polypeptide antigen. *Int J Biol Markers* 1994;9:102-8.
256. Broers JLV, Ramaekers FCS, Rot MK, et al. Cytokeratins in different types of human lung cancer as monitored by chain-specific monoclonal antibodies. *Cancer Res* 1988;48:3221-9.
257. Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U, et al. Comparison of CYFRA 21-1, TPA and TPS in lung cancer, urinary bladder cancer and benign diseases. *Int J Biol Markers* 1994;9:82-8.
258. Bjorklund B, Bjorklund V. Antigenicity of pooled human malignant and normal tissues by cytoimmunological technique: presence of an insoluble, heat-labile tumor antigen. *Int Arch Allergy* 1957;10:153-84.
259. Bjorklund B, Bjorklund V, Wiklund B, et al. A human tissue polypeptide related to cancer and placenta: I. preparation and properties, II. assay technique, III. clinical studies of 1483 individuals with cancer and other conditions. In: Bjorklund B, ed. *Immunological Techniques for Detection of Cancer*. Stockholm: Bonniers, 1973:133-87.
260. Luning B, Nilsson U. Sequence homology between tissue polypeptide antigen (TPA) and intermediate filament (IF) proteins. *Acta Chem Scand* 1983;B37:731-3.
261. Buccheri G. Tumor markers: clinical meaning and use. In: Brambilla C, Brambilla E, editors. *Lung Tumors*, vol. 124, 1st. New York: Marcel Dekker, Inc., 1999:435-52.
262. Pujol JL, Cooper EH, Grenier J, et al. Clinical evaluation of serum tissue polypeptide-specific antigen (TPS) in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A:1768-74.
263. Bodenmuller H, Banauch D, Ofenloch B, et al. Technical evaluation of a new automated tumor marker assay: the Enzymun-Test CYFRA 21-1. In: Klapdor R, editor. *Tumor Associated Antigens, Oncogens, Receptors, Cytokines in Tumor Diagnosis and Therapy at the Beginning of the 90th*. Berlin: Springer-Verlag, 1992:137-8.
264. Bennett MR. Apoptosis in the cardiovascular system. *Heart* 2002;87:480-7
265. Kumar S. ICE-like proteases in apoptosis. *Trends Biochem Sci* 1995;20:198-202.



- 266.Thornberry NA, Bull HG, Calaycay JR, et al. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes. *Nature* 1992; 356:768-74.
- 267.Mallat Z, Tedgui A. Current perspective on the role of apoptosis in atherothrombotic disease. *Circ Res* 2001;88:998-1003.
- 268.Fiorina P, Astorri E, Albertini R, et al. Soluble antiapoptotic molecules and immune activation in chronic heart failure and unstable angina pectoris. *J Clin Immunol* 2000; 20:101-6.
- 269.Tricot O, Mallat Z, Heymes C, et al. Relation between endothelial cell apoptosis and blood flow direction in human atherosclerotic plaques. *Circulation* 2000;101:2450-3.
- 270.Mallat Z, Benamer H, Hugel B, et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:841-3
- 271.Matthey DL, Dawes PT, Nixon NB, et al. Increased levels of antibodies to cytokeratin 18 in patients with rheumatoid arthritis and ischemic heart disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:420-5
- 272.Roth GA, Krenn C, Brunner M, et al. Elevated serum levels of epithelial cell apoptosis specific cytokeratin 18 neoepitope m30 in critically ill patients. *Shock* 2004;22:218-20
- 273.Schaafsma HE, Ramaekers FC. Cytokeratin subtyping in normal and neoplastic epithelium: basic principles and diagnostic applications. *Pathol Annu* 1994;29 Part 1: 21-62.
- 274.Ku NO, Liao J, Omary MB. Apoptosis generates stable fragments of human type I keratins. *J Biol Chem* 1997;272:33197-203.
- 275.Caulin C, Salvesen GS, Oshima RG. Caspase cleavage of keratin 18 and reorganization of intermediate filaments during epithelial cell apoptosis. *J Cell Biol* 1997;138:1379-94.
- 276.Schutte B, Henfling M, Kolgen W, et al. Keratin 8/18 breakdown and reorganization during apoptosis. *Exp Cell Res* 2004;297:11-26.
- 277.Fleischmann S, Koepfli P, Namdar M, et al. Gated (99m)Tc-tetrofosmin SPECT for discriminating infarct from artifact in fixed myocardial perfusion defects. *J Nucl Med* 2004 May;45(5):754-9.
- 278.DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med* 1995 Jun;36(6):952-5.
- 279.Chen J, Caputlu-Wilson SF, Shi H, et al. Automated quality control of emission-transmission misalignment for attenuation correction in myocardial perfusion imaging with SPECT-CT systems. *J Nucl Cardiol* Jan-Feb;2006 13(1):43-49.
- 280.Hayes SW, De Lorenzo A, Hachamovitch R, et al. Prognostic implications of combined prone and supine acquisitions in patients with equivocal or abnormal supine myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* Oct;2003 44(10):1633-1640.
- 281.Nishina H, Slomka PJ, Abidov A, et al. Combined Supine and Prone Quantitative Myocardial Perfusion SPECT: Method Development and Clinical Validation in Patients with No Known Coronary Artery Disease. *Soc Nuclear Med* 2006;47:51-58.
- 282.Stathaki M, Koukouraki S, Papadaki E, et al. The Benefits of Prone SPECT Myocardial Perfusion Imaging in Reducing Both Artifact Defects and Patient Radiation Exposure. *Arq Bras Cardiol* 2015. Oct;105(4):345-52
- 283.Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008 May 15; 358(20):2148-59.
- 284.Wu RA, Kailasam MT, Cervenka JH, et al. Does lipophilicity of angiotensin converting enzyme inhibitors selectively influence autonomic neural function in human hypertension? *J Hypertens* 1994 Nov;12(11):1243-7.



## 14. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ & ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

Xourgia X, Tsiouris S, Kolettis T, Goudevenos I, Arseniou A, Fotopoulos A. Myocardial perfusion SPECT as a potential mediator on circulating chromogranin A in patients with old myocardial infarction. *Hell J Nucl Med* 2021 May-Aug;24(2):114-121.

Xourgia X, Tsiouris S, Arseniou A, Kolettis T, Goudevenos I, Fotopoulos A. C-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP), neopterin, and other selected serum biomarkers as indicators of the long-term healing processes in old myocardial infarction. *Acta Cardiol* Submitted on May 19, 2021. Under Review.

Xourgia X, Tsiouris S, Alboucharali J, Arseniou A, Bougias C, Koletsi E, Tsironi M, Dristiliaris D, Giantsouli P, Fotopoulos A. Myocardial perfusion SPECT findings and serum chromogranin A levels in patients with old myocardial infarction. E-poster.

15<sup>th</sup> Panhellenic Congress of Nuclear Medicine (Virtual), 27-30 May 2021

Xourgia X, Tsiouris S, Alboucharali J, Giantsouli P, Papadopoulos A, Gkika E, Sakellariou C, Fotopoulos A. Novel biomarkers in patients with old myocardial infarction. E-poster.

15<sup>th</sup> Panhellenic Congress of Nuclear Medicine (Virtual), 27-30 May 2021





