



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ
ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ, ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ
ΨΥΧΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΕΦΗΒΩΝ ΚΑΙ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ,
ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΜΕ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ.

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ Ε. ΚΟΥΡΚΟΒΕΛΗ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2014

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή της γνώμης του συγγραφέα (Νόμος 5343/1932 – άρθρο 202, παράγραφος 2)

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Κατάθεση αίτησης εκπόνησης Διδακτορικής Διατριβής:	14/05/2007
Ορισμός Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:	19/07/2007
Ορισμός Θέματος:	18/10/2007
Ορισμός Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:	14/07/2014

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΪΔΗΣ: Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Ε.Κ.Π.Α.

Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική (επιβλέπων)

ΑΝΤΩΝΗΣ ΜΑΪΛΛΗΣ: Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής Ε.Κ.Π.Α.

Α' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Θ. ΚΡΕΜΑΣΤΙΝΟΣ: Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας Ε.Κ.Π.Α.

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΪΔΗΣ: Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Ε.Κ.Π.Α.,

Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ» (επιβλέπων)

ΑΝΤΩΝΗΣ ΜΑΪΛΛΗΣ: Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής Ε.Κ.Π.Α.,

Α' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Θ. ΚΡΕΜΑΣΤΙΝΟΣ: Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας Ε.Κ.Π.Α.

ΙΩΑΝΝΗΣ ΛΕΚΑΚΗΣ: Καθηγητής Καρδιολογίας Ε.Κ.Π.Α.

Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΡΙΣΗΣ: Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Ε.Κ.Π.Α.

Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

ΙΓΝΑΤΙΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΔΗΣ: Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Ε.Κ.Π.Α.

Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΗΛΙΟΔΡΟΜΙΤΗΣ: Καθηγητής Καρδιολογίας Ε.Κ.Π.Α.

Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

**ΕΚ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΥ ΟΡΚΟΥ
ΚΕΙΜΕΝΟ**

« ΟΜΝΥΜΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ
ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ.
ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ
ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ
ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ
ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ
ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ. ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ
ΤΟΙΗΝΔΕ. ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.
ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ'
ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ
ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ. Α Δ' ΑΝ
ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ
ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ,
ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ
ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ
ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ
ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ
ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΤΙΑ ΤΟΥΤΩΝ. ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ
ΕΠΑΓΓΕΛΙΑΝ ΕΠΙΤΕΛΟΥΝΤΙ ΕΙΗ ΜΟΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΑΡΩΓΟΝ
ΚΤΗΣΑΣΘΑΙ ΕΝ ΤΩ ΒΙΩ »

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

Στον άνθρωπο που με μεγάλωσε και που μας άφησε νωρίς,
στη γιαγιά μου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Από τη θέση αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους εκείνους χωρίς τη συμβολή των οποίων η παρούσα διδακτορική διατριβή δεν θα ήταν δυνατόν να τελεσφορήσει.

Αρχικά, θα ήθελα να καταθέσω τον σεβασμό μου και την βαθύτατη από καρδιάς ευγνωμοσύνη μου στον καθηγητή κ Σπυρίδωνα Ράμμο, διευθυντή του τμήματος Παιδοκαρδιολογίας και Συγγενών Καρδιοπαθειών του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου (ΩΚΚ). Ο κ Ράμμος είναι ο άνθρωπος που με μύησε στον κόσμο των συγγενών καρδιοπαθειών, με καθοδήγησε καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας και ο οποίος με την αδιάκοπη και ανιδιοτελή βοήθεια που μου έχει προσφέρει όλα αυτά τα χρόνια με έχει κάνει καλύτερο επιστήμονα και άνθρωπο.

Την αμέριστη μου ευγνωμοσύνη οφείλω να καταθέσω στον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας και επιβλέποντα του ακαδημαϊκού αυτού πονήματος, κ Ι. Παρασκευαΐδη, ο οποίος ήταν πάντα πρόθυμος και διαθέσιμος για να συζητήσει και να με βοηθήσει με τις όποιες δυσκολίες ενέκυπταν κατά τη διάρκεια αυτών των ετών.

Η ιδέα της διδακτορικής διατριβής ανήκει στον ομότιμο Καθηγητή Καρδιολογίας κ Δ. Κρεμαστινό, του οποίου οι εύστοχες παρατηρήσεις κατά τη διάρκεια εκπόνησής της με οδήγησαν στην βαθύτερη ανάλυση και κατανόηση του θέματος.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή δεν θα ήταν δυνατόν να υλοποιηθεί χωρίς την βοήθεια και συμβολή του Αναπληρωτή Καθηγητή Ψυχιατρικής κ Α. Μαΐλλη. Η ιδιαιτερότητα των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην συγκεκριμένη μελέτη, απαιτούσε ειδικούς χειρισμούς και αντιμετώπιση και ο κ Μαΐλλης, ως βαθύς γνώστης του αντικειμένου, υπήρξε αλόγιστος αρωγός αυτής της δύσκολης προσπάθειας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας κ Ι. Παρίση για την πολύτιμη βοήθειά του στον σχεδιασμό αυτής της διδακτορικής διατριβής. Ο κ Παρίσης έχει να επιδείξει ένα τεράστιο συγγραφικό έργο στον τομέα της καρδιακής ανεπάρκειας, το οποίο αποτέλεσε τη βάση για τη συγγραφή της παρούσας εργασίας.

Η όλη αυτή προσπάθεια δεν θα ήταν δυνατόν να τελεσφορήσει χωρίς την συμβολή του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού του παιδοκαρδιολογικού Τμήματος του ΩΚΚ. Συγκεκριμένα θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Σ. Αποστολοπούλου, υποδιευθύντρια του τμήματος και τους επιμελητές κα Μ. Κιάφφα, κα Κ. Λάσκαρη, κ Μ. Καντζή και κ Α. Τσούτσινο καθώς και τη νοσηλεύτρια επικοινωνίας του τμήματος κα Α. Μούτσου και την κα

Ε. Βλαχούλη, χωρίς την βοήθεια των οποίων δεν θα ήταν δυνατή η συλλογή των ασθενών και η μετέπειτα παρακολούθησή τους, αλλά και για την αγάπη και συμπαράστασή τους όλα αυτά τα χρόνια.

Δεν θα πρέπει να παραλείψω να ευχαριστήσω το προσωπικό του ανοσολογικού τμήματος του ΩΚΚ και ιδιαιτέρως τον κ Δ. Ντεγιάννη, διευθυντή του τμήματος και την κα Α. Χαϊδάρογλου, χωρίς τη βοήθεια των οποίων δεν θα ήταν δυνατή η επεξεργασία των δειγμάτων αίματος των ασθενών και η ανάλυση των αποτελεσμάτων αυτών.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, η οποία είναι στο πλευρό μου όλα αυτά τα χρόνια και με την αμέριστη αγάπη και κατανόησή της με βοήθησε να γίνω καλύτερος άνθρωπος, αλλά και όλους εκείνους τους ανθρώπους που ανήκουν στο εργασιακό και στο άμεσο φιλικό μου περιβάλλον που βρίσκονται δίπλα μου και εύχομαι να συνεχίσουν.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο: Παναγιώτα Ε. Κουρκοβέλη

Ημερομηνία Γέννησης: 11 Μαρτίου 1980

Τόπος Γέννησης: Αθήνα

Υπηκοότητα: Ελληνική

Οικογενειακή κατάσταση: Άγαμη

Διεύθυνση κατοικίας: Ιασίου 8, 11521, Αθήνα

Τηλέφωνο κατοικίας: 2107249933

Διεύθυνση εργασίας: Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Λεωφόρος Συγγρού 256, Καλλιθέα

Τηλέφωνο εργασίας: 2109493000

Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: giotadoc@gmail.com

2. ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ

Ειδικευόμενη ιατρός Καρδιολογίας στο Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (από 04/2012 έως και σήμερα)

3. ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

- **01/2011 – 04/2012:** Ειδικευόμενη ιατρός Καρδιολογικής Κλινικής Γ.Ν.Ν. Χαλκίδας
- **02/2010 – 01/2011:** Εφημερεύων ιατρός ΜΕΘ νοσοκομείο «ΥΓΕΙΑ»
- **04/2008 – 02/2010:** Ειδικευόμενη ιατρός Γ' Παθολογική Κλινική 417 Ν.Ι.Μ.Τ.Σ.
- **05/2006 – 04/2008:** Παρακολούθηση εργασιών του Παιδοκαρδιολογικού Τμήματος στο Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, έναρξη διδακτορικής διατριβής
- **11/2004 – 04/2006:** Εκπλήρωση της υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου
Γενικό Νοσοκομείο Σπάρτης (11/2004 – 02/2005)
Κέντρο Υγείας Βλαχιώτη Λακωνίας (02/2005 – 04/2006)
- **09/2004 – 11/2004:** Παρακολούθηση εργασιών Παιδοκαρδιολογικού Τμήματος
Νοσοκομείου Παιδών « Π & Α Κυριακού»

4. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- **1998 – 2004:** Πτυχίο Ιατρικής (βαθμός 7.72/10, Λίαν καλώς)
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Τμήμα Ιατρικής Λάρισας

- **12/2007 – 03/2008:** Παρακολούθηση μεταπτυχιακού προγράμματος του ΔΘΚΑ «ΥΓΕΙΑ»
- **11/2007 – σήμερα:** Υποψήφια διδάκτωρ ΕΚΠΑ.

5. ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- Πολύ καλή γνώση της Αγγλικής γλώσσας γραπτού και προφορικού λόγου (PROFICIENCY MICHIGAN)
- Καλή γνώση της Γερμανικής γλώσσας γραπτού και προφορικού λόγου (MITTELSTUFFE)
- Ικανοποιητική γνώση της Ισπανικής γλώσσας γραπτού και προφορικού λόγου (INICIAL)

6. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- **ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

1. Left ventricular mass one year after radiofrequency ablation for atrial fibrillation.

P. Kourkovi, D. Tsiapras, S. Kyrzopoulos, M. Koutelou, V. Voudris.

Hospital Chronicles 2014; 9:Suppl 1:98-101

2. Applied Medical Research. Telecardiology and its clinical applications.

A. Tsipis, E. Petrou, A. Kastania, P. Kourkovi, M. Boutsikou, E. Bousoula. M. Maurogeni, S. Kossida.

Archives of Hellenic Medicine 2013; 30(3): 362-368.

3. Continuing medical education. Electrocardiogram Quiz – Case 7.

E. Petrou, E. Bousoula, M. Boutsikou, P. Kourkovi, V. Vartela, G. Pavlides.

Archives of Hellenic Medicine 2012; 29 (5): 644-645.

4. Continuing medical education. Electrocardiogram Quiz – Case 6.

E. Petrou, P. Kourkovi, E. Bousoula, M. Boutsikou, C. Stefopoulos, V. Vartela.

Archives of Hellenic Medicine 2012; 29 (4): 516-517.

5. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: New therapeutic era.

P. Kourkovi, S. Rammos.

BIO. March - April 2009; 31: 15-18.

6. *Pulmonary Hypertension.*

P. Kourkovi, S. Rammos.

Med Review Rare Diseases. December 2007; 9: 38-41.

7. *Rare cause of hematuria induced by complicated inguinal hernia containing part of the bladder.*

A. Markonis, A. Vassiou, A. Psahoula, P. Kourkovi, A. Mazioti, A. Karantanas, I. Fezoulidis.

Hellenic Radiology Society Journal 2003; 34(3): 274-276.

8. *Chronically retained abdominal gauzeoma in postoperative patients; report of two cases evaluated with Computered Tomography.*

A. Markonis, A. Vassiou, P. Kourkovi, A. Psahoula, A. Mazioti, A. Karantanas, I. Fezoulidis.

Hellenic Radiology Society Journal 2002; 33(2): 128-132

• **ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

1. *Depressive symptoms in patients with congenital heart disease; incidence and prognostic implications of self-rating depression scales.*

P. Kourkovi, S. Rammos, J. Parissis, A. Maillis, D. Kremastinos, I. Paraskevaidis.

Congenit Heart Dis. 2014 Jun 28. doi: 10.1111

2. *Growth rate of an apical left ventricular myxoma: serial two-dimensional echocardiographic and computed tomography observations over twelve months, a case report.*

P. Kourkovi, D. Tsiapras, E. Grisbolaki, O. Karapanagiotou, S. Kampanarou, S. Kyrzopoulos, L. Kaklamanis, M. Khoury, V. Voudris.

J Med Case Rep. 2014 Feb 19;8(1): 60

7. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΒΙΒΛΙΩΝ

Επίδραση της συγγενούς καρδιακής βλάβης στη νεφρική λειτουργία παιδιών.

9^{ος} κύκλος των «Αλκυονίδων Ημερών Νεφρολογίας»

8. ANAPTHMENES ANAKOINΩΣΕΙΣ (POSTERS)

- ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Αποτελούν οι κυτταρικές δομές τον καταλυτικό παράγοντα στην εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας;

A. Tsipis, A.M. Athanasiadou, P. Nikolopoulou – Stamati, N. Kavantzias, P. Athanasiadou, E. Petrou, P. Kourkouveli, E. Patsouri.

14th Panhellenic Meeting of Heart Failure, Athens 1-3 February 2013

(3rd award of best presentation)

2. Η αντισταθμιστική δράση και ο ρόλος των εμβόλιμων δίσκων στην εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας [The compensatory action and the role of IDs in the evolution of heart failure].

A. Tsipis, A.M. Athanasiadou, P. Nikolopoulou – Stamati, N. Kavantzias, P. Athanasiadou, E. Petrou, P. Kourkouveli, E. Patsouri.

14th Panhellenic Meeting of Heart Failure, Athens 1-3 February 2013

3. Depressive symptoms in patients after percutaneous closure of atrial septal defect; prevalence and association with self reported quality of life and functional status.

P. Kourkouveli, M. Kantzis, M. Kiaffas, S.C. Apostolopoulou, S. Rammos

32nd Panhellenic Meeting of Cardiology, Thessaloniki 20-22 October 2011

Pediatric Cardiology Department, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece.

4. Correlation of New York Heart Association classification and cardiopulmonary exercise test findings in patients after total repair of Tetralogy of Fallot?

M. Kantzis, P. Kourkouveli, S.C. Apostolopoulou, M. Kiaffas, S. Rammos

31st Panhellenic Meeting of Cardiology, Athens 21-23 October 2010

Pediatric Cardiology Department, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece

5. Correlation of exercise capacity and type of repair in patients with repaired Tetralogy of Fallot.

M. Kantzis, P. Kourkouveli, M. Kiaffas, S.C. Apostolopoulou, S. Rammos

31st Panhellenic Meeting of Cardiology, Athens 21-23 October 2010

Pediatric Cardiology Department, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece

6. *Μεταστατικό καρκίνωμα παγκρέατος ως αιτία οξείας κοιλίας σε ασθενή με μικροκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα πνεύμονα. Απεικονιστική διερεύνηση.*

P. Papantoniou, I. Leventis, M. Bourliotis, M. Tsimogiannis, P. Kourkovi, P. Chronopoulos.

16th Panhellenic Meeting of Radiology Athens

417 Hospital of Veterans, Department of Radiology.

7. *Morphometric study of sternal biopsies with the usage of a picture-analyzing program.*

M. Ioannou, E. Kostopoulou, E. Tsiampas, P. Kourkovi, M. Nakou, G. Papamichali, A. Karameris, I. Apostolidis.

9th Panhellenic Meeting of Pathology, Alexandroupoli

University of Thessaly, Medical School, Department of Pathology.

• **ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

1. *Usefulness of B-type natriuretic peptide and pro-inflammatory interleukin-6 levels to predict adverse cardiac events in adolescents and adults with congenital heart disease.*

P. Kourkovi, S. Rammos, J. Parissis, A. Maillis, D. Kremastinos, I. Paraskevaidis.

**48th Annual Meeting of the Association of European Pediatric Cardiology, Helsinki
21-24 May 2013**

Pediatric Cardiology Department, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece,
Attikon University Hospital, Second Department of Cardiology, Athens, Greece.

2. *Chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease; prognosis as a key to management.*

P. Kourkovi, S. Rammos, E. Bousoula, A. Tsipis, A. Chaidaroglou, D. Degiannis, J. Parissis, I. Paraskevaidis.

Heart Failure 2014, Athens 17-20 May 2014

Pediatric Cardiology Department, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece,
Attikon University Hospital, Second Department of Cardiology, Athens, Greece.

3. *Persistence of viral activity associated with inflammation in endomyocardial biopsy specimens of patients with left ventricular dysfunction predicts better unfavourable outcomes.*

A. Gkouziouta, G. Karavolias, S. Xatzianastasiou, P.H. Cokkinos, A. Katsianis, J. Fekos, P. Kourkoveli, J. Degiannis, G. Saroglou, S. Adamopoulos.

ESC Congress 2013, 31 Aug 2013 - 04 Sep 2013, Amsterdam - Netherlands

Department of Cardiology, Onassis Cardiac Surgery Center.

4. *Incidence and characteristics of tachyarrhythmias in patients with acute myocarditis.*

A. Gkouziouta, G. Karavolias, P. Kourkoveli, J. Fekos, A. Katsianis, P.H. Cokkinos, S. Xatzianastasiou, G. Saroglou, S. Adamopoulos.

ESC Congress 2013, 31 Aug 2013 - 04 Sep 2013, Amsterdam - Netherlands

Department of Cardiology, Onassis Cardiac Surgery Center.

5. *High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction.*

A. Gkouziouta, G. Karavolias, J. Fekos, A. Katsianis, P. Kourkoveli, P.H. Cokkinos, S. Xatzianastasiou, J. Degiannis, G. Saroglou, S. Adamopoulos.

ESC Congress 2013, 31 Aug 2013 - 04 Sep 2013, Amsterdam - Netherlands

Department of Cardiology, Onassis Cardiac Surgery Center.

6. *Ectopic electrical activity in right atrial veins of patients with atrial fibrillation undergoing pulmonary vein ablation; prevalence and patient’s characteristics.*

A. Kostopoulou, E. Livanis, P. Kourkoveli, K. Farsalinos, J. Rassias, G. Theodorakis

EHRA, Europace, Athens 23-26 June 2013

Department of Electrophysiology and Cardiac Pacing, Onassis Cardiac Surgery Center

7. *Percutaneous versus surgical closure of atrial septal defect; still a battle?*

P. Kourkoveli, D. Kapetanopoulos, M. Kantzis, M. Kiaffas, S.C. Apostolopoulou, S. Rammos.

46th Annual Meeting of the Association of European Pediatric Cardiology, Istanbul 23-26 May 2012.

Department of Pediatric Cardiology, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece

8. 15 Year Experience in Pulmonary Hypertension Due to Congenital Heart Disease Before and After Targeted Therapies: The Durability of the Right Ventricle in this disease.

S.C. Apostolopoulou, M. Kantzis, P. Kourkovi, S. Rammos.

**45th Annual Meeting of the Association of European Pediatric Cardiology, Granada
18-21 May 2011**

Department of Pediatric Cardiology, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece

9. Is New York Heart Association classification an appropriate tool for the functional evaluation of patients after total repair of Tetralogy of Fallot?

P. Kourkovi, M. Kantzis, S.C. Apostolopoulou, S. Rammos.

**45th Annual Meeting of the Association of European Pediatric Cardiology, Granada
18-21 May 2011**

Department of Pediatric Cardiology, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece

10. Is exercise capacity of adults with repaired Tetralogy of Fallot affected by type of repair?

M. Kantzis, P. Kourkovi, S.C. Apostolopoulou, S. Rammos.

**45th Annual Meeting of the Association of European Pediatric Cardiology, Granada
18-21 May 2011**

Pediatric Cardiology Department, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece

11. Quality of life of patients after percutaneous closure of atrial septal defect.

P. Kourkovi, M. Kantzis, S.C. Apostolopoulou, S. Rammos S.

**45th Annual Meeting of the Association of European Pediatric Cardiology, Granada
18-21 May 2011**

Department of Pediatric Cardiology, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece

9. ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

• **ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

1. Clinical, neurohormonal and psychological predictors of survival in patients with congenital heart disease.

P. Kourkovi, S. Rammos, J. Parissis, A. Maillis, D. Kremastinos, I. Paraskevaïdis.

**48th Annual Meeting of the Association of European Pediatric Cardiology, Helsinki
21-24 May 2013**

Pediatric Cardiology Department, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece,
Attikon University Hospital, Second Department of Cardiology, Athens, Greece.

2. *Depression in Congenital Heart Disease; a forgotten issue.*

P. Kourkovili, M. Boutsikou, M. Kantzis, E. Bousoula, A. Maillis, I. Paraskevaidis, D.T.
Kremastinos, S. Rammos

**47th Annual Meeting of the Association of European Pediatric Cardiology, London
22-25 May 2013**

Pediatric Cardiology Department, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece,
Attikon University Hospital, Second Department of Cardiology, Athens, Greece.

**3. *Catheter ablation of common supraventricular tachycardia substrates in children
in the era of non-fluoroscopic navigation***

J. Papagiannis, A. I. Tsoutsinos, P. Kourkovili, M. Kantzis, S. Rammos.

**43th Annual Meeting of the Association of European Pediatric Cardiology, Venice
21 -24 May 2008**

Pediatric Cardiology Department, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece

10. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

1. Teaching Course on Echocardiography, endorsed by the EACVI

Athens, November 9th 2013

2. European Pediatric Intermediate Life Support (EPILS)

Athens, November 6th 2013

**3. 4th Teaching Course of the Association for European Pediatric Society in
Pediatric Arrhythmias**

Amsterdam, April 19th – April 20th 2013

4. 6th European Echocardiography Course on Congenital Heart Disease.

Munich, November 16th – November 19th 2011

**5. Advanced Cardiac Life Support Course (ACLS). *Hellenic Society of
Cardiopulmonary Resuscitation.***

Athens, January 28th – January 30th 2011

6. **5th European Echocardiography Course on Congenital Heart Disease**
London, October 6th – October 9th 2010
7. **4th European Echocardiography Course on Congenital Heart Disease**
Rotterdam, September 30th – October 3rd 2009
8. **Basic Life Support Course (BLS). *Hellenic Society of Cardiopulmonary Resuscitation.***
Athens, March 15th 2008

11. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **48th Annual Meeting of the Association of European Pediatric Cardiology**
May 21st – May 24th 2014, Helsinki, Finland
2. **Heart Failure 2014**
May 17th – May 20th 2014, Athens, Greece
3. **47th Annual Meeting of the Association of European Pediatric Cardiology**
May 22nd – May 25th 2013, London, UK
4. **Euroecho and other imaging modalities**
December 5th – December 8th 2012, Athens, Greece
5. **46th Annual Meeting of the Association of European Pediatric Cardiology**
May 23th – May 26th 2012, Istanbul, Turkey
6. **45th Annual Meeting of the Association of European Pediatric Cardiology**
May 18th – May 21st 2011, Granada Spain
7. **European Society of Cardiology Congress**
August 29th – September 2nd 2009, Barcelona, Spain
8. **16th World Congress in Cardiac Electrophysiology and Cardiac Techniques**
June 18th – June 21st 2008, Nice, French Riviera

9. European Society of Cardiology Congress.

September 1st – September 5th 2007, Vienna, Austria

12. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΚΑΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

1. European Hospital Benchmarking by outcomes in acute coronary syndrome processes (The EURHOBOP Project).

Co- investigator (Data extractor) at the General Hospital of Chalkis

2. Strategic Reperfusion (With Tenecteplase and Antithrombotic Treatment) Early After Myocardial Infarction (STREAM Trial)

Co – investigator at the General Hospital of Chalkis

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	19
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	
1.1 ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ.....	20
1.2 ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΣΚ.....	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	
2.1 ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	34
2.2 ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΚ.....	35
2.2.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ.....	36
2.2.2 ΝΕΥΡΟΟΡΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ.....	40
2.2.3 ΝΕΥΡΟΟΡΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΚ.....	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	
3.1 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ.....	56
3.2 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	58
3.3 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΚ.....	65
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	68
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	
4.1 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	68
4.2 ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	69
4.3 ΜΕΘΟΔΟΙ.....	72
4.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	75
4.5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	76
4.6 ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	85
ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ.....	91
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	94

ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ:

ΣΚ: Συγγενείς Καρδιοπάθειες

ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια

ToF: Τετραλογία του Fallot

ΣΕ: Σύνδρομο Eisenmenger

TGA: Μετάθεση μεγάλων αγγείων

ΚΑΔΚ: Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

BNP: Εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο

ANP: Κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο

TNF-α: Παράγοντας νέκρωσης όγκου –α

IL: Ιντερλευκίνη

Peak VO₂: Μέγιστη προσλαμβανόμενη κατανάλωση οξυγόνου

VE/VCO₂: Καμπύλη κατανάλωσης προς αποβολή διοξειδίου του άνθρακα

BDI: Ερωτηματολόγιο κατάθλιψης κατά Beck

Zung SDS: Ερωτηματολόγιο κατάθλιψης κατά Zung

SSRIs: Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης.

ΜΚΣ: Μείζον Καρδιολογικό Σύμβαμα

GUCH: Grown –Up Congenital Heart Disease (Συγγενείς καρδιοπάθειες σε ενήλικες)

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως συγγενής καρδιοπάθεια (ΣΚ) ορίζεται κάθε δομική ανωμαλία της καρδιάς ή και των μεγάλων αγγείων, η οποία δυνητικά μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στην λειτουργικότητα αυτής. Οι ΣΚ, εξ ορισμού, είναι παρούσες από τη γέννηση αν και η διάγνωσή τους μπορεί να καθυστερήσει ως και την ενήλικη ζωή (1).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Επιπολασμός και συχνότητα

Ο προσδιορισμός του επιπολασμού των ΣΚ στον γενικό πληθυσμό είναι κριτικής σημασίας για την κατανόηση των κοινωνικο-οικονομικών απαιτήσεων που δημιουργούνται στο σύστημα υγείας των κρατών, αλλά και των οικογενειών των ασθενών. Η ακριβής εκτίμηση του επιπολασμού των ΣΚ ωστόσο είναι δυσχερής και ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών και περιοχών παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον μεγαλύτερο αριθμό μελετών ο επιπολασμός των ΣΚ ανέρχεται στις 8/1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών ετησίως. Ο επιπολασμός κατά τη διάρκεια της γέννησης είναι σημαντικά μικρότερος της συχνότητας, καθώς δεν περιλαμβάνει τους εκούσιους και ακούσιους τερματισμούς κύησης και τις γεννήσεις νεκρών νεογνών (2,3).

Όπως αναφέρθηκε, ο επιπολασμός των ΣΚ μπορεί να ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών και γεωγραφικών περιοχών, εξαιτίας των διαφορετικών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων τερατογένεσης (4).

Σημαντική είναι επίσης η παρατηρούμενη διαφορά στην επίπτωση των ΣΚ με βάση το φύλο (Πίνακας 1), με τους άντρες να εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό νοσηρότητας και θνητότητας οφειλόμενο σε σύμπλοκες ΣΚ συγκριτικά με τα θήλεα άτομα (5).

Πίνακας 1: Φυλετική κατανομή των ΣΚ.

Άρρενες	Θήλεα
Σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής κοιλίας (2.25:1)	Παραμένων ανοικτός αρτηριακός πόρος (1.66:1)
Διπλοέξοδος δεξιά κοιλία (2.68:1)	Τετραλογία Fallot (1.12:1)
Στένωση ισθμού αορτής (1.30:1)	Ελλείμματα κολποκοιλιακού καναλιού (1.17:1)
Στένωση αορτικής βαλβίδας (1.95:1)	Ανωμαλία Ebstein (1.57:1)
D- μετάθεση μεγάλων αγγείων (2.11:1)	
Ατρησία πνευμονικής βαλβίδας (1.55:1)	
Ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας (1.45:1)	
L- μετάθεση μεγάλων αγγείων (1.25:1)	

- Αιτιολογία

Η αιτιολογία του μεγαλύτερου μέρους των ΣΚ παραμένει άγνωστη. Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι σποραδικές και παρατηρούνται σαν μεμονωμένα συμβάντα, ενώ άλλες εμφανίζουν μενδελειανή κληρονομικότητα, απότοκο γενετικής βλάβης οφειλόμενης σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες (τρισωμία 21, σύνδρομο Turner, σύνδρομο Marfan), περιβαλλοντικούς παράγοντες ή/και συνδυασμούς αυτών. Έως σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε λιγότερο από 15% των ΣΚ. Μελέτες σε οικογένειες ασθενών με ΣΚ ανέδειξαν την ύπαρξη 2πλάσιου έως και 10πλάσιου κινδύνου εμφάνισης ΣΚ σε συγγενείς αυτών ή γέννησης παιδιού με ΣΚ. Η προσβολή της μητέρας από ερυθρά ή η έκθεση αυτής σε θαλιδομίδη ή ισοτρετινοΐνη και η κατάχρηση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελούν καλά μελετημένους παράγοντες τερατογένεσης με επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα του εμβρύου (Πίνακας 2) (6).

Πίνακας 2: Περιβαλλοντικοί παράγοντες τερατογένεσης και η επίδρασή τους στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Τερατογόνος παράγοντας	Διαταραχή
Ερυθρά	Παραμένων ανοικτός αρτηριακός πόρος, στένωση πνευμονικής βαλβίδας ή/και πνευμονικής αρτηρίας, μεσοκοιλιακή επικοινωνία
Θαλιδομίδη	Ευρύ φάσμα ΣΚ
Λίθιο	Ανωμαλίες της τριγλώχινας βαλβίδας
Αλκοόλ	Ελλείμματα μεσοκοιλιακού διαφράγματος

1.2 ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

Η πρόοδος της ιατρικής που σημειώνεται στον τομέα της φαρμακευτικής, επεμβατικής και χειρουργικής θεραπείας έχει οδηγήσει σε αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με ΣΚ. Σύμφωνα με νεότερες εκτιμήσεις περίπου 90-95% των παιδιών με ΣΚ ενηλικιώνονται με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένας συνεχώς αυξανόμενος πληθυσμός (5% ετησίως) ενήλικων ασθενών με ΣΚ (GUCH Grown-up Congenital Heart Disease). Σύμφωνα με τα υπάρχοντα διεθνή στατιστικά δεδομένα ο αριθμός των ενήλικων ασθενών με ΣΚ στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Ευρώπη ανέρχεται στα 2 και 1.2 εκατομμύρια αντίστοιχα. Μελέτες σε πληθυσμούς ενήλικων ασθενών με ΣΚ ανέδειξαν αύξηση της θνητότητας και της θνησιμότητας των ασθενών αυτών λόγω εμφάνισης αρρυθμιών, καρδιακής ανεπάρκειας και αιφνιδίου θανάτου. Αυτό το δημογραφικό φαινόμενο εγείρει σημαντικούς προβληματισμούς όσον αφορά την βέλτιστη αντιμετώπιση αυτών των ενήλικων ασθενών (7).

Οι ΣΚ μπορούν να ταξινομηθούν με βάση την ανατομία τους, την παρουσία ή όχι κυάνωσης και την πολυπλοκότητά τους (Webb G et al, 32nd Bethesda Conference). Η ταξινόμηση βάσει πολυπλοκότητας είναι χρήσιμη για την κατηγοριοποίηση των ενήλικων ασθενών με ΣΚ ανάλογα με το απαιτούμενο επίπεδο παρακολούθησης και την αναγκαιότητα για παρέμβαση (Πίνακες 3, 4α, β, γ) (8,9).

- Ήπιας βαρύτητας

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι μη διορθωμένες βαλβιδοπάθειες, τα μικρά μη διορθωμένα ελλείμματα του μεσοκοιλιακού ή του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, αλλά και τα μεγάλα διορθωμένα ελλείμματα και ο συγκλεισθής με χειρουργική ή επεμβατική μέθοδο ανοικτός αρτηριακός πόρος.

Οι ασθενείς που ανήκουν σ' αυτήν την κατηγορία θεωρούνται θεραπευμένοι και καρδιολογικά υγιείς και δεν χρειάζονται τακτική καρδιολογική παρακολούθηση.

- Μέτριας βαρύτητας

Ο πιο κοινός τύπος ΣΚ σ' αυτήν την κατηγορία είναι η τετραλογία του Fallot (ToF). Η διόρθωση των ασθενών με ToF συνήθως λαμβάνει χώρα μέσα στο πρώτο έτος της ζωής και περιλαμβάνει σύγκλειση του μεσοκοιλιακού ελλείμματος και διεύρυνση του στενωμένου χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας με εμβάλλωμα. Με τη πάροδο των ετών οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν συμπτώματα δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, λόγω υπερφόρτωσης όγκου. Μολονότι το 90% των ασθενών αυτών επιβιώνουν σήμερα πλέον της πέμπτης δεκαετίας της ζωής τους, ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθων αρρυθμιών και αιφνιδίου θανάτου παραμένει μεγάλος. Η αντικατάσταση της ανεπαρκούς πνευμονικής βαλβίδας αποτελεί την επέμβαση εκλογής γι' αυτούς τους ασθενείς, βελτιώνοντας τις διαστάσεις και τη λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας. Η διαδερμική αντικατάσταση της πνευμονικής βαλβίδας αποτελεί τα τελευταία χρόνια μια εναλλακτική μέθοδο (10,11,12). Η αντοχή τους ωστόσο αναμένεται να

αποδειχθεί με την πάροδο των ετών. Οι ασθενείς αυτοί χρήζουν τακτικής παρακολούθησης, τόσο κλινικά όσο και υπερηχοκαρδιογραφικά.

Λιγότερο συχνός τύπος ΣΚ, του οποίου η διάγνωση διαλάχει σε αρκετές περιπτώσεις ασθενών είναι η ανωμαλία Ebstein. Η πάθηση αυτή χαρακτηρίζεται από χαμηλή έκφυση της τριγλώχινας βαλβίδας οδηγώντας στην λεγόμενη «κολποποίηση» της δεξιάς κοιλίας. Οι γλωχίνες αυτής εμφανίζουν ποικίλου βαθμού περιορισμό στην διάνοιξη με αποτέλεσμα την μέτρια προς σοβαρή ανεπάρκεια της βαλβίδας και τη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Η ανωμαλία Ebstein συσχετίζεται στο 50% των περιπτώσεων με ελλείμματα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοικτό ωοειδές τρήμα), με σύνδρομο Wolf – Parkinson – White, αλλά και με εξωκαρδιακές ανωμαλίες της διάπλασης. Οι ασθενείς αυτοί δύναται να επιβιώσουν έως την ενήλικη ζωή χωρίς την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Η άμεσα προεγχειρητική τους περίοδος χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση κακοήθων αρρυθμιών.

Η σοβαρού βαθμού στένωση του ισθμού της αορτής αντιμετωπίζεται στην πλειοψηφία των ασθενών στην νεογνική περίοδο. Λιγότερο σοβαρές στενώσεις ωστόσο δύναται να αναγνωριστούν και να αντιμετωπιστούν στην παιδική, αλλά και στην ενήλικη ζωή, όταν οι ασθενείς εμφανίσουν τα συμπτώματα και τα σημεία της νόσου (αρτηριακή υπέρταση, μειωμένες σφύξεις στις μηριαίες αρτηρίες). Ακόμα και οι ασθενείς που διορθώνονται πρώιμα εμφανίζουν κίνδυνο επαναστένωσης και αρτηριακής υπέρτασης. Η στένωση του ισθμού της αορτής συνδυάζεται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα, η οποία με την πάροδο των ετών μπορεί να εμφανίσει σημεία στένωσης ή/και ανεπάρκειας, τα οποία χρήζουν χειρουργικής ή διαδερμικής παρέμβασης (αντικατάσταση βαλβίδας, βαλβιδοπλαστική). Η τακτική παρακολούθηση από καρδιολόγο είναι απαραίτητη για την ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και την υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της αορτικής βαλβίδας και του αορτικού τόξου αυτών των ασθενών.

Οι ασθενείς με μέτριας βαρύτητας και πολυπλοκότητας ΣΚ εμφανίζουν κατά τη διάρκεια των ετών αρρυθμίες, συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας και χρήζουν περιοδικής παρακολούθησης σε εξειδικευμένα κέντρα.

- Σύμπλοκες

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι ΣΚ, οι οποίες δεν ήταν δυνατόν διορθωθούν χειρουργικά, αλλά και εκείνες στις οποίες πραγματοποιήθηκε παρηγορητική παρέμβαση χωρίς να είναι δυνατή η πλήρης διόρθωση. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν όλες οι κυανωτικές ΣΚ.

Οι ασθενείς με σύμπλοκες ΣΚ απαιτούν διαρκή και δια βίου παρακολούθηση από εξειδικευμένα κέντρα.

Οι ΣΚ στους ενήλικες ασθενείς δεν αποτελούν μια απλή συνέχιση της νόσου η οποία διαγνώσθηκε και αντιμετωπίστηκε στην παιδική ηλικία. Εμφανίζουν, όπως προαναφέρθηκε, μεγαλύτερη συχνότητα κακοήθων αρρυθμιών και διαταραχών της κολποκοιλιακής αγωγής,

απότοκες χειρουργικών παρεμβάσεων. Παρατηρείται προϊούσα έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας, εμφάνιση διαστολικής δυσλειτουργίας, ενώ συχνή είναι η δυσλειτουργία των βιοπροσθετικών υλικών (βαλβίδες, conduit) που εμφυτεύτηκαν σε πρώιμα στάδια μετά τη διάγνωση της νόσου. Επιπλέον, η εμφάνιση συνοσηροτήτων προϊούσης της ηλικίας (αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, κατάθλιψη), αλλά και η εγκυμοσύνη απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή και αντιμετώπιση κατά την παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

Πινάκας 3: Ταξινόμηση των ΣΚ με βάση την παρουσία κυάνωσης.

ΑΚΥΑΝΩΤΙΚΕΣ	ΚΥΑΝΩΤΙΚΕΣ
Μεσοκοιλιακή επικοινωνία	Τετραλογία Fallot
Παραμονή ανοικτού αρτηριακού πόρου	Μετάθεση μεγάλων αγγείων
Μεσοκολπική επικοινωνία	Κοινός αρτηριακός κορμός
Στένωση πνευμονικής βαλβίδας	Ολική ανώμαλη εκβολή πνευμονικών φλεβών
Στένωση αορτικής βαλβίδας	Ατρησία τριγλώχινος βαλβίδος
Στένωση ισθμού αορτής	Διπλοέξοδος δεξιά κοιλία

Πίνακας 4α: Ταξινόμηση των ΣΚ με βάση την πολυπλοκότητά τους.

ΜΗ ΔΙΟΡΘΩΜΕΝΕΣ
Παθήσεις της αορτικής βαλβίδας
Παθήσεις της μιτροειδούς βαλβίδας
Ανοικτό ωοειδές τρήμα, μικρή μεσοκολπική επικοινωνία
Μικρή μεσοκοιλιακή επικοινωνία
ΔΙΟΡΘΩΜΕΝΕΣ
Συγκλεισθής αρτηριακός πόρος
Συγκλεισθείσα μεσοκολπική ή μεσοκοιλιακή επικοινωνία

Πίνακας 4β

Συρίγγια (αορτής και αριστερής κοιλίας, κόλπων του Valsalva)
Ολική ή μερική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών
Ελλείμματα ενδοκοιλιακού προσκεφαλαίου
Στένωση ισθμού αορτής
Ανωμαλία Ebstein
Μεσοκολπική επικοινωνία τύπου πρωτογενούς ελλείμματος ή sinus venosus
Παραμένων ανοικτός αρτηριακός πόρος (μη συγκλεισθής)

Βαλβιδική ή υποβαλβιδική στένωση της αορτικής βαλβίδας

Τετραλογία Fallot

Μεσοκοιλιακή επικοινωνία σε συνδυασμό με απουσία βαλβίδας ή βαλβίδων, στένωση ισθμού αορτής, παθήσεις της μιτροειδούς βαλβίδας, απόφραξη του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας, υποβαλβιδική στένωση αορτικής.

Πίνακας 4γ

Κυανωτικές ΣΚ (όλοι οι τύποι)

Μονήρης κοιλία (διπλοέξοδος ή διπλοείσοδος)

Επέμβαση τύπου Fontan

Σύνδρομο Eisenmenger

Ατρησία μιτροειδούς, πνευμονικής, τριγλώχινας βαλβίδας

Μετάθεση μεγάλων αγγείων

Κοινός αρτηριακός κορμός

Σύνδρομο ισομερισμού, ετεροταξίας

Crisscross καρδιά

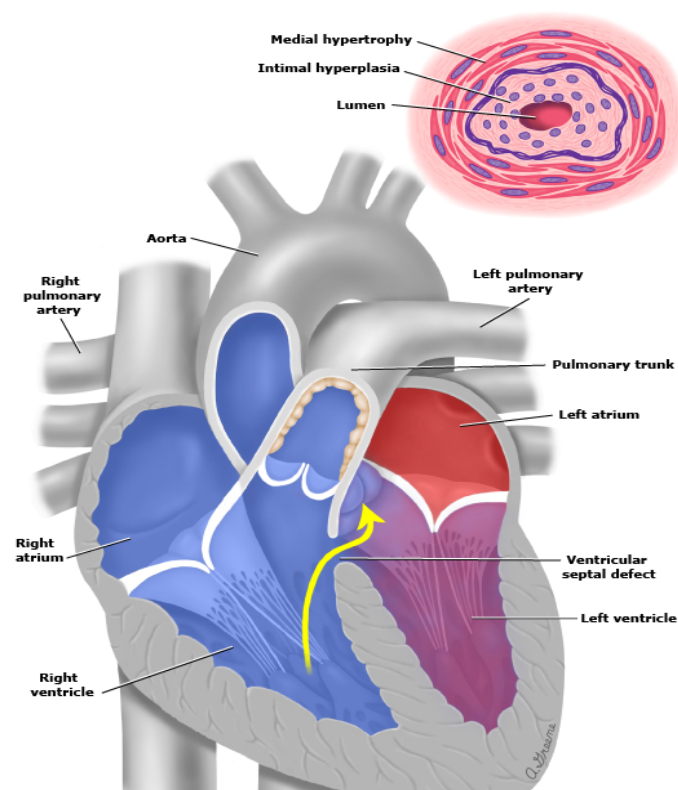
Στις σελίδες που ακολουθούν, γίνεται συνοπτική ανάλυση των συμπλοκότερων ΣΚ, που απαντώνται στον πληθυσμό που συμπεριλήφθηκε στην παρούσα διδακτορική διατριβή, καθώς και οι χειρουργικές παρεμβάσεις που έχουν πραγματοποιηθεί για λόγους που ευνοούν την καλύτερη κατανόηση. Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στο σύνδρομο Eisenmenger, καθώς το 40% του υπό μελέτη πληθυσμού ανήκε στην κατηγορία αυτή. Η κλινική εικόνα, η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση αυτών των ΣΚ παραλείπεται, καθώς η ανάλυσή τους δεν συμπεριλαμβάνεται στους σκοπούς αυτής της μελέτης.

• Σύνδρομο Eisenmenger :

Το 1897 ο Eisenmenger περιέγραψε ένα σύνδρομο στο οποίο ασθενείς με ευμεγέθεις, μη περιοριστικού τύπου μεσοκοιλιακές επικοινωνίες, εμφάνιζαν νόσο των πνευμονικών αγγείων (13). Μετέπειτα μελέτες έδειξαν ότι πνευμονική αγγειακή νόσος μπορεί να αναπτυχθεί και σε άλλες ΣΚ με επικοινωνία μεταξύ συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας (Πίνακας 5) (Εικόνα 1). Αύξηση της πνευμονικής κυκλοφορίας, απότοκος της μεγάλης διαφυγής (shunt), έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη νόσου των πνευμονικών αγγείων και αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων. Προοδευτικά λόγω των αυξανόμενων πιέσεων στην πνευμονική κυκλοφορία, και κατ' επέκταση στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες παρατηρείται αναστροφή της ροής από δεξιά προς τα αριστερά διαμέσου της επικοινωνίας. Στο στάδιο αυτό της νόσου οι ασθενείς αναπτύσσουν κυάνωση. Η ύπαρξη επικοινωνίας μεταξύ

συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας, πνευμονικής αγγειακής νόσου και κυάνωσης χαρακτηρίζουν το σύνδρομο Eisenmenger (ΣΕ). Η διάγνωση του συνδρόμου απαιτεί την ύπαρξη ΣΚ και δύναται να διαλάθει ως την ενήλικη ζωή του ατόμου, όπου και αναπτύσσονται συμπτώματα. Ο κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με το μέγεθος της επικοινωνίας και την επακόλουθη αύξηση της ροής αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία, αλλά και με τον τύπο της ΣΚ. Σύμφωνα με μελέτες μόνο το 10% των ασθενών με μεσοκοιλιακή επικοινωνία αναπτύσσουν ΣΕ, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους ασθενείς με μεσοκοιλιακή επικοινωνία είναι 50% και με κοινό αρτηριακό κορμό 100% (14). Ο μέσος όρος επιβίωσης των ασθενών με ΣΕ είναι 37 έτη, μεγαλύτερος αυτού των ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση (15).

Εικόνα 1: Σύνδρομο Eisenmenger; ανατομία και παθοφυσιολογία.



Right pulmonary artery: Δεξιά πνευμονική αρτηρία,

Right atrium: Δεξιός Κόλπος,

Right ventricle: Δεξιά κοιλία,

Left pulmonary artery: Αριστερή πνευμονική αρτηρία,

Pulmonary trunk: Στέλεχος πνευμονικής αρτηρίας,

Left atrium: Αριστερός κόλπος,

Ventricular septal defect: Έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος,

Left ventricle: Αριστερή κοιλία

Αναπαραγωγή εικόνας από © 2013 up-to-date

®. Eisenmenger syndrome.

Πίνακας 5: Αίτια συνδρόμου Eisenmenger.

Επικοινωνίες στο επίπεδο των κόλπων

Μεσοκολπική επικοινωνία (πρωτογενής, δευτερογενής, τύπου φλεβώδους πόρου)

Κοινός κόλπος

Ολική και μερική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών

Επικοινωνίες στο επίπεδο των κοιλιών

Μεσοκοιλιακή επικοινωνία

Μονήρης κοιλία

Μετάθεση μεγάλων αγγείων με μεσοκοιλιακή επικοινωνία

Διπλοέξοδος δεξιά κοιλία

Κολποκοιλιακό κανάλι

Επικοινωνίες στο επίπεδο των μεγάλων αγγείων

Παραμένων ανοικτός αρτηριακός πόρος

Αορτοπνευμονικό παράθυρο

Ατρησία πνευμονικής βαλβίδας με μεσοκοιλιακή επικοινωνία και παράπλευρα πνευμονικής κυκλοφορίας (MAPCAS)

Κοινός αρτηριακός κορμός

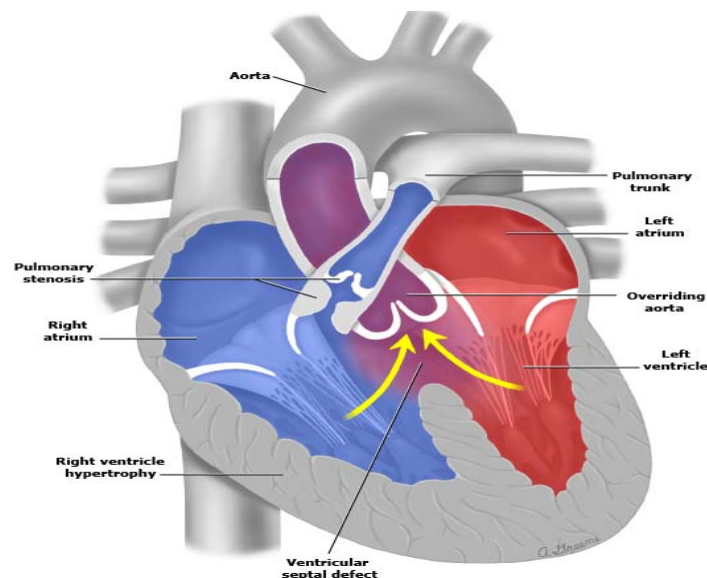
• Τετραλογία Fallot

Το 1888 ο Etienne-Louis Arthur Fallot περιέγραψε ένα σύνδρομο το οποίο περιελάμβανε στένωση της πνευμονικής αρτηρίας, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, αορτή εφιππεύουσα στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα και υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας (Εικόνα 2) (16). Η παρουσία των τεσσάρων αυτών δομικών ανωμαλιών χαρακτηρίζουν την ToF. Ο επιπολασμός της είναι όμοιος σε γυναίκες και άνδρες. Η εμφάνισή της ως επί το πλείστον είναι σποραδική, αλλά δύναται να εμφανιστεί και στα πλαίσια γενετικών συνδρόμων (σύνδρομο Down, σύνδρομο Alagille, σύνδρομο DiGeorge) (17,18). Η παθοφυσιολογία της ToF εξαρτάται από τον βαθμό της απόφραξης του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας. Δεδομένου ότι το έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος είναι μεγάλο και δεν προκαλεί περιορισμό, η ύπαρξη μικρού βαθμού στένωσης του χώρου εξόδου έχει σαν αποτέλεσμα την ροή αίματος από τις κοιλότητες μεγαλύτερων πιέσεων (αριστερές) προς τις κοιλότητες με τις χαμηλότερες πιέσεις. Το αντίθετο συμβαίνει σε περιπτώσεις με μεγάλες αποφράξεις του χώρου εξόδου, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κυάνωσης.

Η ToF απαντάται στο 7-10% των ΣΚ και είναι από τις πιο συχνές ΣΚ οι οποίες απαιτούν παρέμβαση στον πρώτο χρόνο ζωής. Τις προηγούμενες δεκαετίες ο μεγαλύτερος αριθμός νεογνών με διαγνωσμένη ToF υποβαλλόταν σε παρηγορητική επέμβαση πριν την τελική διόρθωση στην παιδική ηλικία. Η δημιουργία παράκαμψης μεταξύ της αορτής και της

πνευμονικής με τη χρήση της υποκλειδίου αρτηρίας αρχικά και σωλήνα Gortex ακολούθως, περιγράφηκε και εφαρμόστηκε για πρώτη φορά, στα μέσα της δεκαετίας του '40, από τους Blalock και Taussig στους οποίους οφείλει και το όνομα της (Blalock Taussig shunt) (19). Η πρόοδος ωστόσο της χειρουργικής τα τελευταία χρόνια έχει επιτρέψει στους ασθενείς αυτούς να υποβάλλονται σε οριστική διόρθωση εντός του πρώτου έτους ζωής, με αποτέλεσμα το Blalock-Taussig shunt να αποτελεί πλέον την αντιμετώπιση εκλογής σε ασθενείς μη κατάλληλους για οριστική διόρθωση (πρόωρα, χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά με υποπλαστικά πνευμονικά ή στεφανιαία αγγεία). Η πρώτη διορθωτική επέμβαση της ToF πραγματοποιήθηκε από τον Lillehi το 1954 (20), με σύγκλειση της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας με περικαρδιακό εμφύλωμα και διεύρυνση του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας. Η τελευταία πραγματοποιείται με διάνοιξη της πνευμονικής βαλβίδας (συχνά προσθέτοντας εμφύλωμα από φυσικό περικάρδιο) και με εκτομή των ανώμαλων αποφρακτικών υπετροφικών δοκίδων κάτω από την πνευμονική βαλβίδα. Η τοποθέτηση ενός βαλβιδοφόρου μοσχεύματος (conduit) από τη δεξιά κοιλία στην πνευμονική αρτηρία παρακάμπτοντας την απόφραξη του χώρου εξόδου έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σαν μέθοδος ολικής διόρθωσης. Στις περισσότερες μελέτες δεν έχει διαπιστωθεί στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο μεθόδων όσον αφορά την πρόγνωση αυτών των ασθενών και τον χρόνο επανεπέμβασης (Εικόνα 3) (21,22). Η διακολπική – διαπνευμονική διόρθωση ωστόσο της ToF έχει επικρατήσει στα περισσότερα κέντρα του εξωτερικού και στην Ελλάδα.

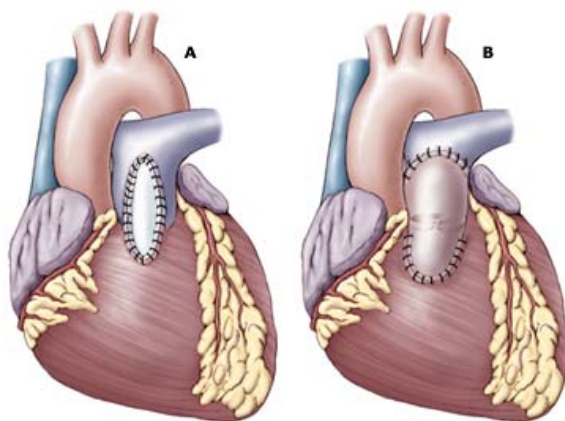
Εικόνα 2: Ανατομία Τετραλογίας του Fallot.



Right atrium: Δεξιός Κόλπος,
Pulmonary stenosis: Στένωση
πνευμονικής αρτηρίας
Right ventricle hypertrophy:
Υπερτροφία δεξιάς κοιλίας
Ventricular septal defect: έλλειμμα
μεσοκοιλιακού διαφράγματος
Pulmonary trunk: Στέλεχος
πνευμονικής αρτηρίας
Left atrium: Αριστερός κόλπος,
Left ventricle: Αριστερή κοιλία
Overriding aorta: Εφιππεύουσα
αορτή.

Αναπαραγωγή εικόνας από
© 2013 up-to-date ®

Εικόνα 3: Διόρθωση Τετραλογίας του Fallot.



Εικόνα Α: Διάνοξη του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας και της πνευμονικής βαλβίδας με τοποθέτηση εμφυτεύματος και εκτομή των ανώμαλων μυϊκών δοκίδων.

Εικόνα Β: Τοποθέτηση βαλβιδοφόρου μοσχεύματος μεταξύ δεξιάς κοιλίας και πνευμονικής αρτηρίας παρακάμπτοντας τον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας.

Αναπαραγωγή εικόνας από © 2013 up-to-date ®

Οι μακροπρόθεσμες μετεγχειρητικές επιπλοκές περιλαμβάνουν την ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας, την παραμένουσα απόφραξη του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας και την εμφάνιση αρρυθμιών (κολπικές και κοιλιακές) (23,24). Η ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή σε ασθενείς μετά από διόρθωση με τοποθέτηση εμφυτεύματος περικαρδίου. Μολονότι δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά την κατάλληλη χρονική στιγμή αντικατάστασης της πνευμονικής βαλβίδας, η εμφάνιση συμπτωματολογίας οφειλόμενη στην ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας και δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας αποτελεί καθοριστικό σημείο λήψης της απόφασης για επανεπέμβαση (25,26).

Το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών μετά από ολική διόρθωση της ToF είναι εξαιρετικό με εκτιμώμενη 20ετή επιβίωση άνω του 90% (27).

- **Μονήρης Κοιλία**

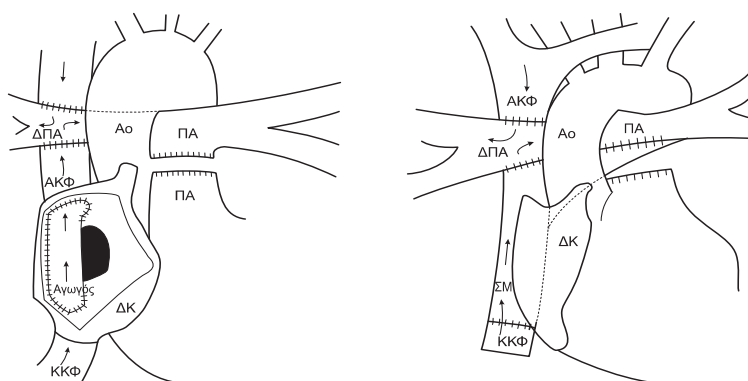
Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται οι ΣΚ με λειτουργικά μονήρη κοιλία, όπως η ατρησία της τριγλώχινας βαλβίδας, η διπλοείσοδος κοιλία, το σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής καρδιάς και τα σύνδρομα ισομερισμού. Καθεμιά από τις παραπάνω ΣΚ είναι εξαιρετικά σπάνιες και απαντώνται σε ποσοστό <1% του συνόλου των ΣΚ. Κοινό χαρακτηριστικό είναι η χειρουργική αντιμετώπισή τους με επέμβαση Fontan.

Η εγχείρηση Fontan εφαρμόστηκε το 1968 για τη διόρθωση της ατρησίας της τριγλώχινας βαλβίδας και περιγράφηκε από τους Fontan και Baudet το 1971 (28). Περιελάμβανε την αναστόμωση του δεξιού κόλπου με την πνευμονική αρτηρία με τη μεσολάβηση ενός αορτικού ή πνευμονικού βαλβιδοφόρου ομοιομοσχεύματος στο χώρο εισόδου και εξόδου του δεξιού κόλπου. Ακολούθησαν πολλές παραλλαγές της αρχικής αυτής επέμβασης καταλήγοντας στο σύγχρονο σχεδιασμό της επέμβασης Fontan, κατά την οποία η άνω κοίλη φλέβα αναστομώνεται απευθείας στην πνευμονική αρτηρία και η κάτω κοίλη φλέβα με τη χρήση μιας πλάγιας σήραγγας που δημιουργείται εντός του κόλπου (baffle) παροχετεύεται επίσης προς την πνευμονική αρτηρία (τεχνική της πλάγιας σήραγγας) (Εικόνα 4) (29). Τα

πλεονεκτήματα αυτής της τεχνικής είναι ο μειωμένος κίνδυνος θρομβώσεων και η χαμηλή έκθεση του δεξιού κόλπου σε υψηλές φλεβικές πιέσεις ελαττώνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης υπερκοιλιακών αρρυθμιών. Η πιο πρόσφατη τροποποίηση στην τεχνική της επέμβασης Fontan περιλαμβάνει την εισαγωγή ενός εξωκαρδιακού σωληνωτού αγωγού (conduit) μεταξύ της κάτω κοίλης φλέβας και της πνευμονικής αρτηρίας (30).

Η διεγχειρητική θνητότητα της μεθόδου ανέρχεται στο 5% (31-33). Η μακροπρόθεσμη, ωστόσο επιβίωση αυτών των ασθενών είναι μειωμένη λόγω της βαθμιαίας έκπτωσης της λειτουργικότητας της κυκλοφορίας Fontan (34). Οι συχνότερες επιπλοκές της επέμβασης είναι οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες, η ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας, η ανεπάρκεια της μονήρους κοιλίας, η εντεροπάθεια με απώλεια λευκωμάτων, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και η πλαστική βρογχίτιδα (35-37).

Εικόνα 4: Ολική κοιλιοπνευμονική αναστόμωση (α) με την τεχνική της πλάγιας ενδοκαρδιακής σήραγγας και (β) με την τεχνική του εξωκαρδιακού αγωγού.



ΔΠΑ: Δεξιά πνευμονική αρτηρία, ΑΚΦ: Άνω κοίλη φλέβα, ΚΚΦ: Κάτω κοίλη φλέβα, Αο: Αορτή, ΔΚ: Δεξιά κοιλία, ΠΑ: Πνευμονική αρτηρία. Αναπαραγωγή εικόνας από Kanakis et al, Hellenic J Cardiol. 2009 Mar-Apr; 50(2):133-41.

• Μετάθεση μεγάλων αγγείων

Η μετάθεση των μεγάλων αγγείων (TGA, transposition of great arteries) χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη δυσαρμονίας μεταξύ κοιλιών και μεγάλων αγγείων, κατά την οποία η αορτή εκφύεται από τη μορφολογικά δεξιά κοιλία και η πνευμονική αρτηρία από τη μορφολογικά αριστερή κοιλία (Εικόνα 5). Ο πιο κοινός τύπος είναι εκείνος στον οποίο η δεξιά κοιλία βρίσκεται δεξιά της αριστερής κοιλίας και η αορτή εκφύεται επί τα δεξιά και μπροστά από την πνευμονική αρτηρία (dextro type, D-TGA). Η συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία βρίσκονται σε παράλληλη και όχι στην φυσιολογική εν σειρά σύνδεση. Το μη οξυγονωμένο αίμα επιστρέφει διαμέσου του δεξιού κόλπου και της δεξιάς κοιλίας και κατευθύνεται στην αορτή, ενώ το οξυγονωμένο αίμα από την πνευμονική κυκλοφορία διέρχεται διαμέσου του

αριστερού κόλπου και της αριστερής κοιλίας προς την πνευμονική αρτηρία. Η κατάσταση αυτή είναι ασύμβατη με τη ζωή αν δεν υπάρχει ανάμειξη του αίματος των δυο κυκλοφοριών. Η μετάθεση των μεγάλων αγγείων αποτελεί το 3% όλων των ΣΚ και το 20% όλων των κυανωτικών μορφών αυτών. Δεν συνδυάζεται με άλλες γενετικές ανωμαλίες και δεν έχει οικογενή εμφάνιση.

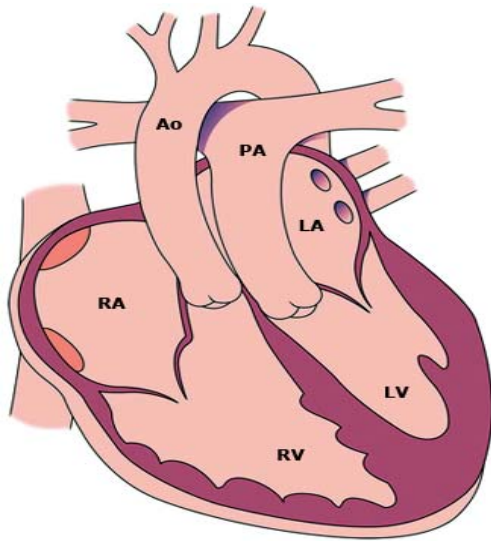
Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών, έχει επικοινωνία στο επίπεδο των κόλπων (μεσοκολπική επικοινωνία, ανοικτό ωοειδές τρήμα), των κοιλιών (μεσοκοιλιακή επικοινωνία) ή των μεγάλων αγγείων (παραμένων ανοικτός βοτάλειος πόρος), ενώ συχνές είναι ανωμαλίες των κολποκοιλιακών βαλβίδων, των στεφανιαίων αγγείων και η στένωση της πνευμονικής αρτηρίας, της αορτής και του αορτικού τόξου.

Η επιβίωση των νεογνών με D-TGA βελτιώθηκε δραματικά με την πρόοδο της φαρμακευτικής, επεμβατικής και χειρουργικής θεραπείας. Η διατήρηση ανοικτού του αρτηριακού πόρου με την χορήγηση προσταγλανδίνης E, βελτιώνει την οξυγόνωση του νεογνού ενισχύοντας την ανάμειξη του φλεβικού με το αρτηριακό αίμα. Η εφαρμογή της κολπικής διαφραγματοστομίας κατά Rashkind το 1996, άλλαξε το ρου της επιβίωσης αυτών των νεογνών, επιτυγχάνοντας την σταθεροποίησή τους πριν την οριστική διόρθωση (38).

Οι αρχικές διορθωτικές επεμβάσεις των ασθενών με D-TGA πραγματοποιήθηκαν από τους Senning (1958) και Mustard (1963) (Εικόνα 6). Και στις δύο επεμβάσεις επιτυγχάνεται αλλαγή της πορείας του φλεβικού αίματος στο επίπεδο των κόλπων με την τοποθέτηση μιας ενδοκολπικής προσθήκης Dacron ή μιας πλάκας εκτροπής από περικάρδιο, έτσι ώστε η πνευμονική φλεβική επιστροφή να κατευθύνεται διαμέσου της τριγλώχινας βαλβίδας προς τη δεξιά κοιλία και την αορτή (atrial switch). Μολονότι και οι δυο επεμβάσεις έχουν χαμηλή διεγχειρητική θνητότητα, συνδυάζονται με μακροπρόθεσμα αυξημένη θνησιμότητα και θνητότητα, απότοκο της ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας, η οποία αποτελεί την αντλία της συστηματικής κυκλοφορίας.

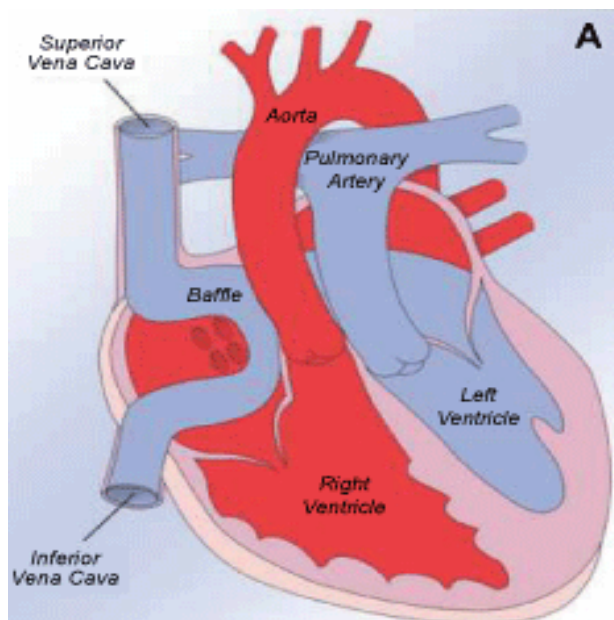
Η arterial switch επέμβαση (ASO), η οποία πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1975 αποτελεί πλέον την διορθωτική χειρουργική επέμβαση εκλογής σε ασθενείς με D-TGA χωρίς απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας (Εικόνα 7) (39). Συνίσταται στην διατομή των μεγάλων αγγείων πνευμονικής και αορτής πάνω από το επίπεδο των κόλπων του Valsalva και των δύο μεγάλων αρτηριών από τις κοιλίες και την αναστόμωσή τους με τις αντίστοιχες κοιλίες, ενώ απαραίτητη είναι και η επανεμφύτευση των στεφανιαίων αρτηριών στην νεοαορτή. 5-14% των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε ASO απαιτούν επανεπέμβαση λόγω στενώσεων της πνευμονικής αρτηρίας, διάταση της ρίζας της νεοαορτής και ανεπάρκεια αυτής (40-42).

Εικόνα 5: Ανατομία D-TGA.



RA: Δεξιός κόλπος, LA: Αριστερός κόλπος, RV: Δεξιά κοιλία, LV Αριστερή κοιλία, PA: Πνευμονική αρτηρία, Ao: Αορτή
Αναπαραγωγή εικόνας από © 2013 up-to-date ®

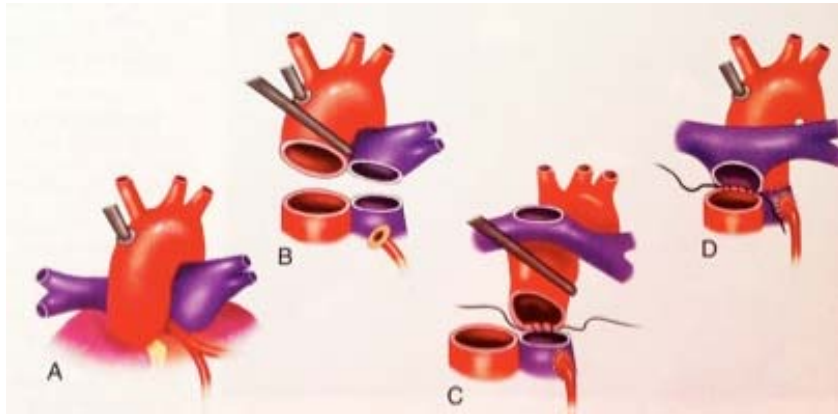
Εικόνα 6: Απεικόνιση των επεμβάσεων atrial switch (Mustard και Senning).



Superior Vena Cava: Άνω κοίλη φλέβα
Inferior Vena Cava: Κάτω κοίλη φλέβα
Aorta: Αορτή
Pulmonary Artery: Πνευμονική αρτηρία
Right Ventricle: Δεξιά κοιλία
Left Ventricle: Αριστερά κοιλία
Baffle: Ενδοκοιλιακή προσθήκη

Αναπαραγωγή εικόνας από © 2013 up-to-date
®

Εικόνα 7: Απεικόνιση της επέμβασης arterial switch.



A: Εκτομή πνευμονικής αρτηρίας, αορτής και στεφανιαίων αγγείων.

B: Η αορτή συνδέεται με την πνευμονική αρτηρία (πίσω απ' το διχασμό). Η αναστόμωση των μεγάλων αγγείων γίνεται χωρίς την τοποθέτηση μοσχεύματος.

C: Τα στεφανιαία αγγεία εμφυτεύονται στην πνευμονική αρτηρία.

D: Η πνευμονική αρτηρία συνδέεται με την αορτή.

(Αναπαραγωγή εικόνας από το βιβλίο "Surgery for Congenital Heart defects" των J. Stark, M. deLaval)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) ορίζεται το κλινικό σύνδρομο που οφείλεται στην αδυναμία της καρδιάς να διατηρήσει επαρκή αιμάτωση για τις μεταβολικές ανάγκες των ιστών, παρά την ύπαρξη ικανοποιητικής ή και αυξημένης φλεβικής επιστροφής.

Σύμφωνα με τις προσφάτως δημοσιευμένες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες (43), η ΚΑ ορίζεται ως το κλινικό σύνδρομο κατά το οποίο οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα (δύσπνοια, εύκολη κόπωση) και σημεία (αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση, ευρήματα πνευμονικής ή/και ηπατικής συμφόρησης, οιδήματα κάτω άκρων) απότοκα ανατομικής ή λειτουργικής διαταραχής της καρδιακής λειτουργίας.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο επιπολασμός της ΚΑ υπολογίζεται σε 3-10 ασθενείς ανά 1000 άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών και 80-160 ασθενείς ανά 1000 άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών. Η επίπτωσή της υπολογίζεται σε 1-5 νέες περιπτώσεις ανά 1000 άτομα άνω των 75 ετών κατά έτος (44).

Πριν την δεκαετία του '90, η οποία αποτελεί την αφετηρία μια νέας εποχής στην θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΑ, η θνητότητα ανερχόταν στο 60-70% εντός πενταετίας από τη διάγνωση του συνδρόμου, ενώ πολύ συχνές ήταν οι νοσηλείες αυτών των ασθενών λόγω απορρύθμισης οδηγώντας σε μια *επιδημία ΚΑ*.

Η πρόγνωση της ΚΑ, παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί στον τομέα της φαρμακευτικής και επεμβατικής θεραπείας, εξακολουθεί να είναι δυσμενής με θνητότητα που ανέρχεται στο 59% και 45% στα πέντε έτη για τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα. Η αναφερόμενη θνητότητα είναι ανάλογη ή/και μεγαλύτερη από αντίστοιχη που απαντάται σε πολλές νεοπλασματικές νόσους (45).

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ – ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η χρόνια ΚΑ είναι ένα πολύπλοκο, δυναμικά εξελισσόμενο κλινικό σύνδρομο απότοκο ανατομικής ή λειτουργικής δυσλειτουργίας της καρδιάς και μπορεί να οφείλεται σε πολλά αίτια (Πινάκας 6). Η στεφανιαία νόσος και η υπέρταση αντιστοιχούν στα $\frac{3}{4}$ όλων των αναγνωρισμένων αιτιολογικών παραγόντων. Δεδομένα από την μελέτη Framingham καταδεικνύουν ότι από τις αρχές της δεκαετίας του 1950 υπήρξε μια σταδιακή μείωση της επίπτωσης των βαλβιδοπαθειών στην εμφάνιση ΚΑ με μια σημαντική αύξηση της στεφανιαίας νόσου (46,47).

Στις αναπτυσσόμενες χώρες η ρευματική βαλβιδοπάθεια και η μυοκαρδιοπάθεια αποτελούν την κύρια αιτία ΚΑ, ενώ η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί την κυριότερη αιτία στις ασιατικές χώρες. Στις χώρες της λεκάνης της Μεσογείου και στις αραβικές χώρες έχει μεγάλη σημασία η αναγνώριση της αιμοχρωμάτωσης, ως κύριας αιτίας ΚΑ, οφειλόμενης σε εναπόθεση σιδήρου σε ασθενείς με β- μεσογειακή αναιμία.

Πίνακας 6: Αίτια Καρδιακής Ανεπάρκειας.

ΑΙΤΙΑ
Στεφανιαία νόσος
Υπέρταση
Μυοκαρδιοπάθειες
Βαλβιδοπάθειες
Αρρυθμίες (κολπική μαρμαρυγή)
Καταστάσεις με υπερδυναμική κυκλοφορία (υπερθυρεοειδισμός, αναιμία, νόσος Paget)
Συγγενείς καρδιοπάθειες
Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
Πνευμονική υπέρταση
Κοκκιωματώδεις νόσοι
Αιμοχρωμάτωση

2.2 ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΚ

Τα μεγάλα άλματα προόδου που έχουν σημειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες στον τομέα της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με ΣΚ, έχουν οδηγήσει στην δημιουργία ενός αυξανόμενου πληθυσμού ενηλίκων με ΣΚ, οι οποίοι έρχονται καθημερινά αντιμέτωποι με νοσηρότητες οφειλόμενες στην προϊούσα έκπτωση της καρδιακής τους λειτουργίας.

Η ακριβής επίπτωση της ΚΑ στους ασθενείς με ΣΚ δεν είναι γνωστή. Η πολυπλοκότητα αυτών των παθήσεων έχει σαν αποτέλεσμα η ΚΑ να εκδηλώνεται ως έκπτωση της συστολικής λειτουργίας της συστηματικής αριστερής ή δεξιάς κοιλίας και ως εκ τούτου να μην υπάρχουν ακριβή επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά την επίπτωσή της σ' αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Ο όρος ΣΚ αναφέρεται σε δομικές ανωμαλίες της καρδιάς, του περικαρδίου ή/και των μεγάλων αγγείων, οι οποίες είναι παρούσες από τη γέννηση. Περίπου το 15% των παιδιών που γεννιούνται με ΣΚ εμφανίζουν απειλητικές για τη ζωή διαταραχές της καρδιακής

λειτουργίας, οφειλόμενες ως επί το πλείστον σε σύμπλοκες κυανωτικές καρδιοπάθειες. Οι δομικές ανωμαλίες της καρδιάς οδηγούν σε μεταβολές των ενδοκαρδιακών πιέσεων και όγκων. Επί απουσίας κάποιας επιγενούς διαταραχής της καρδιακής λειτουργίας οι ασθενείς αυτοί επιβιώνουν έως την ενηλικίωσή τους και πλέον, χωρίς εμφανή συμπτωματολογία ΚΑ (48). Η παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων ανάπτυξης ΚΑ, εν προκειμένω ανατομικών ανωμαλιών, οδήγησε τους Bolger et al στον χαρακτηρισμό της ΚΑ στις ΣΚ ως «*πρότυπο σύνδρομο καρδιακής ανεπάρκειας*» (49).

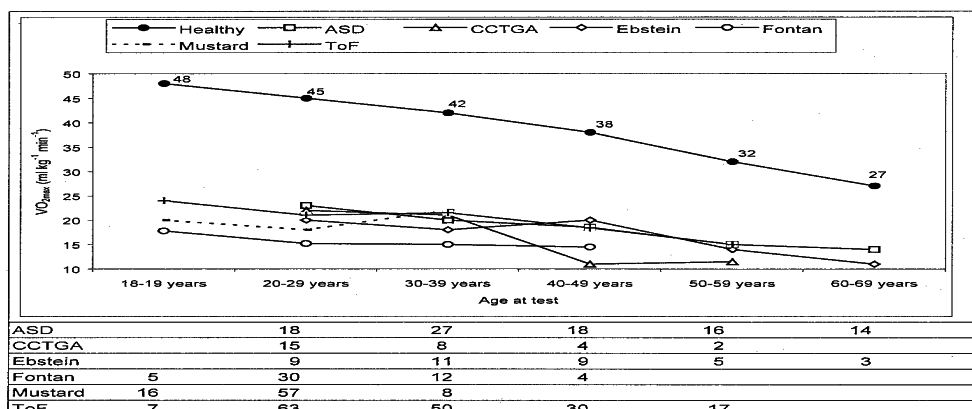
Το αυξημένο ποσοστό ασθενών με ΣΚ που ενηλικιώνονται σήμερα οφείλεται ως επί το πλείστον στην πρόοδο που έχει σημειωθεί στον τομέα της χειρουργικής. Στόχος των χειρουργικών παρεμβάσεων είναι η διόρθωση των ανατομικών και συνεπακόλουθων αιμοδυναμικών διαταραχών. Δυστυχώς, η πλήρης διόρθωση επιτυγχάνεται μόνο στη μειοψηφία αυτών των ασθενών και οι χειρουργικές επεμβάσεις είναι ως επί το πλείστον παρηγορητικές (palliative). Ωστόσο, ακόμα και σε ασθενείς στους οποίους έχει επιτευχθεί πλήρης διόρθωση της συγγενούς διαταραχής, παραμένουν διαταραχές σε επίπεδο νευροδιαβιβαστών και ορμονών. Σύμφωνα με μελέτη του Livainen et al (50), σε ασθενείς δυο δεκαετίες μετά τη σύγκλειση της μεσοκοιλιακής τους επικοινωνίας, ανευρέθηκαν αυξημένα επίπεδα κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP). Παρόμοια δεδομένα υπάρχουν και σε ασθενείς μετά από διόρθωση σύμπλοκων ΣΚ, κατά τις οποίες έχει επιτευχθεί σύγκλειση των κολποκοιλιακών επικοινωνιών, όχι όμως και αποκατάσταση των δομικών ανωμαλιών (51,52).

Η αρχική παρατήρηση του Bolger et (53) ότι οι ασθενείς με ΚΑ οφειλόμενη σε ΣΚ εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά, σε επίπεδο νευροορμονικής δραστηριότητας και ικανότητας για άσκηση, με τους ασθενείς με ΚΑ οφειλόμενη σ' άλλα αίτια, έθεσε τις βάσεις για την εκτίμηση, διαγνωστική προσπέλαση και αντιμετώπιση και αυτών των ασθενών κατά τα πρότυπα του υπόλοιπου πληθυσμού με ΚΑ.

2.2.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ

Η ΚΑ, ως γνωστόν, χαρακτηρίζεται από την μειωμένη ικανότητα των ασθενών να πραγματοποιούν ποικίλου βαθμού δραστηριότητες της καθημερινότητάς τους λόγω αδυναμίας ή/και δύσπνοιας. Με βάση τα αποτελέσματα της Euro Heart Survey on Congenital Heart Disease, η οποία αποτέλεσε την πρώτη επίσημη καταγραφή της καθημερινής κλινικής πρακτικής, όσον αφορά την παρακολούθηση και αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με ΣΚ σε ευρωπαϊκό επίπεδο, το 1/3 περίπου των ασθενών με ΣΚ εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα για άσκηση, ανεξάρτητα από την βαρύτητα της βλάβης (Γράφημα 1) (54).

Γράφημα 1: Μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου σε ασθενείς με διάφορους τύπους ΣΚ, συγκρινόμενη με τον γενικό πληθυσμό.



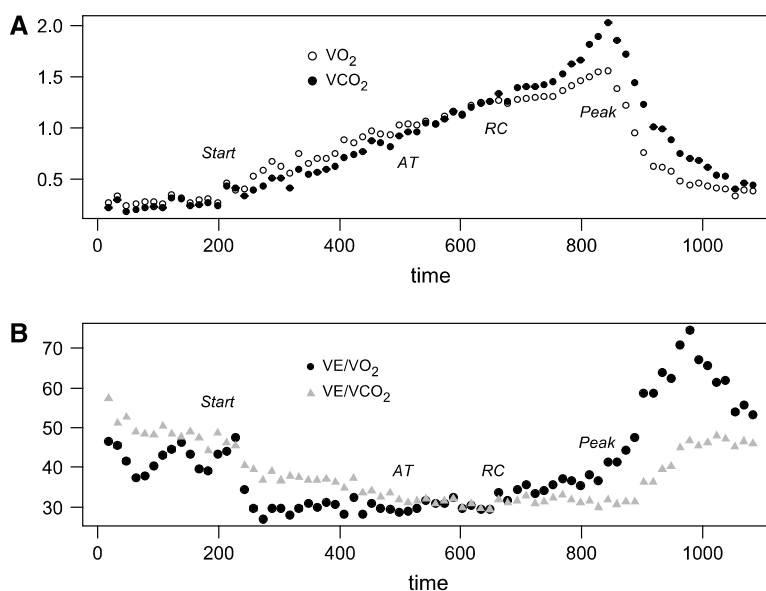
Αναπαραγωγή γραφήματος από το άρθρο “ Aerobic capacity in adults with various congenital heart diseases”, Am J Card 2001; 87:310 -319

ASD: Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, CCTGA: Συγγενώς διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων, ToF: Τετραλογία Fallot

Η λειτουργική ταξινόμησή της με βάση τη New York Heart Association (NYHA), αποτελεί ευρέως διαδεδομένο και εύχρηστο μέσο κατηγοριοποίησης της ικανότητας για άσκηση των ασθενών με ΚΑ. Ωστόσο στους ασθενείς με ΣΚ φαίνεται να μην είναι αξιόπιστος δείκτης, καθώς οι ασθενείς αυτοί τείνουν να αυτοπεριορίζονται και να υποεκτιμούν τα συμπτώματά τους (55).

Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ) είναι μια μέθοδος με αποδεδειγμένη προγνωστική αξία, η οποία προσφέρει ταυτόχρονη εκτίμηση της κατάστασης του καρδιαγγειακού, αναπνευστικού και μυϊκού συστήματος του ασθενούς κατά τη διάρκεια ελεγχόμενης άσκησης. Αποτελεί τα τελευταία χρόνια αναπόσπαστο μέρος της εκτίμησης των ασθενών με ΣΚ. Από τις παραμέτρους της ΚΑΔΚ η peak VO₂, η μέγιστη τιμή κατανάλωσης οξυγόνου (εκφραζόμενη σε ml/Kg/min) και η καμπύλη ανά λεπτό οξυγόνωσης προς αποβολή διοξειδίου του άνθρακα (VE/VCO₂) έχουν αποδεδειγμένη προγνωστική αξία (Γράφημα 2) (56). Για την καλύτερη επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων της ΚΑΔΚ οι ασθενείς ταξινομούνται σε τέσσερις ομάδες κατά Weber με βάση την μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου: Class A >20 ml/Kg/min, Class B 16-20 ml/Kg/min, Class C 10-15 ml/Kg/min και Class D <10ml/Kg/min. Τιμές VE/VCO₂ > 33 θεωρούνται παθολογικές, ενώ ασθενείς με τιμές >38 έχουν 10-πλάσιο κίνδυνο θανάτου (57,58).

Γράφημα 2: Καταγραφές από μια μεγίστη δοκιμασία κόπωσης με πρωτόκολλο Bruce ασθενούς μετά από επέμβαση Fontan: (Α) η κατανάλωση οξυγόνου (VO_2) και διοξειδίου του άνθρακα (VO_2) κατά τη διάρκεια του χρόνου, (Β) ο λόγος αερισμού προς αποβολή οξυγόνου (VE/VO_2) και διοξειδίου του άνθρακα (VE/VCO_2) κατά τη διάρκεια του χρόνου.



Αναπαραγωγή γραφήματος από το άρθρο “ Aerobic capacity in adults with various congenital heart diseases”, Am J Card 2001; 87:310 -319

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΑΣΚΗΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΚ

- **Καρδιαγγειακό, αναπνευστικό και μυοσκελετικό σύστημα**

Όπως προαναφέρθηκε, κατά τη διάρκεια της ΚΑΔΚ συμμετέχουν πέραν του καρδιαγγειακού και του αναπνευστικού συστήματος και το μυοσκελετικό σύστημα του ασθενούς. Η ικανότητα για άσκηση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη συνέργεια μεταξύ μυών και καρδιοαναπνευστικού συστήματος, η οποία επιτρέπει την μεταφορά επαρκούς ποσότητας οξυγόνου στους σκελετικούς μύες για τη διατήρηση του αερόβιου μεταβολισμού. Η παρουσία συγγενούς καρδιοπάθειας δύναται να επηρεάσει την συνέργεια μεταξύ των συστημάτων με αποτέλεσμα τον περιορισμό της ικανότητας για άσκηση του ασθενούς.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, κατά τη διάρκεια της άσκησης, η καρδιά αυξάνει την παροχή αίματος προς την συστηματική κυκλοφορία μέσω αύξησης της συχνότητάς της και του όγκου παλμού. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ύπαρξη συστολικής εφεδρείας της αριστερής κοιλίας και επαρκούς προφορτίου. Οι περισσότεροι τύποι ΣΚ χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη επί μακρόν φαινομένων φόρτισης πίεσης ή όγκου των κοιλιών. Αυτές οι αιμοδυναμικές διαταραχές οδηγούν προοδευτικά σε δυσλειτουργία της αριστερής, της δεξιάς ή/και των δυο κοιλιών (59,60). Μελέτες σε ασθενείς με συγγενώς διορθωμένη μετάθεση των

μεγάλων αγγείων, μετάθεση μεγάλων αγγείων μετά από επέμβαση atrial switch και σε ασθενείς μετά από επέμβαση Fontan ανέδειξαν σημαντική δυσλειτουργία της συστηματικής κοιλίας, 10-30 έτη μετά την αρχική επέμβαση (61-65). Δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας είναι συχνή σε ασθενείς με διαταραχές που προκαλούν υπερφόρτωση όγκου ή πίεσης αυτής όπως: πάθηση Ebstein, διορθωμένη ToF λόγω σημαντικού βαθμού ανεπάρκειας της πνευμονικής βαλβίδας, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, κολποκοιλιακές επικοινωνίες με συνοδό ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας και στένωση πνευμονικής βαλβίδας (66,67).

- **Αρρυθμίες**

Οι αρρυθμίες, υπερκοιλιακές και κοιλιακές, αποτελούν συχνό φαινόμενο στους ασθενείς με ΣΚ, οφειλόμενες στην ίδια την καρδιακή διαταραχή, τις αιμοδυναμικές επιπλοκές αυτής, αλλά και τις ουλές, απότοκες των χειρουργικών παρεμβάσεων. Επηρεάζουν την καρδιακή λειτουργία και μπορεί να οδηγήσουν σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις. Σύμφωνα με μελέτη των Li et al (68), ασθενείς με ΣΚ και κολπικό πτερυγισμό (μέση συχνότητα 106 ± 21 bpm) είχαν μειωμένη ικανότητα για άσκηση, επηρεασμένη συστολική λειτουργία της συστηματικής κοιλίας και χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση, ενώ οι Dimopoulos et al (69) έδειξαν ότι η παρουσία φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς με ΣΚ σχετίζεται με καλύτερη χρονότροπο απάντηση στην άσκηση και υψηλότερες τιμές peak VO₂.

- **Χρονότροπος απάντηση**

Η αύξηση της καρδιακής παροχής κατά την άσκηση είναι αποτέλεσμα αύξησης της καρδιακής συχνότητας. Η αδυναμία της καρδιάς να αυξήσει την συχνότητά της αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα τόσο στους ασθενείς με επίκτητη καρδιοπάθεια (70,71), όσο και στους ασθενείς με ΣΚ και σχετίζεται με μειωμένη ικανότητα για άσκηση (54,72,73).

- **Νοσήματα περικαρδίου**

Η μερική ή πλήρης απουσία του περικαρδίου αποτελούν σπάνιες διαταραχές της διάπλασης της καρδιάς με δυσμενείς επιπτώσεις στην λειτουργία αυτής (74-76). Πιο συχνή είναι η συμπίεστική περικαρδίτιδα, οντότητα που εμφανίζεται στο 0,2% των ασθενών μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση και συνδυάζεται με σημαντική έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας και της ικανότητας για άσκηση (77,78). Υψηλή υποψία αυτής της πάθησης θα πρέπει να υπάρχει σε όλους τους χειρουργημένους ασθενείς με ΣΚ, οι οποίοι εμφανίζουν ανεξήγητα μειωμένη ανοχή στην άσκηση.

- **Κυάνωση**

Η παρουσία κυάνωσης και πνευμονικής υπέρτασης έχει αρνητική επίδραση στην ικανότητα για άσκηση των ασθενών. Μελέτες σε ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger και σύμπλοκες κυανωτικές ΣΚ έχουν επιβεβαιώσει την μειωμένη ανοχή στην άσκηση των ασθενών αυτών (79).

Με την έναρξη της άσκησης, στους ασθενείς με διαφυγή αίματος από δεξιά προς τα αριστερά, παρατηρείται πτώση του κορεσμού του οξυγόνου λόγω μείωσης της ροής αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία, εν αντιθέσει με την αύξηση στην καρδιακή παροχή, λόγω αύξησης του προφορτίου της αριστερής κοιλίας μέσω της διαφυγής (80). Άμεσα μετά την έναρξη της άσκησης οι ασθενείς αυτοί μολονότι εμφανίζουν υπεραερισμό, έχουν σημαντικά περιορισμένη αναπνευστική εφεδρεία, όπως αυτή εκφράζεται από τον λόγο VE/VCO₂. Ο υπεραερισμός λειτουργεί ως ανασταλτικός παράγοντας για την εμφάνιση συμπτωματολογίας δύσπνοιας και επιτυγχάνει διατήρηση του pH και της μερικής πίεσης του CO₂ στην συστηματική κυκλοφορία σε σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα (81).

- **Αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ)**

Οι διαταραχές του ΑΝΣ συνδέονται με δυσμενή πρόγνωση στους ασθενείς με ΚΑ και στεφανιαία νόσο. Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού και της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς με ΣΚ. Η προγνωστική σημασία τους σ' αυτήν την κατηγορία των ασθενών παραμένει αντικείμενο ερευνών.

2.2.2 ΝΕΥΡΟΟΡΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Η ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος αποτελεί κοινό μηχανισμό σε ασθενείς με ΚΑ, ως απάντηση στη μειωμένη καρδιακή παροχή. Η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αλλά και η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης και ενδοθηλίνης αποτελούν πρόσθετους εκλυτικούς παράγοντες. Αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών, με γνωστή καρδιοτοξική δράση, είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ. Η μειωμένη αιματική ροή, απότοκος της χαμηλής καρδιακής παροχής, σε σκελετικούς μύες και νεφρούς, προκαλεί ενεργοποίηση του νευροενδοκρινικού συστήματος και περιφερικών αντανεκλαστικών που ελέγχουν τον αερισμό και την ινότροπη και χρονότροπη απάντηση των ασθενών στην άσκηση. Αυτή η αλληλουχία γεγονότων έχει ως συνέπεια την μειωμένη ανοχή των ασθενών στην άσκηση και την εμφάνιση συμπτωμάτων και σημείων ΚΑ (56).

I. ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ

Το 1964 ο Braunwald et al περιέγραψαν στο άρθρο τους “ The heart as an endocrine organ”, ότι η νορεπινεφρίνη συντίθεται στην καρδιά, θέτοντας την βάση για την αναγνώριση της καρδιάς ως ενδοκρινικό όργανο (82). Κατά τη διάρκεια έντονης μηχανικής φόρτισης των μυοκαρδιακών κυττάρων, τα νατριουρητικά πεπτίδια εκκρίνονται από κοκκία που υπάρχουν στους κόλπους και στις κοιλίες. Τα πεπτίδια αυτά έχουν νατριουρητική και αγγειοδιασταλτική δράση.

Η οικογένεια των νατριουρητικών πεπτιδίων αποτελείται από τρία πεπτίδια: το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (atrial natriuretic peptide, ANP), το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (brain natriuretic peptide, BNP) και το πεπτίδιο τύπου C.

Το 1981 οι Bold et al (83) παρατήρησαν την έκκριση μιας ουσίας από τον κόλπο που προκαλούσε νατριούρηση. Το 1988 ο Sudoh et al (84) ανακάλυψαν ένα νατριουρητικό πεπτίδιο στον εγκέφαλο των χοίρων, το οποίο και ονόμασαν εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο. Με περαιτέρω μελέτες διαπιστώθηκε ότι η αρχική σύνθεση αυτού το πεπτιδίου γινόταν στην καρδιά.

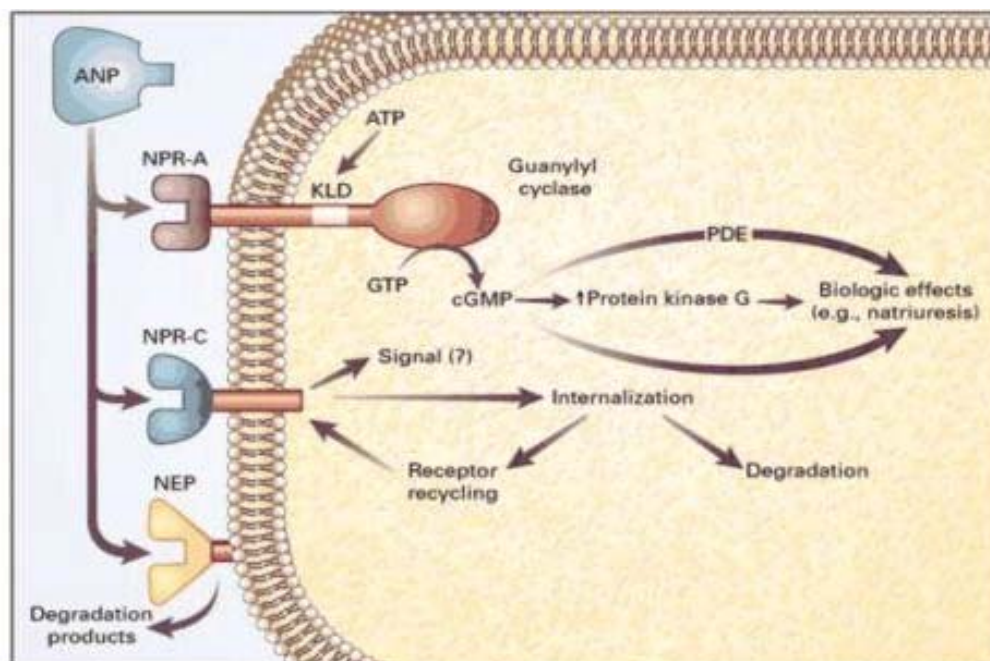
Κάθε πεπτίδιο έχει ένα πρόδρομο μόριο που κωδικοποιείται από ένα διαφορετικό γονίδιο. Τα γονίδια για το BNP και ANP του ανθρώπου βρίσκονται στο χρωμόσωμα 1. Παράγονται αρχικά ως προ-προ-ορμόνες που στη συνέχεια γίνονται ορμόνες, οι οποίες με τη δράση ενός ενζύμου με πρωτεολυτική δράση διασπώνται σε δυο πεπτίδια, ένα με αμινοτελικό άκρο το οποίο είναι ανενεργό (NT-proBNP και NT-proANP, αντίστοιχα) και σε ένα μικρότερο που είναι βιολογικά ενεργό. Το πρόδρομο μόριο του ANP αποτελείται από 126 αμινοξέα, ενώ του BNP από 108 και το δραστικό μόριο από 32. Τα βιολογικά ενεργά μόρια έχουν μεγάλες ομοιότητες μεταξύ τους. Περιέχουν ένα δακτύλιο 17 αμινοξέων με ενδομοριακή δισουλφιδική γέφυρα. Τα 11 από τα 17 αυτά αμινοξέα του δακτυλίου είναι ίδια στο ANP και BNP. Και τα δυο πεπτίδια παράγονται κυρίως στους κόλπους. Η έκφραση του mRNA του BNP στους κόλπους είναι σχεδόν διπλάσια των κοιλιών, αλλά λόγω της μεγαλύτερης μάζας των κοιλιών, κυρίως σε καταστάσεις φόρτισης των μυοκαρδιακών κυττάρων, το μεγαλύτερο ποσοστό του προέρχεται από τις κοιλίες. Για το νευροπεπτίδιο C έχουν περιγραφεί δυο τύποι ενεργών μορίων. Το υπεύθυνο για την παραγωγή του γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2. Έχει δυο πρόδρομα μόρια που παράγονται σε μεγάλες δόσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο ενδοθήλιο και σε μόλις ανιχνεύσιμες δόσεις στην καρδιά. Η συγκέντρωσή του στο πλάσμα είναι πολύ μικρή. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του ANP είναι 3 λεπτά, του BNP 22 και του CNP 2. Ο χρόνος για το NT-proBNP είναι 12 λεπτά (85, 86).

Η πυροδότηση της σύνθεσης των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι απότοκος της αυξημένης τάσης στα μυοκαρδιακά κύτταρα και της απελευθέρωσης φλεγμονωδών κυτταροκινών. Η

παραγωγή του BNP αυξάνει και σε περιπτώσεις υπερτροφίας, αλλά το κύριο ερέθισμα είναι η διάταση.

Τα πεπτίδια ασκούν τη δράση τους μέσω της αλληλεπίδρασης τους με τους υποδοχείς υψηλής συγγένειας που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων στόχων (Εικόνα 8) (87).

Εικόνα 8: Δράση του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου στα κύτταρα-στόχους. Το ANP συνδέεται με τον υποδοχέα A (NRP-A) και μέσω ATP τον ενεργοποιεί. Η κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP) ασκεί τη δράση της έμμεσα μέσω της κινάσης G ή μέσω μίας ή περισσότερων φωσφοδιεστεράσεων (PDEs) ή τέλος με άμεση δράση μέσω διαύλων νατρίου, ευαίσθητων στην αμιλορίδη στους νεφρούς. Το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτίδιο συνδέεται επίσης και με τον υποδοχέα C (NRP-C), μεταφέρεται στο εσωτερικό του κυττάρου και αποδομείται.



Αναπαραγωγή εικόνας από το άρθρο των Levin et al: Natriuretic peptides; NEJM 1986 (87)

Οι δράσεις των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι οι ακόλουθες:

ο Καρδιαγγειακή δράση

Σε πειραματόζωα η συνεχής έγχυση ANP μειώνει τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και την αρτηριακή πίεση (88). Αντιθέτως, υψηλές δόσεις αυξάνουν τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, παρά τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, πιθανώς λόγω ενεργοποίησης τασεοϋποδοχέων (89). Η πτώση της αρτηριακής πίεσης είναι απότοκος μείωσης του ενεργού προφορτίου, τόσο λόγω μετατόπισης ενδαγγειακού όγκου στον εξωκυττάριο χώρο, λόγω αυξημένης διαπερατότητας, όσο και λόγω της εγγενούς ιδιότητας του ANP να προκαλεί νατριούρηση (90). Το ANP μειώνει τη συμπαθητική δράση στα περιφερικά αγγεία, όχι μόνο με άμεση δράση στους τασεοϋποδοχείς, αλλά μειώνοντας την απελευθέρωση κατεχολαμινών

από τις απολήξεις των νευρώνων του αυτόνομου νευρικού συστήματος και τη συμπαθητική εκροή από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Τέλος, μειώνει περαιτέρω τον ουδό ενεργοποίησης του πνευμονογαστρικού, καταστέλλοντας την αντανακλαστική ταχυκαρδία και αγγειοσύσπαση που ακολουθεί τη μείωση του προφορτίου, διασφαλίζοντας έτσι τη σταθερή μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης (91-93).

Το BNP έχει παρόμοια καρδιαγγειακή δράση με το ANP. Το τύπου C έχει κυρίως αγγειοδιασταλτική δράση.

ο Νεφρική δράση

Η διουρητική δράση των νατριουρητικών πεπτιδίων οφείλεται τόσο στην άμεση δράση τους στα νεφρικά σωληνάκια, όσο και στην αιμοδυναμική των νεφρών. Το ANP προκαλεί διαστολή των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων και σύσπαση των άπω με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης στο αγγειώδες σπείραμα (94). Η αύξηση αυτή της πίεσης έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της σπειραματικής διήθησης (95,96). Το ANP αυξάνει επίσης την συσσώρευση του cGMP στα μεσαγγειακά κύτταρα με αποτέλεσμα την αύξηση της επιφάνειας διήθησης. Η συγκέντρωση του ANP στο πλάσμα, που δεν αυξάνει το ποσοστό διήθησης, προκαλεί νατριούρηση, υποδεικνύοντας ότι το πεπτίδιο έχει άμεση σωληναριακή δράση. Στον άνθρωπο η έγχυση κολπικού ή εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου σε δόσεις που προκαλούν αύξηση της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα λίγο περισσότερο από τη φυσιολογική, προκαλεί νατριούρηση που δεν σχετίζεται με τις μεταβολές της πίεσης στο αίμα. Επιπλέον, μειώνει τα επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης στο πλάσμα και αναστέλλει την έκκριση αλδοστερόνης που υποκινείται από την αγγειοτενσίνη II (96). Το C τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο, επίσης αναστέλλει την έκκριση αλδοστερόνης, αλλά η επίδραση του στην αρτηριακή πίεση και την απέκκριση άλατος και υγρών είναι μικρή (97,98).

ο Δράση στο ΚΝΣ

Αν και τα νατριουρητικά πεπτίδια δεν διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό έχουν κεντρική δράση μέσω περιοχών εκτός του φραγμού. Επιπροσθέτως, όλα τα νατριουρητικά πεπτίδια παράγονται στον εγκέφαλο. Ορμόνες, όπως η ενδοθελίνη (99), η βασοπρεσίνη (100) και η νορεπινεφρίνη (101) διεγείρουν την έκκριση του από τον υποθάλαμο, ενισχύοντας τη δράση των περιφερικών πεπτιδίων. Η δράση του στο εγκεφαλικό στέλεχος μειώνει την συμπαθητική διέγερση και συμμετέχει στην καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

ο Μηχανισμός πύξης

Τα νατριουρητικά πεπτίδια εμπλέκονται στον μηχανισμό πύξης, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

ΧΡΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΠΕΠΤΙΔΙΩΝ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Σε μια φυσιολογική καρδιά το BNP παράγεται από τους κόλπους. Σε συνθήκες φόρτισης, ωστόσο, η αύξηση του τοιχωματικού stress αποτελεί το ερέθισμα για την έκκριση και τη σύνθεση του προπετιδίου του BNP (pre-pro-BNP), το οποίο μετατρέπεται στο ανενεργό μόριο NT-proBNP και το ενεργό μόριο BNP. Και τα δυο μόρια απελευθερώνονται στην κυκλοφορία. Φυσιολογικά μεγάλες τιμές BNP και ANP παράγονται μόνο κατά την ενδομήτριο ζωή και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση ύδατος και ηλεκτρολυτών (102). Τα επίπεδα του NT-proBNP και BNP είναι πολύ υψηλά τις πρώτες τρεις μέρες της ζωής του νεογνού, ακολουθεί σημαντική μείωσή τους την πρώτη εβδομάδα και παραμένουν σε σταθερά επίπεδα μέχρι το δωδέκατο έτος της ηλικίας. Αντιθέτως, τα νεογνά με ΣΚ παρουσιάζουν προοδευτική αύξηση των τιμών του BNP κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας. Οι τιμές του είναι ελαφρώς μεγαλύτερες στις γυναίκες, αυξάνουν προοδευτικά με την ηλικία και έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων επηρεάζονται επίσης από το σωματικό βάρος (αντιστρόφως ανάλογη αύξηση) (103).

Μετρήσεις των νατριουρητικών πεπτιδίων σε καθημερινή βάση ανέδειξαν μικρές μεταβολές στις συγκεντρώσεις τους, οι οποίες πιθανά αντανακλούν διαταραχές στην παθοφυσιολογία αυτών των ασθενών. Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με ΚΑ, αύξηση στις τιμές των πεπτιδίων μεγαλύτερη από 20-30%, μεταξύ μηνιαίων μετρήσεων, σχετίζεται με σημαντικές μεταβολές στην κλινική κατάσταση και πρόγνωση αυτών των ασθενών.

Τα επίπεδα του BNP και NT-proBNP χρησιμοποιούνται κυρίως στην διαφορική διάγνωση της δύσπνοιας σε ασθενείς που προσέρχονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ).

Μεγάλος αριθμός μελετών έχουν αναγνωρίσει την διαγνωστική υπεροχή των νατριουρητικών πεπτιδίων συγκρινόμενων με τις συνήθεις διαγνωστικές μεθόδους (ηλεκτροκαρδιογράφημα, ακτινογραφία θώρακος, ιστορικό και κλινική εξέταση). Στην **Breathing Not Properly Study**, ο McCullough et al (104) έδειξαν, ότι τιμές BNP 100pg/ml μπορούσαν να διαγνώσουν ΚΑ με ευαισθησία 90% και ειδικότητα 73% στους ασθενείς που προσέρχονταν με δύσπνοια στο ΤΕΠ. Η **IMPROVE-CHF** (105) έδειξε ότι η γνώση των επιπέδων του NT-proBNP στο ΤΕΠ μείωνε τη διάρκεια της επίσκεψης κατά 21%, την πιθανότητα επανεισαγωγής σε διάστημα δυο μηνών κατά 35% και το συνολικό κόστος. Η εκτίμηση των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων αποτελεί μέρος του αλγορίθμου αντιμετώπισης ασθενών με δύσπνοια στο ΤΕΠ, βάσει των ευρωπαϊκών κατευθυντήριων οδηγιών (IIa, C) (106).

Σημαντικός είναι επίσης ο ρόλος των νατριουρητικών πεπτιδίων στην διαστρωμάτωση κινδύνου και στην πρόγνωση ασθενών με ΚΑ. Η **REDHOT Study** (107) έδειξε ότι τα επίπεδα εισαγωγής BNP (cut off value 200pg/ml) σχετιζόταν με την συχνότητα των επανεισαγωγών και την θνητότητα κατά τη διάρκεια τριών πρώτων μηνών (9% και 29%

αντίστοιχα). Ο Metra et al (108) ανέδειξε την ανεξάρτητη προγνωστική αξία των τιμών εισαγωγής και εξιτηρίου των ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση, οι Noveanu et al (109) βρήκαν ότι σε ασθενείς, οι οποίοι εισήχθησαν από το ΤΕΠ, περιοδικές μετρήσεις του BNP, κατά τη εισαγωγή, σε 24 και 48 ώρες, αλλά και πριν την έξοδο τους, σε συνδυασμό με τις τιμές εξόδου του NT-proBNP προέβλεπαν την πιθανότητα εμφάνισης θανάτου κατά τη διάρκεια ενός έτους, όχι όμως και την πιθανότητα επανεισαγωγής τους. Η προγνωστική σημασία του BNP και σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με ΚΑ στα πλαίσια της παρακολούθησής τους αναδείχθηκε και από την μελέτη του Jan et al (110), σύμφωνα με την οποία, προοδευτική αύξηση του BNP κατά τη διάρκεια των περιοδικών εκτιμήσεων των ασθενών σχετιζόταν με αυξημένη θνησιμότητα και θνητότητα.

Η αρχική ιδέα της χρήσης των νατριουρητικών πεπτιδίων ως στόχων θεραπείας ασθενών με ΚΑ ανήκει στον Murdoch et al (111), σύμφωνα με τον οποίο τα επίπεδα του BNP θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν με επιτυχία στην τιτλοποίηση των δόσεων των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (α -MEA). Μολονότι παρατηρήθηκαν κάποιες ευνοϊκές επιδράσεις στο αιμοδυναμικό προφίλ των ασθενών, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ήταν σε γενικές γραμμές περιορισμένα. Σε μια μεγαλύτερη διπλή, τυφλή μελέτη από τον Troughton et al (112), 69 ασθενείς με ήπια-μέτρια ΚΑ (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας 27%), οι οποίοι νοσηλεύτηκαν με μη-αντιρροπούμενη ΚΑ τυχαιοποιήθηκαν βάσει του θεραπευτικού πρωτοκόλλου που χρησιμοποιήθηκε. Στόχος της θεραπείας ήταν η μείωση των επιπέδων του NT-proBNP <200 pg/ml στην ομάδα του BNP και η αντιστάθμιση της ΚΑ με συνήθη μέτρα στην άλλη ομάδα. Η μέση παρακολούθηση ήταν 9.6 έτη. Τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (θάνατος, νοσηλεία) ήταν σημαντικά λιγότερα στην ομάδα του BNP συγκριτικά με τη δεύτερη ομάδα (19 έναντι 54 συμβαμάτων, $p=0.02$). Αν και τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά, ο μικρός αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη και η σχετικά μικρή περίοδος παρακολούθησης, την καθιστούν μετρίας κλινικής σημασίας.

Η μελέτη **GUIDE-IT** (**GUIDing Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment**) αποτελεί την μεγαλύτερη, έως τη συγγραφή της παρούσης διατριβής, και πλέον υποσχόμενη τυχαιοποιημένη, προοπτική, πολυκεντρική μελέτη θεραπείας ασθενών με ΚΑ με βάση τις τιμές των νατριουρητικών πεπτιδίων (biomarker-guided heart failure therapy). Συγκεκριμένα στην μελέτη θα τυχαιοποιηθούν 1100 ασθενείς με ΚΑ και κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας $<40\%$ κατά την έξοδό τους μετά από νοσηλεία για απορρύθμιση ΚΑ. Η μια ομάδα ασθενών θα λάβει θεραπεία βάση των επιπέδων του NT-proBNP (στόχος NT-proBNP <1000 pg/ml) και η άλλη συμβατική θεραπεία ΚΑ. Το πρώιμο καταληκτικό σημείο της μελέτης θα είναι ο θάνατος από καρδιολογική αιτία ή η επανεισαγωγή του ασθενούς λόγω απορρύθμισης.

Μέχρι του παρόντος η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία δεν έχει συμπεριλάβει στις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας της ΚΑ, τα νατριουρητικά πεπτίδια. Οι νέες, ωστόσο οδηγίες από το Αμερικάνικο Κολλέγιο και την Αμερικάνικη Εταιρεία Καρδιολογίας (ACC/AHA guidelines) θέτουν τα νατριουρητικά πεπτίδια ως Ib σύσταση για κατευθυνόμενη θεραπεία της ΚΑ (113).

II. ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Οι κυτταροκίνες είναι πεπτίδια με αυτοκρινική, παρακρινική και ενδοκρινική δράση (114). Οι κυτταροκίνες θεωρούνται διαμεσολαβητές της φλεγμονής με αποδεδειγμένο ρόλο τόσο στην καθεαυτή διαδικασία της αθηρογένεσης, όσο και της καρδιακής δυσλειτουργίας λόγω σήψης, μυοκαρδίτιδας, απόρριψης μοσχεύματος, αλλά και του συνδρόμου της χρόνιας ΚΑ *per se* (115-118). Πολλές θεωρίες έχουν διατυπωθεί σχετικά με το μηχανισμό ενεργοποίησης της έκκρισης των κυτταροκινών, αλλά και τη θέση παραγωγής τους σε ασθενείς με ΚΑ. Στην δυσλειτουργούσα καρδιά η αύξηση του τοιχωματικού stress διεγείρει την παραγωγή κυτταροκινών από τα μυοκαρδιακά κύτταρα, οι οποίες επιδρούν στην συσταλτικότητα και την αναδιαμόρφωση (remodeling) αυτής. Η υπερπαραγωγή αυτή κυτταροκινών με προφλεγμονώδη δράση και η απελευθέρωσή τους στην κυκλοφορία προκαλεί ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος (119,120). Έχει διατυπωθεί επίσης η άποψη ότι η παραγωγή των κυτταροκινών μπορεί να γίνει και από τους περιφερικούς ιστούς λόγω μειωμένης καρδιακής παροχής, ιστικής ισχαιμίας και υποξίας (119). Ένας άλλος μηχανισμός που έχει προταθεί βασίζεται στην αύξηση της διαπερατότητας του εντέρου (λόγω αύξησης της πίεσης στην μεσεντέρια φλέβα σε συμφορητική ΚΑ) που οδηγεί στην αλλόθεση (translocation) βακτηριδίων του εντέρου, απελευθέρωση ενδοτοξίνης, ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και παραγωγή φλεγμονής (121).

Η ανακάλυψη και μελέτη των ιδιοτήτων των κυτταροκινών οδήγησε στην παρατήρηση ότι πολλές εκδηλώσεις και χαρακτηριστικά του συνδρόμου της ΚΑ (καχεξία, αναιμία, υπολευκωματιναιμία, λευκοπενία, αύξηση ΤΚΕ, ινωδογόνου και πρωτεϊνών οξείας φάσης) θα μπορούσαν να ερμηνευθούν με βάση της βιολογικές δράσεις κάποιων από αυτές (122). Η πρώτη επιβεβαίωση αυτής της παρατήρησης έγινε από τον Levine et al το 1990 (123), ο οποίος χρησιμοποιώντας μια μέθοδο προσδιορισμού του TNF-α (Tumor necrosis factor -α, Παράγων νέκρωσης όγκου-α) έδειξε ότι τα επίπεδά του στο πλάσμα ασθενών με τελικού σταδίου ΚΑ ήταν αυξημένα. Η ανακάλυψη αυτή οδήγησε στην διατύπωση της υπόθεσης περί τοξικής δράσης των κυτταροκινών.

Οι κυριότερες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες οι οποίες συμμετέχουν στην ΚΑ περιλαμβάνουν την «οικογένεια» του TNF-α και της IL-1, και την IL-6.

- **TNF-α (Tumor necrosis factor –α, παράγοντας νέκρωσης όγκου-α)**

Οι βασικές ιδιότητες του TNF-α αναγράφονται στον (Πίνακα 7) (124). Με βάση τις υπάρχουσες μελέτες ο TNF-α ανευρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα στον ορό ασθενών με σοβαρή ΚΑ (NYHA III- IV) με ή χωρίς καχεξία (123-125). Παράλληλα με την αύξηση του TNF-α στους ασθενείς με ΚΑ ανευρίσκονται αυξημένοι και οι διαλυτοί υποδοχείς του στο περιφερικό αίμα (sTNF-αR1, sTNF-αR2). Οι υποδοχείς αυτοί προέρχονται από την απόσπαση των εξωκυττάρων τμημάτων των αντίστοιχων υποδοχέων του TNF-α που βρίσκονται στα κύτταρα-στόχους. Οι διαλυτοί υποδοχείς αποσπώνται από τους υποδοχείς TNF-α των κυττάρων –στόχων του και κυκλοφορούν στο αίμα, όπου δεσμεύουν τον TNF-α, γεγονός το οποίο οδήγησε στην υπόθεση ότι η απόσπαση από τα κύτταρα-στόχους του TNF-α αποτελεί πιθανά προσαρμοστικό μηχανισμό, που στοχεύει στην εξουδετέρωση των βλαπτικών επιδράσεων του TNF-α. Σύμφωνα με άλλες μελέτες η δέσμευση του TNF-α από τους διαλυτούς υποδοχείς του δεν οδηγεί στην εξουδετέρωση της δράσης του, αλλά δρα σταθεροποιητικά δημιουργώντας μια «δεξαμενή» TNF-α στην κυκλοφορία και παρατείνοντας έτσι τον χρόνο ημίσειας ζωής του (126,127). Τέλος, μπορεί η αύξηση των διαλυτών υποδοχέων να αποτελεί έναν δείκτη ενεργοποίησης του TNF-α σε τοπικό επίπεδο (128).

- **Ιντερλευκίνη -6 (IL-6)**

Η IL-6 αποτελεί ρυθμιστή της ανοσιακής απάντησης και της φλεγμονής (124). Παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα, αλλά και από τα T-λεμφοκύτταρα, το ενδοθήλιο των αγγείων και τους ινοβλάστες. Σύμφωνα με τις υπάρχουσες μελέτες η IL-6 είναι αυξημένη στον ορό ασθενών με ΚΑ, και η αύξησή της είναι ανάλογη της βαρύτητας της νόσου (125,129-131). Η IL-6 αποτελεί πλέον ανεξάρτητο και αξιόπιστο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας και θνητότητας σε ασθενείς με ΚΑ (132,133), ανεξάρτητο από την αιτιολογία της νόσου (130,134). Όπως και με τον TNF-α διαλυτοί υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R, sol gp 130R) που κυκλοφορούν στο πλάσμα, ανευρίσκονται σε αυξημένα επίπεδα σε ασθενείς με ΚΑ και πιθανόν διαθέτουν ιδιότητες αναστολέα δράσης της IL-6 (133).

- **Ιντερλευκίνη 1α και 1β (IL-1α, IL-1β)**

Μελέτες έχουν δείξει ότι όλα τα είδη θηλαστικών εκφράζουν δυο είδη γονιδίων σχετιζόμενων με την IL-1 (IL-1α IL-1β), η οποία μετέχει τόσο στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, όσο και στις διαδικασίες της φλεγμονής, μέσω της παραγωγής προσταγλανδινών. Μολονότι το κύριο κύτταρο παραγωγής της IL-1 είναι τα μονοκύτταρα, ωστόσο όλα τα κύτταρα του σώματος είναι σε θέση να την παράγουν (124), κάτω από ορισμένες συνθήκες. Η κλινική σημασία της IL-1 στο σύνδρομο της ΚΑ, αποτελεί ακόμη

αντικείμενο μελετών. Η αύξηση των υποδοχέων αυτής (IL-1βR) αποτελεί τον πλέον ευαίσθητο δείκτη ενεργοποίησής της (135).

Όπως αναφέρθηκε οι κυτταροκίνες είναι μερικά υπεύθυνες για την εξέλιξη και την επιδείνωση της ΚΑ. Στις γραμμές που ακολουθούν γίνεται μια συνοπτική ανάλυση των βλαπτικών επιδράσεών τους στο καρδιαγγειακό σύστημα.

- **Αρνητική ινότροπος δράση**

Έχουν περάσει περίπου 40 χρόνια από την πρώτη παρατήρηση των Lefler και Rovetto ότι ο ορός σηπτικών ασθενών περιείχε κάποιον «παράγοντα καταστολής του μυοκαρδίου» (136). Δυο δεκαετίες αργότερα ο παράγοντας αυτός μπόρεσε να αναγνωριστεί. Πρόκειται για τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες TNF-α και IL-1β, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την αναστρέψιμη καταστολή της καρδιακής λειτουργίας που παρατηρείται συχνά στο σηπτικό σύνδρομο (137). Οι κυτταροκίνες με γνωστή πλέον κατασταλτική του μυοκαρδίου δράση είναι ο TNF-α, η IL-1β, η IL-2 και η IL-6 (138).

- **Απόπτωση μυοκαρδιακών κυττάρων**

Ο όρος απόπτωση χρησιμοποιείται για την περιγραφή του φαινομένου του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Παρατηρείται, υπό φυσιολογικές συνθήκες, στα αιμοποιητικά κύτταρα, αλλά και σ' όλα τα κύτταρα του οργανισμού που ανανεώνονται (139), ενώ πιστεύεται ότι μετέχει στην παθοφυσιολογία πολλών νοσημάτων (αυτοάνοσα νοσήματα, εκφυλιστικά νοσήματα ΚΝΣ) (140), συμπεριλαμβανομένου και του καρδιαγγειακού συστήματος. Τα μυοκαρδιακά κύτταρα που υφίστανται απόπτωση διατηρούν ακέραιη την κυτταρική τους μεμβράνη, δεν απελευθερώνουν CPK, ενώ διατηρούν ακέραιη και την ικανότητά τους να συστέλλονται (141). Έχει βρεθεί ότι ο TNF-α προάγει την απόπτωση στα μυοκαρδιακά κύτταρα μέσω ενός μηχανισμού που σχετίζεται με την σφιγγοσίνη (141). Πιθανή είναι η επίδραση και του NO μέσω επαγωγής από τον TNF-α του ενζύμου iNOS (142).

- **Υπερτροφία μυοκαρδιακών κυττάρων**

Σε πειραματικά μοντέλα έχει βρεθεί ότι η αυξημένη συγκέντρωση TNF-α στο μυοκάρδιο μετά από συνθήκες έντονης φόρτισης (ενδοτοξιναιμία), είναι αρκετή ώστε να προκαλέσει υπερτροφία αυτού. Η δράση του αυτή είναι αποτέλεσμα αύξησης της πρωτεϊνσύνθεσης και ελάττωσης του καταβολισμού των πρωτεϊνών στα μυοκαρδιακά κύτταρα (143). Παρόμοια δράση έχει βρεθεί ότι ασκεί στο μυοκάρδιο πειραματόζωων και η IL-6 μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων gp130 (144). Τέλος, η IL-1 έχει διαπιστωθεί ότι προκαλεί υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων, ενώ αναστέλλει την ανάπτυξη των καρδιακών ινοβλαστών (145). Οι παραπάνω δράσεις των κυτταροκινών πιθανόν να αποτελούν προστατευτικούς

μηχανισμούς του μυοκαρδίου σε συνθήκες καταπόνησης, η υπερέκκρισή τους, ωστόσο, σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ, έχει αντίθετα αποτελέσματα.

- **Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου**

Η μειωμένη ανοχή των ασθενών με ΚΑ στην κόπωση αποτελεί ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Η εκδήλωση αυτή είναι απότοκος τόσο της μειωμένης καρδιακής παροχής της δυσλειτουργούσας καρδιάς, όσο και των διαταραχών των περιφερικών αγγείων και των σκελετικών μυών. Η μειωμένη ικανότητα των περιφερικών αγγείων για διαστολή, ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα, έχει αποδοθεί μεταξύ άλλων στην μειωμένη ικανότητα του ενδοθηλίου να παράγει NO (146). Οι παραπάνω διαταραχές είναι δυνατόν να ερμηνευθούν με βάση τις βιολογικές δράσεις του TNF-α, ο οποίος αφενός προκαλεί μείωση των επιπέδων του ενζύμου eNOS, που ευθύνεται για την παραγωγή NO στο ενδοθήλιο (147) και αφετέρου εμποδίζει την σύνθεση και αυξάνει τον καταβολισμό των πρωτεϊνών στους σκελετικούς μύες (148). Επιπρόσθετα, ο TNF-α είναι δυνατόν να προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μέσω της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου (149,150).

Σύμφωνα με μελέτες η IL-6 δύναται σε πειραματικό επίπεδο να παραχθεί και στο ενδοθήλιο (151). Η τοπική αυτή παραγωγή πιθανά να συμβάλλει στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που παρατηρείται σε ασθενείς με ΚΑ, προκαλώντας διαταραχές του αγγειακού τόνου (151) και των περιφερικών αντιστάσεων, αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας (152) και απώλειας μυϊκής μάζας (153).

Πίνακας 7: Δράσεις του TNF-α.

Ενδογενές πυρετογόνο

Κυτταροτοξικές και κυτταροστατικές ιδιότητες

Συμμετέχει και ρυθμίζει την φλεγμονώδη αντίδραση ασκώντας παρακρινική και αυτοκρινική δράση στα λευκοκύτταρα

Διεγείρει τα μακροφάγα για την παραγωγή άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1β, IL-6), αλλά και του ιδίου

Σε υψηλές συγκεντρώσεις ($> 10^8$ mol/L) έχει ενδοκρινική δράση προκαλώντας υπόταση, ενδαγγειακή πήξη και καχεξία

Ο TNF-α και οι ιντερλευκίνες 1β και 6 μαζί με μια πλειάδα άλλων φλεγμονωδών διαμεσολαβητών και βιοδεικτών ανευρίσκονται σε υψηλά επίπεδα σε ασθενείς με ΚΑ (154). Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες ενεργοποιούνται στα αρχικά στάδια της καρδιακής δυσλειτουργίας και η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα αυξάνεται προϊούσης της καρδιακής ανεπάρκειας (155) και της βαρύτητας της νόσου (156), ανεξάρτητα από την αιτιολογία της καρδιακής βλάβης.

Μεγάλος είναι ο αριθμός των μελετών που συσχετίζουν τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών με την θνησιμότητα και θνητότητα στους ασθενείς με ΚΑ. Στη μελέτη **VEST** (Vesnarinone Trial) (157), παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ΚΑ, βάσει των κυκλοφορούντων επιπέδων του TNF-α. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και με τα επίπεδα της IL-6, αλλά και των διαλυτών υποδοχέων του TNF-α. Η εφαρμογή μοντέλου πολυμεταβλητής ανάλυσης κινδύνου κατά Cox έδειξε ότι ο TNF-α, η IL-6 και οι διαλυτοί υποδοχείς του TNF-α (sTNFR1 και sTNFR2) ήταν σημαντικοί ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μαζί με την κατάταξη κατά NYHA και το κλάσμα εξώθησης. Σε μια μικρότερη μελέτη ο Rauchhaus et al (158) ανέδειξε τον sTNFR1 ως τον πιο σημαντικό και ακριβή προγνωστικό δείκτη. Αυξημένα επίπεδα του gp130 είχαν θετική συσχέτιση με την εμφάνιση θνητότητας από καρδιαγγειακά και μη αίτια στην μελέτη **CORONA** (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure), σε αντίθεση με τα επίπεδα της IL-6 (159).

Η πλειοτροπική δράση των κυτταροκινών σε συνδυασμό με την προγνωστική τους αξία αποτέλεσε τα τελευταία χρόνια αντικείμενο πολλών μελετών. Παρά τα απογοητευτικά αποτελέσματα των στοχευμένων με βάση τις κυτταροκίνες θεραπειών στους ασθενείς με ΚΑ, η συνεχιζόμενη έρευνα οδήγησε στην καλύτερη κατανόηση της δράσής τους, αλλά και στην ανακάλυψη και άλλων φλεγμονωδών βιοδεικτών (sST2, galectine-3, pentraxin-3) με πιθανά ισχυρότερη προγνωστική σημασία (160).

2.2.3 ΝΕΥΡΟΟΡΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΚ

I. ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ

Κοινό χαρακτηριστικό των ΣΚ με χρόνια σημαντική αιμοδυναμική επιβάρυνση, παρά την μεγάλη ετερογένεια που παρουσιάζουν, είναι η χαμηλή καρδιακή παροχή και η τάση του μυοκαρδιακού τοιχώματος, η οποία, όπως προαναφέρθηκε, προκαλεί ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος.

Η ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος σε ασθενείς με ΣΚ αποτέλεσε αντικείμενο πολλών μελετών τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Οι περισσότερες μελέτες, ωστόσο, αφορούσαν σε παιδιατρικούς ασθενείς με συγκεκριμένους τύπους ανατομικής διαταραχής και περιοριζόταν στην μελέτη ενός μόνο νευροορμονικού συστήματος. Ο Bolger et al (53) το 2002 ήταν ο πρώτος ο οποίος, κατάφερε να συσχετίσει τα αυξημένα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων, της ενδοθηλίνης 1 (ET-1), της νορεπινεφρίνης, της ρενίνης και της αλδοστερόνης με δείκτες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση των ασθενών με ΚΑ και που σχετίζονται με την βαρύτητα της νόσου και τη καρδιακή λειτουργία. Ο τύπος της

ανατομικής διαταραχής ήταν ανεξάρτητος της παρατηρούμενης νευροορμονικής δραστηριότητας.

Η ανάδειξη της κλινικής χρησιμότητας των νατριουρητικών πεπτιδίων, σε συνδυασμό με την ευκολία στην μέτρησή τους σε ασθενείς με ΚΑ, έθεσε τη βάση για την μελέτη τους και σε πληθυσμούς ασθενών με ΣΚ.

Η Eindhoven et al (161) σε μια μεγάλη συστηματική ανάλυση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας ανέδειξε την συσχέτιση μεταξύ των νατριουρητικών πεπτιδίων και της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με διάφορους τύπους ΣΚ. Τα επίπεδα του BNP είναι αυξημένα σ' όλους τους ασθενείς με ΣΚ, ακόμα και σε ασυμπτωματικούς, και ανεξάρτητα από τον τύπο της ανατομικής διαταραχής. Οι τιμές των νατριουρητικών πεπτιδίων, ως γνωστόν, εμφανίζουν συσχέτιση με την ηλικία και το φύλο. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώθηκε και στους πληθυσμούς ασθενών με ΣΚ.

Από το 1954, όπου ο Lillehei et al (20) δημοσίευσαν την πρώτη διορθωτική επέμβαση σε ασθενείς με ToF το 1954, έως σήμερα, το προσδόκιμο επιβίωσης αυτών των ασθενών έχει βελτιωθεί σημαντικά. Παρά τη σημαντική μείωση της μετεγχειρητικής θνησιμότητας και θνητότητας, η ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας και η συνεπακόλουθη δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας αποτελούν συχνή αιτία νοσηρότητας σ' αυτήν την κατηγορία ασθενών. Τα επίπεδα του BNP ήταν ανάλογα του βαθμού διάτασης της δεξιάς κοιλίας και της ανεπάρκειας της πνευμονικής βαλβίδας σ' όλες τις μελέτες. Η χρήση του BNP ως δείκτη για τον καθορισμό της κατάλληλης χρονικής στιγμής αντικατάστασης της πνευμονικής βαλβίδας αποτελεί αντικείμενο πολλών μελετών (161,162).

Οι ασθενείς με συστηματική δεξιά κοιλία, εμφανίζουν κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της ζωής τους δυσλειτουργία αυτής, καθώς η μορφολογικά δεξιά κοιλία αυτών των ασθενών είναι επιφορτισμένη να επιτελεί τον ρόλο της αριστερής. Η αντιμετώπιση τους είναι δύσκολη και η έγκαιρη αναγνώριση της δυσλειτουργίας είναι ζωτικής σημασίας για την μετέπειτα πορεία αυτών των ασθενών. Τα επίπεδα του BNP είναι αυξημένα αναλόγως του βαθμού δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Μεταξύ των μελετών σε ασθενείς με συστηματική δεξιά κοιλία, τρεις δεν κατάφεραν να αναδείξουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων του BNP και του βαθμού δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας (163). Σημαντική ήταν ωστόσο η ανεύρεση συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων του ANP και του κλάσματος εξώθησης της δεξιάς κοιλίας. Μια πιθανή εξήγηση αυτού του ευρήματος είναι η ιδιαίτερη παθοφυσιολογία αυτών των ασθενών και οι εκτεταμένες ουλές στους κόλπους τους μετά από επεμβάσεις Mustard ή Senning. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν ποικίλου βαθμού ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας, απότοκο διάτασης του τριγλωχινικού δακτυλίου. Πρώιμη ανίχνευση της επιδείνωσης της ανεπάρκειας σ' αυτούς τους ασθενείς είναι πολύ σημαντική. Η μέτρηση των επιπέδων του BNP θα μπορούσε να συμβάλλει στην έγκαιρη αναγνώριση της

επιδείνωσης της ανεπάρκειας, καθώς αρκετές μελέτες έχουν διαπιστώσει την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ BNP και τριγλωχινικής ανεπάρκειας (161).

Οι ασθενείς με μονήρη κοιλία και κυκλοφορία Fontan, ανήκουν στις σύμπλοκες ΣΚ που απαιτούν δια βίου παρακολούθηση. Η καλή λειτουργία της μονήρους κοιλίας αυτών των ασθενών είναι ζωτικής σημασίας για την μακροπρόθεσμη επιβίωσή τους. Εν αντιθέσει με τις προαναφερθείσες σύμπλοκες ΣΚ τα επίπεδα BNP στους ασθενείς αυτούς συγκρίνονται μ' αυτά των μαρτύρων (controls). Μια πιθανή εξήγηση είναι η αποφόρτιση της κοιλίας μετά την επέμβαση Fontan, καθώς τα επίπεδα του BNP σχετίζονται με την φόρτιση όγκου και το τοιχωματικό stress των κοιλιών. Θετική συσχέτιση, ωστόσο, διαπιστώθηκε μεταξύ των επιπέδων του BNP και της βαρύτητας της νόσου στους συμπτωματικούς ασθενείς. Ο υπολογισμός των επιπέδων του νατριουρητικού πεπτιδίου σ' αυτήν την κατηγορία ασθενών θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην πρώιμη αναγνώριση της ανεπαρκούς κοιλίας (161).

Η πρόοδος της ιατρικής στον τομέα της προγεννητικής διάγνωσης, αλλά και της θεραπευτικής προσέγγισης των ΣΚ έχει σαν αποτέλεσμα ο μεν αριθμός των ασθενών που εμφανίζουν πνευμονική υπέρταση να έχει μειωθεί, αλλά το προσδόκιμο αυτών που έχουν υποβληθεί σε παρηγορητικές επεμβάσεις να έχει αυξηθεί. Η θνητότητα και η θνησιμότητα, κυρίως απότοκος ΚΑ, ωστόσο, παραμένει σε υψηλά ποσοστά σ' αυτήν την κατηγορία ασθενών. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει συσχετίσει τη παρουσία κύανωσης με τα αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων. Σε πρόσφατη μελέτη της Trojarska et al (164), σε 53 ενήλικες ασθενείς με κυανωτικές ΣΚ τα επίπεδα του BNP εμφάνιζαν αρνητική συσχέτιση με το peak VO₂ και θετική με το VE/VCO₂. Είναι σημαντικό, ωστόσο, να τονίσουμε ότι η κύανωση προκαλεί απευθείας διέγερση των καρδιακών μυοκυττάρων για την έκκριση BNP και ANP, με αποτέλεσμα τα επίπεδά τους να είναι υψηλά στους ασθενείς με κύανωση, ακόμα και σε απουσία δυσλειτουργίας της συστηματικής κοιλίας.

Τα νατριουρητικά πεπτίδια αποτελούν δείκτες λειτουργικής κατάστασης και καρδιακής λειτουργίας και σε ασθενείς με απλές μορφές ΣΚ. Σύμφωνα με την πρόσφατη μελέτη της Eindhoven et al (165), σε ασθενείς με μεσοκοιλιακή και μεσοκοιλιακή επικοινωνία τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων μπορούν να αποτελέσουν δείκτες εκτίμησης της λειτουργικής κατάστασης, της καρδιακής λειτουργίας και του αιμοδυναμικού προφίλ αυτών των ασθενών. Τα επίπεδά τους σε ασθενείς με μη διορθωμένες επικοινωνίες και συμπτωματικούς ήταν αυξημένα σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (controls) και τους ασυμπτωματικούς. Ο βαθμός της επικοινωνίας (shunt) και η πίεση της πνευμονικής αρτηρίας σχετιζόταν σε μεγάλο βαθμό με τα επίπεδα των κυκλοφορούντων νατριουρητικών πεπτιδίων. Η παρατήρηση αυτή έχει μεγάλη κλινική σημασία, καθώς επιτρέπει την εκτίμηση της σοβαρότητας της επικοινωνίας και την πρώιμη αναγνώριση των ασθενών που χρήζουν άμεσης παρέμβασης.

Τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων παρουσιάζουν σημαντική αύξηση λίγες ώρες μετά τη σύγκλειση της επικοινωνίας και επιστρέφουν στις τιμές προ της σύγκλεισης μετά την

πάροδο του χρόνου. Ο Man et al (166) παρατήρησε ότι τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων σε παιδιά, 9.2 χρόνια μετά από σύγκλειση της μεσοκοιλιακής τους επικοινωνίας, παρέμειναν υψηλότερα των φυσιολογικών μαρτύρων, πιθανότατα λόγω της μετεγχειρητικής ουλής ή του εμβολώματος. Ο Eerola et al (167), παρατήρησε σημαντική διαφορά στα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική ή επεμβατική θεραπεία, ένα χρόνο μετά τη σύγκλειση. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να οφείλεται στην ταχύτερη αιμοδυναμική βελτίωση και αναδιαμόρφωση που λαμβάνει χώρα στους ασθενείς μετά από επεμβατική σύγκλειση με μικροσυσκευή και του μεγέθους του ελλείμματος, καθώς, ως γνωστόν, τα μεγαλύτερα ελλείμματα αντιμετωπίζονται, ως επί το πλείστον χειρουργικά.

Η πρόγνωση αποτελεί το κλειδί για την προσέγγιση των ασθενών με ΣΚ. Η διαστρωμάτωση κινδύνου σ' αυτήν την κατηγορία ασθενών είναι πολύ σημαντική για την λήψη αποφάσεων που αφορούν στην θεραπευτική αντιμετώπισή τους, επεμβατική ή χειρουργική. Η ετερογένεια τους, ωστόσο, καθιστά δυσχερή την εφαρμογή δεικτών με καθιερωμένη προγνωστική αξία, όπως η λειτουργική κλάση κατά NYHA, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και η ικανότητα για άσκηση. Τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι ανεξάρτητα από τον τύπο της διαταραχής και ως εκ τούτου μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως κοινοί προγνωστικοί δείκτες στο σύνολο των ασθενών με ΣΚ (168).

Ο Giannakoulas et al (169) σε μια προοπτική μελέτη 49 ασθενών με διάφορους τύπους ΣΚ έδειξε ότι τιμές BNP >78 pg/ml και ANP > 146 pg/ml έχουν ισχυρή προγνωστική αξία, όσον αφορά την εμφάνιση θανάτου. Ο μικρός αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη και ο μικρός χρόνος παρακολούθησης δεν επιτρέπουν την καθιέρωση αυτών των τιμών ως τιμών αναφοράς.

Το σύνδρομο Eisenmenger, η πιο ακραία μορφή κυανωτικής ΣΚ, είναι μια πολυοργανική νόσος, με αυξημένα ποσοστά θνητότητας και θνησιμότητας. Τα τελευταία χρόνια στοχευμένες θεραπείες σ' αυτούς τους ασθενείς φαίνεται να βελτιώνουν τόσο τις αιμοδυναμικές τους παραμέτρους και την ικανότητα τους για άσκηση, όσο και την πρόγνωση τους. Η διαστρωμάτωση κινδύνου, λοιπόν, σ' αυτούς τους ασθενείς φαίνεται να είναι μείζονος σημασίας για τον καθορισμό εκείνων που μπορούν να ωφεληθούν απ' τις υπάρχουσες θεραπείες. Σύμφωνα με μελέτη του Diller et al (170) τιμές BNP >104 pg/ml σχετιζόταν με τετραπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης θανάτου, ενώ νεώτερη μελέτη από τον Reardon et al (171), καθόρισε την τιμή BNP >140 pg/ml ως βάση για την αναγνώριση ασθενών υψηλού κινδύνου για εμφάνιση μείζονος καρδιολογικού συμβάματος, συμπεριλαμβανομένου θανάτου ή νοσηλείας λόγω απορρύθμισης ΚΑ.

Εν κατακλείδι, τα νατριουρητικά πεπτιδία φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αναγνώριση της ΚΑ στους ασθενείς με ΣΚ, αλλά και της προόδου της νόσου και της αποτελεσματικότητας της εφαρμοσθείσας θεραπείας. Η μεγάλη όμως ετερογένεια, μεταξύ

των ασθενών με ΣΚ, καθιστά δυσχερή την καθιέρωση διαγνωστικών τιμών αναφοράς με ευρεία χρήση.

II ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

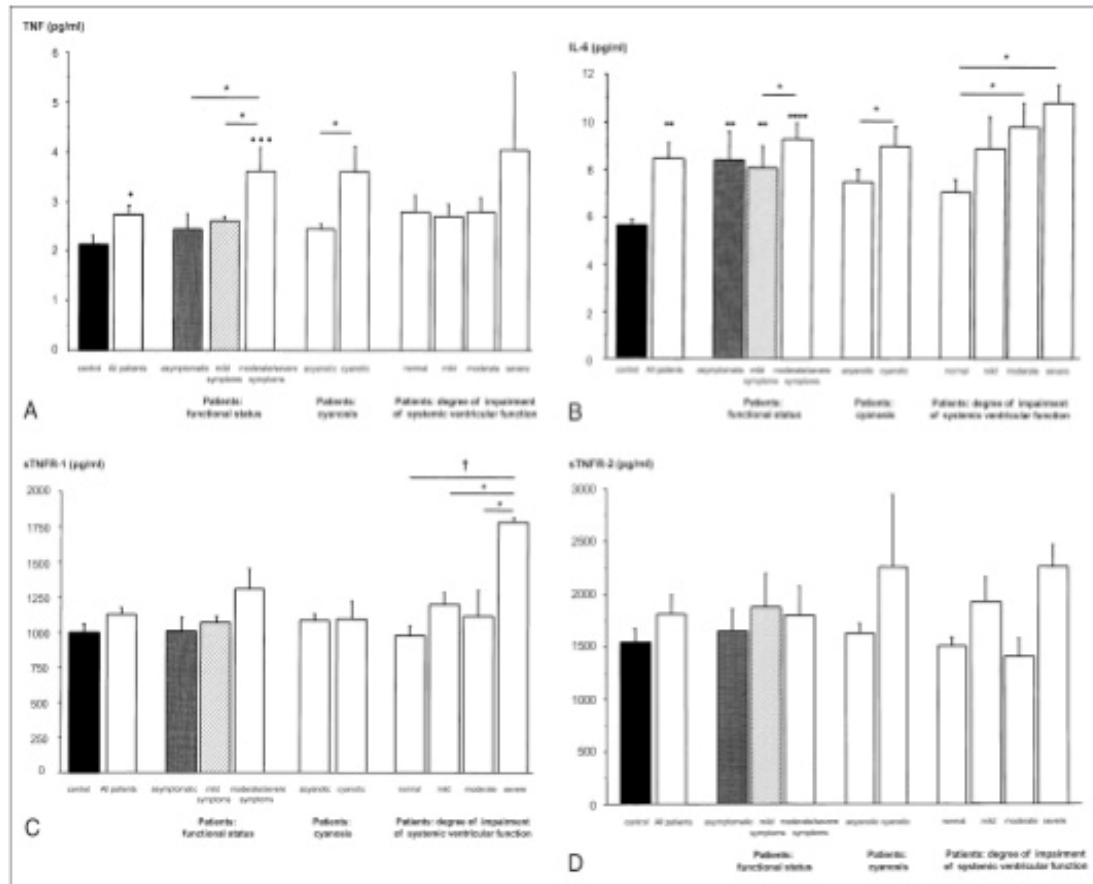
Τα αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών αποτελούν, όπως προαναφέρθηκε, κοινό χαρακτηριστικό των ασθενών με ΚΑ, ανεξάρτητα από την αιτία της καρδιακής βλάβης. Ενεργοποίηση κυτταροκινών και άλλων φλεγμονωδών βιοδεικτών έχει διαπιστωθεί και στους ασθενείς με ΣΚ. Ο αριθμός ωστόσο των μελετών είναι περιορισμένος και αφορά, ως επί το πλείστον, παιδιατρικούς ασθενείς. Η πρώτη αναφορά στην ενεργοποίηση του συστήματος των κυτταροκινών σε ασθενείς με ΣΚ έγινε από τον Takaya et al (172), ο οποίος διαπίστωσε αυξημένα επίπεδα του TNF-α σε παιδιά με μεσοκοιλιακή επικοινωνία συγκρινόμενα με φυσιολογικούς συνομήλικους. Ακολούθησε ο Lequier et al (173) σύμφωνα με την μελέτη του οποίου, το 40% των νεογνών με διάφορους τύπους ΣΚ εμφάνιζαν αυξημένα επίπεδα βακτηριακής ενδοτοξίνης, η οποία σχετιζόταν με δυσμενή πρόγνωση. Το 2003 η Sharma et al (174) σε μια μελέτη 52 ενήλικων ασθενών με διάφορους τύπους ΣΚ έδειξε ότι οι ασθενείς με ΣΚ, ανεξάρτητα του τύπου της βλάβης, είχαν αυξημένα επίπεδα TNF και IL-6 συγκρινόμενοι με φυσιολογικά άτομα. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα του TNF ήταν σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς σε NYHA III/IV συγκρινόμενα με τους ασθενείς σε NYHA I/II (Εικόνα 9). Τα επίπεδα της IL-6 κατά ανάλογο τρόπο ήταν αυξημένα σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή νόσο (NYHA III/IV). Τα ευρήματα αυτά ήταν ανεξάρτητα του τύπου της καρδιακής βλάβης. Οι ασθενείς με κυανωτικές ΣΚ είχαν αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών, συγκρινόμενοι με τις μη κυανωτικές μορφές. Η κυάνωση, λοιπόν, ενδέχεται να αποτελεί σημαντικό ερέθισμα ενεργοποίησης του ανοσολογικού μηχανισμού σε ασθενείς με ΣΚ, εύρημα το οποίο είναι συμβατό με προηγούμενη μελέτη των Hasper et al (175) σε ασθενείς με ΚΑ.

Η πρώτη, ως την συγγραφή της παρούσης διατριβής, μελέτη της προγνωστικής αξίας των κυτταροκινών έγινε από την ομάδα της Chamakou et al (176), η οποία μελέτησε τις διακυμάνσεις των επιπέδων της IL-6, του TNF-α, της IL-10 και των NT proBNP και NT-proANP σε 28 ενήλικες ασθενείς με μεσοκοιλιακή επικοινωνία πριν και μετά την διαδερμική σύγκλειση αυτής με μικροσυσκευή. Η IL-6 φαίνεται να αποτελεί καλύτερο δείκτη της φλεγμονώδους δραστηριότητας σ' αυτήν την κατηγορία ασθενών. Ο μικρός αριθμός ασθενών και ο μικρός χρόνος παρακολούθησης των ασθενών δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών αποτελεσμάτων όσον αφορά την προγνωστική σημασία των κυτταροκινών.

Το σύνδρομο της ΚΑ σε ασθενείς με ΣΚ εμφανίζει αρκετές ομοιότητες με το αντίστοιχο σε ασθενείς με επίκτητες καρδιοπάθειες, όσον αφορά το νευροορμονικό προφίλ αυτών των ασθενών, που φαίνεται να επεκτείνονται και στο σύστημα των κυτταροκινών. Η κλινική και

προγνωστική σημασία των κυτταροκινών στο σύνολο των ασθενών με ΣΚ αποτελεί αντικείμενο μελετών.

Εικόνα 9: Επίπεδα TNF-α και IL-6 σε ασθενείς με ΣΚ και σε φυσιολογικά άτομα.



Αναπαγωγή από το άρθρο Elevated Circulating Levels of Inflammatory Cytokines and Bacterial Endotoxin in Adults with Congenital Heart Disease. Sharma et al. Am J Cardiol 2003; 92:188-192 (175)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:

3.1 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η κατάθλιψη είναι από τις πλέον κοινές ψυχιατρικές διαταραχές με προοδευτικά αυξανόμενη επίπτωση και επιπολασμό στον Δυτικό κόσμο, η οποία αναμένεται έως το 2020 να αποτελεί την δεύτερη αιτία ανικανότητας και αναπηρίας και το συχνότερο αίτιο αυτοκτονίας (177).

Η κατάθλιψη είναι μια πάθηση που ακολουθεί την ανθρωπότητα από τα πρώιμα στάδια της ύπαρξής της έως και σήμερα. Οι πρώτες περιγραφές καταθλιπτικής συνδρομής απαντώνται σε κείμενα Αιγυπτίων και Σουμερίων λογίων του 2600 π.Χ. Ο Ιπποκράτης χρησιμοποιώντας τους όρους μελαγχολία και μανία, απέδιδε την κατάθλιψη σε βιολογικές μεταβολές. Ο όρος μανία αντιστοιχούσε στις λειτουργικές ψυχώσεις, ενώ ο όρος μελαγχολία στις χρόνιες ψυχικές διαταραχές. Ο Όμηρος στην Ιλιάδα περιγράφει την αυτοκτονία του Αίαντα ως αποτέλεσμα της έντονης λύπης και της κατάθλιψής του. Η πρώτη φορά που χρησιμοποιήθηκε ο όρος κατάθλιψη ήταν το 1660 μ.Χ. , ενώ η ευρεία χρήση του όρου επικράτησε μόλις τον 19^ο αιώνα μ.Χ. (178).

Παρά το γεγονός ότι μεγάλος αριθμός μελετών έχει εκπονηθεί όλα αυτά τα χρόνια σχετικά με την κατάθλιψη, η ακριβής αιτιοπαθογένεια της δεν έχει πλήρως κατανοηθεί. Αρχικά, λόγω της άρρηκτης σχέσης της με τη διαδικασία του πένθους, η κατάθλιψη είχε θεωρηθεί ως αντίδραση στα τραυματικά γεγονότα της ζωής. Η αλματώδης ανάπτυξη της νευροφαρμακολογίας και των νευροεπιστημών τις τελευταίες δεκαετίες οδήγησε στην ανακάλυψη ποικίλων βιολογικών και εγκεφαλικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην εκδήλωσή της. Σήμερα πιστεύεται ότι η κατάθλιψη είναι μια πολυπαραγοντική νόσος, απότοκος αλληλεπίδρασης γενετικών, βιολογικών και ψυχοκοινωνικοοικονομικών παραγόντων.

Η ακριβής διάγνωση της κατάθλιψης είναι δύσκολη, καθώς η σαφής διάκριση μεταξύ μειωμένης διάθεσης και της καταθλιπτικής διαταραχής είναι τις περισσότερες φορές δυσχερής (178).

Καταθλιπτικό συναίσθημα: Είναι το σε κάθε δεδομένη χρονική στιγμή, βραχύβιο, δυσάρεστο ή αρνητικό υποκειμενικό αίσθημα ή βίωμα ενός ατόμου. Εκφράζεται με συγκεκριμένους συμπεριφορικούς τρόπους, εξαρτάται από τις τρέχουσες παραστάσεις του ατόμου και εξυπηρετεί επικοινωνιακούς σκοπούς.

Καταθλιπτική διαταραχή: Είναι το κλινικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από την παρουσία διαφόρων συμπτωμάτων, με κυρίαρχο την ύπαρξη καταθλιπτικής συναισθηματικής διάθεσης. Η διαπίστωση καταθλιπτικής διαταραχής απαιτεί ενδελεχή ιατρική διαγνωστική

διαδικασία, με πρώτο βήμα την αναγνώριση των ειδικών συμπτωμάτων και σημείων αυτής. Οι καταθλιπτικές διαταραχές έχουν συνδρομική δομή. Περιλαμβάνουν σχηματισμό σημείων και συμπτωμάτων που σχετίζονται μεταξύ τους και έχουν συγκεκριμένη χρονική πορεία και έκβαση.

Υπάρχουν δυο μεγάλα συστήματα ταξινόμησης της κατάθλιψης βασισμένα στην ύπαρξη κλινικής συμπτωματολογίας, το **ICD-10** (International Classification of Diseases and Deaths) και το διαγνωστικό και στατιστικό εγχειρίδιο ψυχικών διαταραχών της Αμερικάνικης Ψυχιατρικής Εταιρίας (**DSM-IV**, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Το DSM-IV, δημοσιεύθηκε το 1994 και διαχωρίζει τις συναισθηματικές διαταραχές στις παρακάτω κατηγορίες

- Μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (μοναδικό επεισόδιο ή υποτροπιάζουσα)
- Καταθλιπτικό επεισόδιο διπολικής διαταραχής της διάθεσης (Διπολική διαταραχή τύπου I)
- Δυσθυμική διαταραχή (που χαρακτηρίζεται από μικρότερης βαρύτητας συμπτώματα από τα επεισόδια της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής)
- Κυκλοθυμική διαταραχή (που χαρακτηρίζεται από μικρότερης βαρύτητας συμπτώματα από αυτά της διπολικής διαταραχής τύπου I)
- Διπολική διαταραχή τύπου II (που χαρακτηρίζεται από εναλλαγή μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων με επεισόδια υπομανίας)
- Μη προσδιορισμένη διαφορετικά «άτυπη» καταθλιπτική διαταραχή (ελάσσων καταθλιπτική διαταραχή, υποτροπιάζουσα βραχεία καταθλιπτική διαταραχή, μεταψυχωτική καταθλιπτική διαταραχή στη σχιζοφρένεια, μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο)
- Καταθλιπτική διαταραχή λόγω σωματικής νόσου
- Καταθλιπτική διαταραχή προκαλούμενη από τη χρήση ουσιών
- Διαταραχή προσαρμογής με καταθλιπτική διάθεση.

Σύμφωνα με το σύστημα αυτό, η διάγνωση της καταθλιπτικής διαταραχής απαιτεί την παρουσία πέντε ή περισσότερων από τα ακόλουθα συμπτώματα: (α) αϋπνία (β) μειωμένο ενδιαφέρον ή ευχαρίστηση για όλες ή σχεδόν όλες τις δραστηριότητες (γ) συναισθήματα απαξίωσης ή ενοχής (δ) κούραση ή εύκολη κόπωση (ε) μειωμένη δυνατότητα σκέψης ή αυτοσυγκέντρωσης (στ) σημαντική απώλεια ή αύξηση του σωματικού βάρους σε συνάρτηση με ανάλογη μείωση ή αύξηση της όρεξης (ζ) ψυχοκινητική διαταραχή (η) επαναλαμβανόμενες σκέψεις που αφορούν τον θάνατο, την αυτοκαταστροφή και την αυτοκτονία. Αυτά τα συμπτώματα πρέπει να είναι παρόντα καθημερινά για χρονικό διάστημα τουλάχιστον δυο εβδομάδων.

Η κλινική παρουσίαση και η ένταση των συμπτωμάτων της καταθλιπτικής διαταραχής περιγράφονται καλύτερα με την Hamilton Depression Rating Scale, το Beck's Depression Inventory (BDI), την Zung Self Rating Depression Scale (Zung SDS) και την Montgomery-Asberg Scale.

Μολονότι το ICD-10 και το DSM-IV σύστημα είναι πολύ χρήσιμα για τη διάγνωση της καταθλιπτικής διαταραχής, ωστόσο δεν αξιολογούν την αιτιολογία αυτής. Η εκδήλωση της κατάθλιψης, όπως προαναφέρθηκε, είναι αποτέλεσμα γενετικών, βιολογικών και ψυχολογικών παραγόντων. Η θεραπεία της θα πρέπει να συνδυάζει τόσο την ψυχοθεραπεία, όσο και φαρμακευτικούς παράγοντες (179).

3.2 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών πολλές είναι οι καταγραφές στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ της κατάθλιψης και της καρδιαγγειακής νόσου.

Ήπιες μορφές κατάθλιψης έχουν περιγραφεί στο 20% των ασθενών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ 16-45% αυτών εμφανίζουν συμπτωματολογία μέτριας και βαριάς κατάθλιψης. 40% περίπου των ασθενών με στηθάγχη εμφανίζουν καταθλιπτική συμπτωματολογία. Το ποσοστό αυξάνει σημαντικά σε ασθενείς μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη (180,181).

Το τελευταίο διάστημα το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στην σχέση μεταξύ κατάθλιψης και ΚΑ. Από πρόσφατες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις επιβεβαιώνεται ότι η κατάθλιψη είναι πιο κοινή στους ασθενείς με ΚΑ απ' ό τι στον γενικό πληθυσμό (182-184). Παρουσία κατάθλιψης έχει διαπιστωθεί στο 5-10% του γενικού πληθυσμού, στο 11-25% των περιπατητικών και στο 35-70% των νοσηλευόμενων ασθενών με ΚΑ.

Οι Jiang et al (182) έδειξαν ότι η παρουσία κατάθλιψης σε ασθενείς με ΚΑ διπλασιάζει τον κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με ΚΑ σε σχέση με τους μη καταθλιπτικούς. Η κατάθλιψη έχει επίσης αναγνωριστεί παράγοντας κινδύνου για επανεισαγωγές εντός έτους λόγω απορρύθμισης της ΚΑ.

Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η θνητότητα σε ασθενείς με ΚΑ και κατάθλιψη είναι ανάλογη της διάρκειας της κατάθλιψης. Ο Koenig et al (185) στη μελέτη του έδειξε ότι η παρουσία κατάθλιψης κατά την παρακολούθηση ασθενών με ΚΑ, στη διάρκεια ενός έτους δεν επηρεάζει την επιβίωσή τους. Ο Juenger et al (186) σε μια μεγαλύτερης διάρκειας μελέτη (24.8 μήνες) έδειξε ότι η δυσμενής επίδραση της κατάθλιψης στην εξέλιξη της ΚΑ ξεκινούσε μετά το πρώτο έτος από τη διάγνωση της. Οι Vaccarino (187) και Mulberg (188) διαπίστωσαν μια γραμμική σχέση μεταξύ του βαθμού της κατάθλιψης και της θνητότητας σε ασθενείς με ΚΑ κατά τη διάρκεια δυο ετών παρακολούθησης. Στην ίδια μελέτη

διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος θανάτου σε ασθενείς με κατάθλιψη ήταν τετραπλάσιος συγκριτικά με τους μη καταθλιπτικούς. Ο Thomas et al (189) σε μια μετανάλυση 8 μελετών σε συνολικά 2489 ασθενείς με κατάθλιψη και ΚΑ, οι οποίες εμφάνιζαν ετερογένεια στα διαγνωστικά μέσα που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της καταθλιπτικής συνδρομής (αυτοβαθμολογούμενα ερωτηματολόγια, συνέντευξη από ψυχίατρο, ιατρικό ιστορικό), στο χρόνο παρακολούθησης (από έξι μήνες έως έξι έτη) καθώς και στο τελικό αποτέλεσμα (επανεισαγωγές, ανάγκη για μεταμόσχευση, θνητότητα), κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η διάγνωση της κατάθλιψης εξαρτάται από το διαγνωστικό εργαλείο που χρησιμοποιείται και ότι οι ασθενείς με κατάθλιψη και ΚΑ έχουν διπλάσιο κίνδυνο καρδιακού θανάτου και οποιουδήποτε καρδιαγγειακού συμβάματος. Σε μια άλλη ενδιαφέρουσα μελέτη πρόγνωσης σε ασθενείς με ΚΑ, 302 από τους 1006 ασθενείς που αξιολογήθηκαν με το BDI ερωτηματολόγιο χαρακτηρίστηκαν ως καταθλιπτικοί οι έχοντες βαθμολογία >10. Μετά από μέσο διάστημα παρακολούθησης 971 ± 730 ημερών, οι ασθενείς με άθροισμα 5-9, 10-18 και >19 είχαν 21%, 53% και 83% αντίστοιχα μεγαλύτερη θνητότητα συγκρινόμενοι με τους έχοντες άθροισμα <5 ($p < 0.00001$) (190). Η κατάθλιψη αποδείχθηκε, και σ' αυτήν την μελέτη, ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας, μαζί με την ηλικία, την ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη και την υψηλότερη ταξινόμηση κατά NYHA. Σε πρόσφατη μελέτη των Parissis et al (191) αξιολογήθηκε η συνδυασμένη προγνωστική αξία των κλιμάκων αξιολόγησης της κατάθλιψης (BDI και Zung SDS), σε συνδυασμό με τα επίπεδα του BNP και την ικανότητα για άσκηση σε ασθενείς με ΚΑ. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ΚΑ και κατάθλιψη έχουν μειωμένη σωματική δραστηριότητα που συνδέεται με υπέρμετρη ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος. Μεταξύ των διαφόρων ερωτηματολογίων που χρησιμοποιήθηκαν, η κλίμακα Zung φαίνεται ότι προβλέπει ανεξάρτητα το κλινικό αποτέλεσμα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα BNP. Ο συνδυασμός των δυο μεθόδων φαίνεται να αποτελεί αξιόπιστο και πρακτικό μέσο για τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με ΚΑ.

Η σχέση μεταξύ κατάθλιψης και ΚΑ δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Επί του παρόντος υπάρχει σχετική ομοφωνία μεταξύ των ερευνητών ως προς το γεγονός ότι η εμφάνιση κατάθλιψης σε ασθενείς με ΚΑ είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων (Πίνακας 8) (192-194). Η σχέση μεταξύ κατάθλιψης και ΚΑ είναι αμφίδρομη, δηλαδή άλλοτε η ΚΑ οδηγεί στην εμφάνιση της κατάθλιψης, άλλοτε η κατάθλιψη οδηγεί στην εξέλιξη και επιδείνωση της ΚΑ και άλλοτε κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί συμβάλλουν στην εμφάνιση και των δυο καταστάσεων. Όσον αφορά του γενετικούς παράγοντες, φαίνεται ότι η κατάθλιψη και η ΚΑ μοιράζονται κοινούς γενετικούς πολυμορφισμούς. Το αλληλόμορφο γονίδιο της G-πρωτεΐνης beta-3 825T έχει συνδεθεί με την κατάθλιψη, αλλά και με την αρτηριακή υπέρταση. Μια αλληλεπίδραση μεταξύ του γονιδίου της G-πρωτεΐνης beta-3 825T και εκείνου του αλληλόμορφου γονιδίου

του μετατρεπτικού ενζύμου D πιθανά να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην εμφάνιση των δυο παθήσεων (195,196).

Η αναγνώριση της φλεγμονής, ως κοινού παθοφυσιολογικού μηχανισμού άλλαξε τα δεδομένα στην μελέτη και αντιμετώπιση των δυο νοσολογικών οντοτήτων. Τα κυκλοφορούντα υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών επάγουν και επάγονται από την καταθλιπτική διαταραχή, ενώ ταυτόχρονα παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της ΚΑ. Συγκεκριμένα, τα αυξημένα επίπεδα της IL-6, IL-10 και του TNF-α έχουν, όπως προαναφέρθηκε στο κεφάλαιο της νευροορμονικής δραστηριότητας, δυσμενή επίπτωση στην καρδιαγγειακή λειτουργία (191). Σύμφωνα με την μελέτη των Parissis et al (197) οι ασθενείς με ΚΑ και κατάθλιψη εμφάνιζαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα προφλεγμονωδών (TNF-α και IL-6) κυτταροκινών και του διαλυτού παράγοντα Fas ligand, καθώς και σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα IL-10, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν κατάθλιψη. Η ενεργοποίηση σηματοδοτικών μορίων για τον μηχανισμό της απόπτωσης σε συνδυασμό με ένα δυσλειτουργικό σύστημα κυτταροκινών φαίνεται να ενέχονται στην παθοφυσιολογία του χρόνιου ψυχικού stress και της κατάθλιψης στους ασθενείς με ΚΑ. Σε μια παρόμοια μελέτη των Ferketich et al (198) διερευνήθηκε η συσχέτιση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-6, IL-1b και TNF-α σε ασθενείς με ΚΑ με ή χωρίς συμπτώματα κατάθλιψης, όπως αυτά εκτιμήθηκαν με το ερωτηματολόγιο Beck. Με εφαρμογή μοντέλων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης διαπιστώθηκε σημαντική θετική συσχέτιση του TNF-α με το BDI score, παρατήρηση η οποία οδήγησε στην παραδοχή ότι υπάρχει μια εξαρτώμενη από την κατάθλιψη ενεργοποίηση προφλεγμονωδών κυτταροκινών η οποία προάγει την εξέλιξη της νόσου και αυξάνει την θνητότητα σε ασθενείς με ΚΑ (199-201).

Η ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων λόγω του υφιστάμενου stress έχει σαν αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή κορτιζόλης, την απελευθέρωση κορτικοτροπίνης και την υπερπλασία της υπόφυσης και των επινεφριδίων. Η ενεργοποίηση αυτή, με τη σειρά της, διεγείρει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα με αποτέλεσμα την αυξημένη κυκλοφορία κατεχολαμινών και την αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση σε ασθενείς με ΚΑ.

Η κατάθλιψη σχετίζεται επίσης με διαταραχές στην λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, με αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων 5HT2 και IIb/IIIa, αυξημένα επίπεδα β-TG και PF4 και αυξημένη κινητοποίηση του ασβεστίου, δημιουργώντας μια κατάσταση υπερπηκτικότητας και υπεργλοιοτητας (202). Καθοριστικό ρόλο στην πρόγνωση των ασθενών με ΚΑ φέρεται να έχει η διαταραχή του λόγου T1 προς T2 λεμφοκυττάρων, η οποία παρατηρείται σ' αυτούς τους ασθενείς (203).

Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες όπως το καθημερινό stress, η μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, η παρέκκλιση από τις διαιτητικές οδηγίες και η άρνηση άσκησης

συμβάλλουν στην ενίσχυση του καταθλιπτικού συναισθήματος και στην περαιτέρω επιδείνωση της ΚΑ.

Τέλος, οικογενειακοί και κοινωνικοί παράγοντες πολλές φορές συμβάλλουν σημαντικά στην εμφάνιση κατάθλιψης σε ασθενείς με ΚΑ. Η αδυναμία κατανόησης των ασθενών με ΚΑ από το οικογενειακό και το ευρύτερο περιβάλλον του δημιουργεί επιπλέον συναισθηματική φόρτιση, αίσθημα ανασφάλειας και απόρριψης (204).

Πίνακας 8 : Κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί κατάθλιψης και ΚΑ.

Κοινή γενετική προδιάθεση

Αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων

Φλεγμονώδεις παράγοντες

Αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών

Αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης

Μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή

Παρέκκλιση διαιτητικών οδηγιών

Άρνηση άσκησης, καθιστική ζωή

Φτώχνη οικογενειακή και κοινωνική υποστήριξη

Ισχαιμία οφειλόμενη σε stress

Όπως περιγράφεται παραπάνω, τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε ασθενείς με ΚΑ συνδέονται με έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας, αύξηση του κινδύνου επανεισαγωγής σε νοσοκομείο και υψηλή θνητότητα. Η ανάγκη επομένως έγκαιρης διάγνωσης και αντιμετώπισης της κατάθλιψης σ' αυτήν την κατηγορία ασθενών είναι επιτακτική. Η μείωση του καταθλιπτικού φορτίου μπορεί να οδηγήσει στην βελτίωση τόσο της λειτουργικής κατάστασης αυτών των ασθενών, όσο και της ποιότητας ζωής τους (205). Ακόμα και μεταξύ εκείνων των ασθενών με ΚΑ, οι οποίοι δεν εμφανίζουν καταθλιπτική διαταραχή θα ήταν χρήσιμο να αναζητηθούν εκείνοι με αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν, ώστε να διευκολυνθεί η έγκαιρη παρέμβαση και να μειωθεί η επίπτωσή της (206).

Η αποτελεσματικότερη ψυχοκοινωνική θεραπεία για την κατάθλιψη είναι η θεραπεία της γνωσιακής συμπεριφοράς (cognitive behavior therapy) (207). Η θεραπεία αυτή προϋποθέτει ότι οι ασθενείς συμμετέχουν ενεργά στην θεραπεία και υπάρχουν αμοιβαίες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των περιβαλλοντικών γεγονότων, των σκέψεών τους και της συμπεριφοράς τους. Με την θεραπεία γνωσιακής συμπεριφοράς οι ασθενείς καθοδηγούνται πιο εύκολα στην διαπίστωση του προβλήματός τους και της καταθλιπτικής κατάστασης που βιώνουν με απώτερο σκοπό τη λήψη κατάλληλων μέτρων αντιμετώπισης της. Στους καταθλιπτικούς ασθενείς με ΚΑ, έχει παρατηρηθεί μια δυσκολία στην αξιολόγηση της λειτουργικής τους

κατάστασης (208). Ο κλινικός ιατρός πρέπει να αξιολογήσει αυτούς τους ασθενείς, να αναζητήσει τις παράλογες σκέψεις που πιθανώς να έχουν και να τους ενθαρρύνει να τις αντιμετωπίσουν. Όλες αυτές οι προσπάθειες μπορούν να βελτιώσουν την παθολογική ψυχική σφαίρα και να οδηγήσουν σε μια θετικότερη προσέγγιση όσον αφορά την βελτίωση της υγείας και της ποιότητας ζωής.

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα θεωρούνται η θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης. Υπάρχουν πολλές κατηγορίες αντικαταθλιπτικών: τα τρικυκλικά (ιμιπραμίνη, αμιτριπτυλίνη, ντοξεπίνη), τα τετρακυκλικά (μαπροτυλίνη, μιανσερίνη, μιρταζεπίνη), εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης/νοραδρεναλίνης (βενλαφαξίνη), εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs, σιταλοπράμη, φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη), οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης (τρανυλσιπρομίνη, μοκλοπεμίδη) και άλλα (τραζοδόνη, βιλοξαζίνη, τιανεπτίνη, οξυτριπτάνη).

Η επιλογή του κατάλληλου αντικαταθλιπτικού παράγοντα θα πρέπει να γίνεται με βάση την αποτελεσματικότητα, τις ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και τις πιθανές αλληλεπιδράσεις με την λοιπή φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς. Μεγάλος είναι ο αριθμός των μελετών που αφορούν στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της αντικαταθλιπτικής αγωγής στους ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα. Η αρρυθμογόνος δράση και η παράταση του QT διαστήματος από φάρμακα όπως οι φαινοθειαζίνες και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά είναι πλέον τεκμηριωμένη. Σύμφωνα με την μελέτη **CAST** (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, ιδιαίτερα όταν συγχωρηγούνται με άλλα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT (209). Αντιθέτως, η νεότερη κατηγορία των εκλεκτικών αναστολέων της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης έχουν καλύτερο θεραπευτικό προφίλ, αφού στερούνται των αντιχολινεργικών ιδιοτήτων των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, και συνεπώς η προαρρυθμική τους δράση είναι περιορισμένη (210).

Ο Gottlieb et al το 2007 (211) έδειξε ότι οι SSRIs, και συγκεκριμένα η παροξετίνη είναι αποτελεσματικά φάρμακα στην θεραπεία της κατάθλιψης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Η παροξετίνη φαίνεται να έχει ασφαλέστερο θεραπευτικό προφίλ συγκρινόμενη με την νοτριπτυλίνη όταν χορηγείται σε ασθενείς με ισχαιμική νόσο. Μια άλλη μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη (**SADHART**, Sertraline Treatment of Major Depression in Patients with Acute MI or Unstable Angina), που αφορούσε στη χορήγηση του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου σερτραλίνη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, έδειξε ότι η θεραπεία της κατάθλιψης σ' αυτούς τους ασθενείς είναι καλώς ανεκτή (212). Η **CREATE** study (Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy efficacy) (213) επιβεβαίωσε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των SSRIs στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Μια υπομελέτη της CREATE έδειξε ότι οι SSRIs φαίνεται να έχουν θετική

επίδραση στην λειτουργία του ενδοθελίου και την βιοδιαθεσιμότητα του νιτρικού οξέως (214). Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η θεραπεία με SSRIs ενέχει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας λόγω των επιδράσεών τους στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων (215).

Παρά την τεκμηριωμένη πλέον δυσμενή επίδραση της κατάθλιψης στην πρόγνωση των ασθενών με ΚΑ, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αντικαταθλιπτικής θεραπείας σ' αυτήν την κατηγορία ασθενών δεν έχει ακόμη αποδειχθεί.

Οι περισσότερες μελέτες που έχουν διεξαχθεί περιορίζονται σε μικρό αριθμό ασθενών και έχουν μικρή περίοδο παρακολούθησης και μικρό αναφερόμενο αριθμό καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Πίνακας 9).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη SADHART-CHF (Safety and Efficacy of Sertraline for Depression in patients with CHF) (216), η πρώτη μεγάλη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη, η οποία σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της σερτραλίνης στη θεραπεία της μείζονος κατάθλιψης σε ασθενείς με ΚΑ, αλλά και την επίδραση της αντικαταθλιπτικής αγωγής σε ασθενείς ≥ 45 ετών με μείζονα κατάθλιψη (DSM-IV), κλάσμα εξώθησης $\leq 45\%$ και λειτουργική κλάση κατά NYHA II. Οι μισοί ασθενείς έλαβαν θεραπεία με σερτραλίνη και οι άλλοι μισοί με εικονικό φάρμακο (placebo) με παράλληλη ψυχολογική υποστήριξη από νοσηλευτικό προσωπικό εξειδικευμένο στην κατάθλιψη. Η διάρκεια θεραπείας ήταν δώδεκα εβδομάδες. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν η βελτίωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης (κλίμακα κατάθλιψης Hamilton, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-KCCQ) και η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στις δώδεκα εβδομάδες. Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης η θεραπεία με σερτραλίνη είναι ασφαλής, όσον αφορά τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, ωστόσο οι ασθενείς δεν παρουσίασαν ούτε βελτίωση, ούτε επιδείνωση με τη συγκεκριμένη θεραπεία. Όλοι οι συμμετέχοντες στην μελέτη εμφάνισαν βελτίωση στα ερωτηματολόγια της κατάθλιψης. Πιθανή εξήγηση αυτού του αποτελέσματος είναι το γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς, ανεξάρτητα από τον τύπο της φαρμακευτικής θεραπείας που έλαβαν, είχαν εξειδικευμένη ψυχολογική υποστήριξη. Η SADHART-CHF μελέτη επιβεβαίωσε ότι οι ασθενείς με κατάθλιψη και ΚΑ έχουν αυξημένη θνητότητα συγκρινόμενοι με τους μη καταθλιπτικούς ασθενείς εμφανίζοντας παρόμοια ποσοστά θνητότητας με την μελέτη OPTIMIZE –HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure).

Μια μεγαλύτερη, εν εξελίξει μελέτη, η MOOD-HF (217) (Morbidty, Mortality and Mood in Depressed Heart Failure patients) αναμένεται να παρέχει περισσότερα στοιχεία όσον αφορά την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΑ και κατάθλιψη με SSRIs (εσιταλοπράμη). Η MOOD-HF είναι μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, φάσης 4 κλινική μελέτη στην οποία συμμετέχουν 700 ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη (DSM-IV), ηλικίας >18 ετών, με κλάσμα εξώθησης $\leq 45\%$ και λειτουργική κλάση κατά NYHA II. Οι

ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με εσιταλοπράμη και εικονικό φάρμακο. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο είναι ο θάνατος ή εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω απορρύθμισης της ΚΑ. Οι SSRIs φαίνεται να αποτελούν ασφαλή θεραπεία σε ασθενείς με ΚΑ και κατάθλιψη, το μακροπρόθεσμο τους ωστόσο θεραπευτικό προφίλ αναμένεται να τεκμηριωθεί.

Πίνακας 9: Αποτελεσματικότητα της αντικαταθλιπτικής αγωγής σε ασθενείς με ΚΑ.

ΜΕΛΕΤΗ	ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΙ	ΕΡΓΑΛΕΙΑ	ΤΕΛΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ
Gottlieb et al	Paroxetine CR ή placebo για 12 μήνες σε 28 ασθενείς με ΚΑ	IDS-C, BDI	Αλλαγές στο BDI, MLWHFQ, SF-36	Βελτίωση της κατάθλιψης και της ποιότητας ζωής σε ασθενείς μετά τη λήψη paroxetine
Glassman et al	Μια δόση imipramine σε 15 ασθενείς με κατάθλιψη και δυσλειτουργία της ΑΡ κοιλίας		Αλλαγές στο EF%, ασφάλεια καρδιαγγειακού συστήματος	Η imipramine δεν βελτιώνει το EF, αλλά μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπόταση (7/15 ασθενείς)
Roose et al	imipramine ή bupropione σε 10 ασθενείς με δυσλειτουργία της ΑΡ κοιλίας		Ασφάλεια καρδιαγγειακού συστήματος (EF, αρτηριακή πίεση)	Η imipramine προκάλεσε σοβαρή ορθοστατική υπόταση, η bupropione είναι πιο ασφαλής σε ασθενείς με ΚΑ.
Roose et al	Bupropione (442±47 mg/dl) για 3 εβδομάδες σε 36 καταθλιπτικούς ασθενείς με ΚΑ και αρρυθμίες ή/και διαταραχές αγωγής	DSM-III	Ασφάλεια καρδιαγγειακού συστήματος (καρδιακή συχνότητα, αρτηριακή πίεση, 24ωρο ΗΚΓ, EF%)	Η bupropione είναι ασφαλής σε ασθενείς με ΚΑ. Στο 14% των ασθενών προκάλεσε σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης
Roose et al	Fluoxetine (60mg/ημέρα) για 7 εβδομάδες σε 27 καταθλιπτικούς ασθενείς με ΚΑ και αρρυθμίες ή/και διαταραχές αγωγής	DSM – IV	Ασφάλεια καρδιαγγειακού συστήματος (καρδιακή συχνότητα, 24ωρο ΗΚΓ, αρτηριακή πίεση)	Η θεραπεία με fluoxetine δεν εμφάνισε ανεπιθύμητες δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα
Cohn et al	Trimipramine (50-200mg/ημέρα) για 28 ημέρες σε 22 ασθενείς με κατάθλιψη και ΚΑ (NYHA I-III)	HAM-D	Αποτελεσματικότητα HAM-D Ασφάλεια καρδιαγγειακού συστήματος (καρδιακή συχνότητα, 24ωρο ΗΚΓ, αρτηριακή πίεση)	Η trimipramine είναι αποτελεσματικό και σχετικά ασφαλές αντικαταθλιπτικό φάρμακο σε ασθενείς με ΚΑ. Προκαλεί μικρή παράταση του QRS διαστήματος

BDI: Beck's Depression Inventory, IDS-C: Inventory for Depressive Symptomatology- Clinician-Rated, MLWHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, QoL: Quality of life, SF-36: Medical outcomes Study 36 –Item Short Form survey, DSM-III: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Third Edition, DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition, HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression

3.3 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

Η αλματώδης πρόοδος που έχει σημειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες στον τομέα της ιατρικής έχει οδηγήσει στην σημαντική παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με ΣΚ. Ο αυξανόμενος αυτός αριθμός ασθενών έχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ψυχοκοινωνικών δυσκολιών, που αφορούν τόσο στην καθημερινότητα (εκπαίδευση, εργασία, οικογένεια), όσο και στην αντιμετώπιση της ίδιας της πάθησής τους (θεραπευτικές επιλογές, προετοιμασία για χειρουργείο). Σύμφωνα με τον Struber et al (218), η ανάγκη συνεχούς ιατρικής παρακολούθησης και θεραπευτικής παρέμβασης ασθενών με απειλητικά για τη ζωή νοσήματα, αποτελεί τραυματική εμπειρία, η οποία επηρεάζει την ψυχολογική τους κατάσταση μακροπρόθεσμα.

Η κατάθλιψη, όπως προαναφέρθηκε, αποτελεί γνωστή αιτία συνοσηρότητας σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο με επίπτωση στην θνητότητα και θνησιμότητα αυτών των ασθενών. Η κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση αποτελεί ακόμη αντικείμενο εν εξελίξει κλινικών δοκιμών (MOOD-HF) (217). Στους ασθενείς με ΣΚ υπάρχουν ακόμη λιγότερα δεδομένα, όσον αφορά την προγνωστική σημασία της κατάθλιψης, αλλά και τις πιθανές κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Οι αρχικές μελέτες σχετικά με την εμφάνιση ψυχοπαθολογίας σε ενήλικες ασθενείς με ΣΚ πραγματοποιήθηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 2000. Η πρώτη μελέτη (219) περιελάμβανε 29 ασθενείς με ΣΚ, στο 14% των οποίων αναγνωρίστηκε συμπτωματολογία μείζονος κατάθλιψης και στο 38% δυσθυμική διαταραχή, με βάση την κλίμακα DSM-IV και η δεύτερη (220) 22 ενήλικες ασθενείς, 27% των οποίων πληρούσαν τα DSM-IV κριτήρια μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Το αξιοσημείωτο, και στις δυο αυτές μελέτες, ήταν ότι παρά το σχετικά σημαντικό ποσοστό εμφάνισης καταθλιπτικής διαταραχής, η συμπτωματολογία αυτής δεν είχε γίνει αντιληπτή από το ιατρικό προσωπικό. Ακολούθησαν και άλλες μελέτες, σε ασθενείς με ΣΚ και διαφορετικό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, στις οποίες διαπιστώθηκε συμπτωματολογία κατάθλιψης, η οποία είχε διαλάβει της διάγνωσης. Ο Eslami et al (221), διαπίστωσε αυξημένα ποσοστά αγχώδους διαταραχής σε 347 ασθενείς με ΣΚ (18-64 ετών, 52.2% άρρενες), συγκρινόμενα με γενικό πληθυσμό. Δεν διαπιστώθηκε ωστόσο σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, όσον αφορά την παρουσία κατάθλιψης. Παρόμοια μελέτη από τους Wang et al (222) σε 119 εφήβους Αυστραλούς ασθενείς με ΣΚ ανέδειξε την παρουσία κατάθλιψης στο 9% αυτών, ενώ η αγχώδης διαταραχή ήταν παρούσα σε μεγαλύτερο ποσοστό (27%).

Τα υπάρχοντα δεδομένα όσον αφορά την παρουσία κατάθλιψης στους ασθενείς με ΣΚ είναι αντικρουόμενα. Σε κάποιες μελέτες διαπιστώνεται μεγαλύτερο ποσοστό κατάθλιψης στους ασθενείς με ΣΚ, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ενώ σε άλλες δεν ανευρίσκεται στατιστικά σημαντική διαφορά. Πιθανή εξήγηση αυτού του γεγονότος μπορεί να είναι η

μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των ασθενών με ΣΚ, η ποικιλία των χρησιμοποιούμενων διαγνωστικών εργαλείων, ο σχετικά μικρός αριθμός και το διαφορετικό κοινωνικο-οικονομικό προφίλ των συμμετεχόντων.

Ο Bromberg et al (223) σε μια πιλοτική μελέτη το 2003 διαπίστωσε ότι το 1/3 περίπου των ασθενών με ΣΚ εμφάνιζαν κάποια ψυχιατρική διαταραχή (αγχώδης διαταραχή, κατάθλιψη), συγκρινόμενο με το 1/5 των ενηλίκων στον γενικό πληθυσμό. Ο van Rijen et al (224) σε μια μελέτη 362 ενηλίκων ασθενών (ηλικία 20-46 έτη) με ΣΚ δεν διαπίστωσε σημαντική διαφορά, ως προς την εμφάνιση καταθλιπτικής διαταραχής στο σύνολο των ασθενών. Οι ερευνητές, ωστόσο, αναγνώρισαν την ύπαρξη υψηλότερου κινδύνου σε υποομάδες του υπό μελέτη πληθυσμού. Στους παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβανόταν η ηλικία, το γυναικείο φύλο, η μειωμένη ικανότητα για άσκηση, οι πολλαπλές εισαγωγές στο νοσοκομείο, η ηλικία κατά τις χειρουργικές παρεμβάσεις και ο αριθμός των επανεπεμβάσεων. Επιπρόσθετα, ασθενείς με μεσοκοιλιακή επικοινωνία και μετάθεση μεγάλων αγγείων είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ψυχοπαθολογίας σε σχέση με τους υπόλοιπους (225).

Σε μια μεγάλη αμερικάνικη μελέτη (National Comorbidity Survey) (226), 29% του γενικού πληθυσμού εμφάνιζαν συμπτώματα ψυχικής νόσου με βάση το ερωτηματολόγιο HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Στην ίδια μελέτη το ποσοστό αυτό στους ασθενείς με ΣΚ ήταν 36% και, μολονότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο πληθυσμών, το ποσοστό ψυχοπαθολογίας στους ασθενείς με ΣΚ ήταν αξιοσημείωτο.

Οι αιτιολογικοί παράγοντες της εμφάνισης ψυχοπαθολογίας στους ασθενείς με ΣΚ ποικίλλουν με βάση τις υπάρχουσες θεωρίες (Πίνακας 10).

Πίνακας 10: Παράγοντες κινδύνου για κατάθλιψη σε ασθενείς με ΣΚ.

Ψυχοαναλυτικό μοντέλο (Freud S)	Ψυχολογικό τραύμα κατά τη διάρκεια της «στοματικής» φάσης, λόγω της νόσου, των νοσηλειών και του αποχωρισμού από τους γονείς.
Θεωρία «σύνδεσης» (Attachment theory, Bowlby)	Αποχωρισμός από τους γονείς. Φόβος των γονέων να συνδεθούν με ένα παιδί με άγνωστο προσδόκιμο επιβίωσης.
Βιολογικό μοντέλο (ανισσοροπία νευροδιαβιβαστών)	Stress κατά τη διάρκεια της αναπτυξιακής φάσης τροποποιεί την φυσιολογική αντίδραση στα στρεσογόνα ερεθίσματα.
Οργανική εγκεφαλική βλάβη	Απότοκος των χειρουργικών παρεμβάσεων (εξωσωματική κυκλοφορία, υποξυγοναιμία).
Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου	Ανεργία, χαμηλό κοινωνικο –οικονομικό επίπεδο των γονέων.

Εν κατακλείδι, θα μπορούσαμε να πούμε ότι είναι καθήκον του ιατρικού και παραϊατρικού προσωπικού, το οποίο έρχεται σε επαφή με ασθενείς με ΣΚ να είναι σε εγρήγορση για την έγκαιρη αναγνώριση συμπτωμάτων ψυχικής νόσου. Μολονότι η ακριβής αιτιοπαθογένεια και η επίπτωση της κατάθλιψης σ' αυτήν την κατηγορία ασθενών δεν είναι γνωστή, ωστόσο είναι σαφές ότι η ύπαρξη ελέγχου ρουτίνας της νοητικής και ψυχικής κατάστασής του (screening) θα έχει θετικά αποτελέσματα στην μελλοντική τους εξέλιξη. Η Αμερικανική Εταιρεία Καρδιολογίας και το Αμερικάνικο Κολλέγιο Καρδιολογίας (AHA/ACC) ήδη από το 2008 προτείνουν (γνώμη ειδικών, expert opinion) τον έλεγχο ρουτίνας, για την ύπαρξη γνωσιακών ή/και ψυχολογικών διαταραχών, σ' όλους τους ασθενείς με ΣΚ και τις οικογένειες αυτών με στόχο την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία αυτών που βρίσκονται σε μεγαλύτερο ρίσκο (227).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η πρόοδος της ιατρικής που έχει σημειωθεί στον τομέα της φαρμακευτικής, επεμβατικής και χειρουργικής θεραπείας ασθενών με ΣΚ έχει σαν αποτέλεσμα το 90% των ζώντων νεογνών με ΣΚ να ενηλικιώνονται (9). Οι ενήλικες αυτοί ασθενείς εμφανίζουν αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα λόγω αρρυθμιών, ΚΑ και αιφνιδίου θανάτου. Αυτό το δημογραφικό φαινόμενο εγείρει σημαντικούς προβληματισμούς όσον αφορά την βέλτιστη αντιμετώπιση τους (229,230).

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΣΚ μοιράζονται όμοια χαρακτηριστικά με τους ασθενείς με ΚΑ οφειλόμενη σε άλλα αίτια (49). Με βάση αυτήν την παρατήρηση η λειτουργική κατάσταση αυτών των ασθενών μπορεί να αξιολογηθεί με τις συνήθεις παραμέτρους που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση ασθενών με ΚΑ, όπως η ικανότητα τους για άσκηση, η καρδιακή τους λειτουργία και ο βαθμός νευροορμονικής δραστηριότητας (48,49,53).

Τις τελευταίες δυο δεκαετίες ένας σημαντικός αριθμός μελετών έχει επικεντρωθεί στην μελέτη του νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) και τον ρόλο του στη διάγνωση, αντιμετώπιση και παρακολούθηση (follow up) ασθενών με ΣΚ. Η ετερογένεια ωστόσο του πληθυσμού αυτού καθιστά δυσχερή τον καθορισμό φυσιολογικών ορίων και τιμών με προγνωστική σημασία (161,165,169,171).

Μελέτες σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ έχουν ανιχνεύσει αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων κυτταροκινών με καρδιοτοξική δράση, τα οποία πιστεύεται ότι σχετίζονται με την βαρύτητα της νόσου. Λιγότερα στοιχεία είναι γνωστά σχετικά με τις κυτταροκίνες, τη δράση τους και την προγνωστική τους σημασία σε ασθενείς με ΣΚ (231, 232)

Η ικανότητα για άσκηση των ασθενών με ΣΚ είναι περιορισμένη ομοιάζουσα με αυτή ασθενών με ΚΑ οφειλόμενη σε άλλα αίτια. Η ύπαρξη αντίφασης ωστόσο μεταξύ της αναφερόμενης από τους ασθενείς ικανότητας για άσκηση και της πραγματικής καθιστά δυσχερή την αξιολόγηση αυτών των ασθενών. Η ΚΑΔΚ αποτελεί μια ευρέως διαδεδομένη, αναπαραγωγίμη και αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης ασθενών με καρδιακή νόσο με αποδεδειγμένη προγνωστική αξία (55,69).

Η έκπτωση της λειτουργίας της καρδιάς είναι χαρακτηριστικό εύρημα στους ασθενείς με ΚΑ και σχετίζεται με την πρόγνωση αυτών. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης της ΚΑ ή/και της δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου με το υπερηχοκαρδιογράφημα είναι θεμελιώδους σημασίας, γι' αυτό θα πρέπει να εκτελείται όσον το δυνατόν συντομότερα, άπαξ και τεθεί η υπόνοια

της. Το υπερηχοκαρδιογράφημα είναι άμεσα προσβάσιμο, ταχύ, μη-επεμβατικό ασφαλές και παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την ανατομία (όγκοι, γεωμετρία, μάζα) της καρδιάς, την κινητικότητα των τοιχωμάτων της και τη λειτουργικότητα των βαλβίδων. Έτσι, μπορεί να καθορισθεί και η υποκείμενη αιτιολογία της ΚΑ. Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕ) είναι η συνηθεστέρα υπολογιζόμενη παράμετρος προκειμένου να διακριθούν οι ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία από εκείνους με διατηρημένη συστολική λειτουργία (ΚΕ>45-50%). Το συγκεκριμένο όριο είναι κατά κάποιο τρόπο αυθαίρετο, επιτρέπει ωστόσο την παρακολούθηση των ασθενών και την καλύτερη επικοινωνία μεταξύ των καρδιολόγων (43). Δυσλειτουργία της συστηματικής κοιλίας ανευρίσκεται και στους ασθενείς με ΣΚ.

Με το πέρας του χρόνου οι ασθενείς με ΣΚ έρχονται αντιμέτωποι, όχι μόνο με τη σωματική τους νόσο, αλλά και με θέματα που ανάγονται στην ψυχική τους σφαίρα. Η κατάθλιψη σε ασθενείς με ΚΑ αποτελεί κοινό εύρημα με ποσοστά που κυμαίνονται από 13% έως 77%, ανάλογα με τα διαγνωστικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται και τα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού. Η παρουσία της κατάθλιψης σ' αυτήν την κατηγορία ασθενών αποτελεί ανεξάρτητο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα (182,184).

Η πρόγνωση των ασθενών με συμπτωματική ΚΑ, οφειλόμενη σε επίκτητα αίτια είναι δυσμενής. Η πρόγνωση, ωστόσο των ασθενών με ΣΚ και ΚΑ δεν είναι τεκμηριωμένη με μελέτες. Η αναγνώριση παραμέτρων με προγνωστική σημασία σε ασθενείς με ΣΚ δύναται να οδηγήσει σε σημαντικές εξελίξεις σε επίπεδο θεραπευτικών χειρισμών.

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι ο συσχετισμός των κλινικών, νευροορμονικών και ψυχολογικών παραμέτρων σε εφήβους και ενήλικους ασθενείς με διάφορους τύπους ΣΚ και η ανάδειξη της προγνωστικής σημασίας αυτών.

4.2 ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Στην μελέτη συμπεριλήφθησαν 60 έφηβοι και ενήλικες ασθενείς, ηλικίας 14 έως 64 ετών (μέση ηλικία 28.9 ± 11.4 έτη) με διάφορους τύπους κυανωτικών και μη ΣΚ κατά τη διάρκεια του τακτικού τους ελέγχου στα εξωτερικά ιατρεία του Παιδοκαρδιολογικού Τμήματος του Ωνάσειου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου (ΩΚΚ) το χρονικό διάστημα μεταξύ Ιουνίου 2007 και Νοεμβρίου 2010. Η κατηγοριοποίηση των διάφορων τύπων ΣΚ έγινε με βάση την διεθνώς αναγνωρισμένη κατάταξη βασιζόμενη στην πολυπλοκότητά τους (G. Webb et al, 32nd Bethesda Conference) (Πίνακας 11). Στον Πίνακα 12 αναγράφεται το σύνολο των πρωτοπαθών παθήσεων των ασθενών με σύνδρομο Eisenmenger. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού αναγράφονται στον Πίνακα 13.

Απαραίτητες προϋποθέσεις για τη συμμετοχή των ασθενών ήταν η ύπαρξη κλινικής και αιμοδυναμικής σταθερότητας, η απουσία συστηματικού νοσήματος, συμπεριλαμβανομένου αυτοάνοσου νοσήματος, νεοπλασίας ή λοιμώξεως και η μη λήψη οποιασδήποτε μορφής αντικαταθλιπτικής αγωγής.

Οι ασθενείς και οι κηδεμόνες των εφήβων συμμετεχόντων στην μελέτη, μετά την λεπτομερή ανάλυση του σκοπού της μελέτης και τη διαβεβαίωση για τη διατήρηση της ανωνυμίας τους, έδωσαν γραπτή συγκατάθεση. Εν συνεχεία η επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του ΩΚΚ έδωσε την έγκριση για την έναρξη της παρούσης διδακτορικής διατριβής.

Σ όλους τους ασθενείς έγινε ενδεδειγμένη λήψη ιστορικού και κλινική εξέταση. Ο κορεσμός οξυγόνου των ασθενών υπολογίστηκε με παλμικό οξύμετρο δακτύλου σε αέρα δωματίου. Η ύπαρξη κυάνωσης ορίστηκε ως κορεσμός οξυγόνου σε αέρα δωματίου <90%. Η λειτουργική κατάσταση των ασθενών αξιολογήθηκε με βάση την κλίμακα κατά NYHA, η ικανότητα τους για άσκηση με ΚΑΔΚ σε διάδρομο και η καρδιακή τους λειτουργία με διαθωρακική υπερηχογραφική μελέτη. Σ' όλους τους ασθενείς έγινε λήψη αίματος για τον προσδιορισμό των επιπέδων του νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) και της ιντερλευκίνης 6 (IL-6).

Η εκτίμηση της ψυχικής κατάστασης των ασθενών έγινε με ειδικά ερωτηματολόγια κατάθλιψης μεταφρασμένα στην ελληνική γλώσσα, σταθμισμένα για τον ελληνικό πληθυσμό και για ηλικίες ≥ 14 ετών.

Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για χρονικό διάστημα 5.1 ± 1.1 έτη για την εμφάνιση μείζονων καρδιολογικών συμβαμάτων (ΜΚΣ). Ως ΜΚΣ θεωρήθηκε η εμφάνιση θνητότητας ή νοσηρότητας οφειλόμενη αποκλειστικά σε καρδιολογική αιτία. Η καρδιακή νοσηρότητα ορίστηκε ως η απορρύθμιση της κλινικής, αιμοδυναμικής ή/και ηλεκτρικής σταθερότητας των ασθενών η οποία έρχοιζε της νοσηλείας αυτών.

Πίνακας 11: Ταξινόμηση ΣΚ με βάση την πολυπλοκότητα.

Απλές (n=6) Συγγενής πάθηση της αορτικής βαλβίδας Συγκλεισθείσα μεσοκολπική επικοινωνία Συγκλεισθείς αορτικός πόρος
Μέτριας πολυπλοκότητας (n=19) Τετραλογία Fallot Μεσοκολπική επικοινωνία τύπου sinus venosus
Σύμπλοκες (n=35) Σύνδρομο Eisenmenger Ανατομία μονήρους κοιλίας (μετά από επέμβαση Fontan) Μετάθεση μεγάλων αγγείων

Πίνακας 12: Ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ (n)
Μονήρης κοιλία	3
Τετραλογία Fallot με ατρησία πνευμονικής βαλβίδας και αορτοπνευμονικά παράπλευρα αγγεία	2
Μεσοκοιλιακή επικοινωνία	7
Μετάθεση μεγάλων αγγείων	7
Αορτοπνευμονικό παράθυρο	3
Κοινό κολποκοιλιακό κανάλι	1
Μεσοκολπική επικοινωνία	1
ΣΥΝΟΛΟ	24

Πίνακας 13: Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά υπό μελέτη πληθυσμού.

METABΛΗΤΕΣ	
n=60	
Ηλικία (έτη)	28.9±11.4
Φύλο αρρενες/θήλεα (%)	32/28 (53.3/46.7%)
Κυάνωση στην ηρεμία	17 (28.3%)
Υπερηχογραφική εκτίμηση καρδιακής λειτουργίας (%)	
1. Φυσιολογική	44 (73.3%)
2. Ήπια επηρεασμένη	10 (16.6%)
3. Μετρίως - σοβαρά επηρεασμένη	6 (10%)
NYHA class: I/II/III (%)	9/29/22 (15%/48.3%/36.7%)
Peak VO2 (ml/Kg/min)	23.3±9
VE/VCO2	42.3±15
BNP (pg/ml) (<100 pg/ml)	106.6±98.6
IL-6 (pg/ml) (<1.1 pg/ml)	2.4±2.6
Zung SDS (> 50 με καταθλιπτική συμπτωματολογία)	33.6±10.9
BDI (>10 με καταθλιπτική συμπτωματολογία)	8.6±9.1

NYHA: New York Heart Association, BNP: Εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο, IL-6: Ιντερλευκίνη 6

4.3 ΜΕΘΟΔΟΙ

(α) ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΙΠΕΔΩΝ BNP ΚΑΙ IL-6

Μετά από παραμονή των ασθενών σε ύπτια θέση και ηρεμία για 10 λεπτά ελήφθησαν δείγματα αίματος από περιφερική φλέβα, τα οποία τοποθετήθηκαν σε ειδικούς σωλήνες περιέχοντες αιθυλενδιαμινετρετακετικό οξύ (EDTA). Ακολούθησε άμεση φυγοκέντρηση των δειγμάτων στις 3000 στροφές ανά λεπτό και για 7 λεπτά. Ο υπερκείμενος ορός αποθηκεύτηκε στους -70°C μέχρι την τελική ανάλυση των δειγμάτων.

Ο προσδιορισμός των επιπέδων BNP στον ορό πραγματοποιήθηκε με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA με εμπορικά διαθέσιμα αντιδραστήρια, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (Biomedica GmbH, Austria) (Εικόνα 11). Της μέτρησης προηγήθηκε αραίωση των δειγμάτων σε αναλογία 1:6 με κατάλληλο διάλυμα (assay buffer) που παρέχεται από τον κατασκευαστή. Για την δημιουργία της καμπύλης αναφοράς χρησιμοποιήθηκε εμπορικά διαθέσιμο τυποποιημένο διάλυμα BNP με συγκέντρωση 1000 fmol/ml (standard) (Biomedica GmbH, Austria). Βάσει αυτού του διαλύματος και με διαδοχικές αραιώσεις 1:2 παρασκευάστηκαν 5 διαλύματα BNP σε συγκεντρώσεις 500, 250, 125, 62.5, 31.25 fmol/ml αντίστοιχα. Ως τυφλό (δείγμα για τον υπολογισμό του background) χρησιμοποιήθηκε το ίδιο διάλυμα αραίωσης με των standard διαλυμάτων (assay buffer). Ως δείγμα ελέγχου (control) χρησιμοποιήθηκε διάλυμα BNP γνωστής συγκέντρωσης, το οποίο προέκυψε μετά από κατάλληλη διάλυση δείγματος λυοφιλοποιημένου BNP, που διατέθηκε από τον κατασκευαστή. Σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, σε πλακίδιο 96 θέσεων (βοθρίων), οι πυθμένες των οποίων είναι επικαλυμμένοι με πολυκλωνικό αντίσωμα έναντι του τμήματος 8-29 του μορίου BNP, αρχικά τοποθετήθηκαν 200μl κατάλληλου ρυθμιστικού διαλύματος στο βοθρίο, που θα χρησίμευε για τον υπολογισμό του τυφλού. Στα υπόλοιπα βοθρία και σε καθορισμένες θέσεις προστέθηκαν 200μl standard ή control ή δείγματος. Στη συνέχεια σ' όλα τα βοθρία προσετέθηκαν 50μl ενός συνθετικού αντι-BNP αντισώματος συζευγμένου με το ένζυμο υπεροξειδάση της παραπινίδας (horseradish peroxidase, HRP). Ακολούθως, τα πλακίδια επώαστηκαν καλυμμένα με πλαστική μεμβράνη για 24-25 ώρες στους 4°C , σε σκοτεινό μέρος. Μετά την παρέλευση του προαναφερόμενου χρόνου, όλα τα βοθρία εκπλύθηκαν 5 φορές με 400μl κατάλληλου ρυθμιστικού διαλύματος έκπλυσης (wash buffer) σε ειδική συσκευή. Μετά το πέρας των εκπλύσεων και αφού απομακρύνθηκε η περίσσεια του διαλύματος έκπλυσης, σε κάθε βοθρίο προστέθηκαν 200μl διαλύματος 3,3',5,5'-τετραμεθυλβενζιδίνης (TMB), ως χρωμογόνου υποστρώματος του ενζύμου υπεροξειδάση της παραπινίδας (HRP). Το πλακίδιο επώαστηκε για 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου ($18-26^{\circ}\text{C}$), αποφεύγοντας την έκθεση στο φως. Παρουσία του ενζύμου HRP το TMB και το υπεροξείδιο που περιέχεται στο διάλυμα του υποστρώματος αντιδρούν και

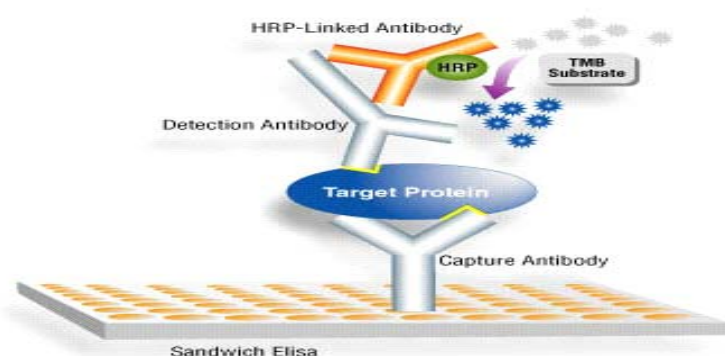
παράγουν ένα μπλε παραπροϊόν. Η ένταση του μπλε χρώματος είναι ανάλογη της ενεργότητας του HRP, η οποία με τη σειρά της σχετίζεται με τα επίπεδα του BNP στον ορό. Μετά την πάροδο 20 λεπτών η εξέλιξη της αντίδρασης διεκόπη με την προσθήκη 100μl διαλύματος H_2SO_4 . Μετά την προσθήκη αυτού του διαλύματος το μπλε χρώμα μετατρέπεται σε κίτρινο. Η απορρόφηση του διαλύματος κάθε βοθρίου μετρήθηκε σε φωτόμετρο στα 450nm. Η απορρόφηση είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του BNP στο αρχικό δείγμα.

Η ανάλυση των φασματοφωτομετρικών απορροφήσεων εκτελέστηκε από κατάλληλο, εμπορικά διαθέσιμο λογισμικό. Οι συγκεντρώσεις των δειγμάτων υπολογίστηκαν βάση των συγκεντρώσεων των δειγμάτων της καμπύλης αναφοράς, αφού ελήφθησαν υπόψη οι σχετικοί παράγοντες διάλυσης, χρησιμοποιώντας έναν αλγόριθμο μη γραμμικής παλινδρόμησης τεσσάρων παραμέτρων.

Η συγκεκριμένη μέθοδος ποσοτικοποίησης του BNP χαρακτηρίζεται από μεγάλη ευαισθησία, καθώς η ελάχιστη ανιχνεύσιμη συγκέντρωση BNP είναι 5fmol/ml και από μεγάλη ειδικότητα, καθώς εκτός από την αναγνώριση του BNP δεν έχουν αναφερθεί επιδράσεις άλλων μορίων ή διασταυρούμενη αντίδραση (cross reactivity) με άλλες ουσίες. Η ενδοεργαστηριακή επαναληψιμότητα της μεθόδου (intra-laboratory repeatability) είναι 6.5% για μέση τιμή 320fmol/ml ($v=16$) και για μέση τιμή 666 fmol/ml ($v=16$). Η διεργαστηριακή αναπαραγωγιμότητα (inter-laboratory reproducibility) είναι 4.4% για μέση τιμή 320 fmol/ml ($v=3$) και 3.8% για μέση τιμή 666 fmol/ml ($v=3$).

Η ποσοτικοποίηση της IL-6 έγινε επίσης με την μέθοδο ELISA χρησιμοποιώντας αντιδραστήρια υψηλής ευαισθησίας hsIL-6 της R&D Systems (MN, USA). Η ελάχιστη ανιχνεύσιμη δόση (minimum detectable dose, MDD) της συγκεκριμένης δοκιμασίας κυμαίνεται από 0.016pg/ml έως 0.110 pg/ml με μέση ανιχνεύσιμη δόση τα 0.039pg/ml. Η ενδοαναλυτική πιστότητα (intra-assay precision) εκτιμήθηκε προσδιορίζοντας 20 φορές στο ίδιο πλακίδιο τη συγκέντρωση τριών δειγμάτων γνωστής συγκέντρωσης. Η μέση απόκλιση για τα δείγματα μέση συγκέντρωση 0.436 pg/ml, 2.45 pg/ml και 5.53 pg/ml ήταν 0.030 με CV 6.9%, 0.19 με CV 7.8% και 0.41 με CV 7.4 % αντίστοιχα. Η διαναλυτική πιστότητα (inter-assay) της μεθόδου αξιολογήθηκε προσδιορίζοντας τη συγκέντρωση τριών δειγμάτων γνωστής συγκέντρωσης σε 36 διαφορετικά πλακίδια. Το δείγμα 1 έδωσε μέση συγκέντρωση 0.490 pg/ml με μέση απόκλιση 0.047 και CV 9.6%, το δείγμα 2 έδωσε μέση συγκέντρωση 2.76 pg/ml με μέση απόκλιση 0.20 και CV 7.2%, ενώ το δείγμα 3 έδωσε μέση συγκέντρωση 5.65 pg/ml με μέση απόκλιση 0.37 και CV 6.5% (τα δεδομένα αυτά παρέχονται από την κατασκευαστική εταιρεία).

Εικόνα 11: Σχηματική απεικόνιση της μεθόδου ELISA.



(β) ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΗΣ

Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ) είναι μια μη-επεμβατική μέθοδος ελέγχου της λειτουργικής επάρκειας και των εφεδρειών του καρδιαγγειακού, αναπνευστικού, του κεντρικού νευρικού και του περιφερικού μυϊκού συστήματος των ασθενών κατά τη διάρκεια άσκησης. Βιβλιογραφικά έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα πρωτόκολλα. Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς υπεβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα με το πρωτόκολλο Dargie. Κατά τη διάρκεια της μελέτης οι ασθενείς βρίσκονταν υπό συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση για την ανίχνευση ισχαιμικών αλλοιώσεων, ή/και αρρυθμολογικών συμβαμάτων και ανά λεπτό καταγραφή των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης μέσω σφυγμομανόμετρου τύπου μανσέτας. Μέσω ειδικού λογισμικού ανάλυσης αερίου Med Graphics CPX/MAX (Medical Graphics Corp., St. Paul Minnesota, USA) έγινε ο προσδιορισμός των τιμών της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου (peak VO₂) και της κλίσης του αναπνευστικού ισοδυνάμου προς την αποβολή διοξειδίου του άνθρακα (VE/VCO₂). Το peak VO₂ καθορίστηκε ως η υψηλότερη τιμή στην τελική φάση της άσκησης.

(γ) ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη πραγματοποιήθηκε από έμπειρο υπερηχογραφιστή του παιδοκαρδιολογικού τμήματος, ο οποίος δεν γνώριζε την κλινική κατάσταση των ασθενών και τα αποτελέσματα των προηγηθεισών διαγνωστικών εξετάσεων, με μηχάνημα Vivid 7 (GE Medical Systems, USA). Εξαιτίας της πολυπλοκότητας και της ετερογένειας της ανατομίας του υπό μελέτη πληθυσμού η συστολική λειτουργία των ασθενών αυτών δεν γινόταν να εκτιμηθεί με τις συνήθεις χρησιμοποιούμενες ποσοτικές μεθόδους, όπως το κλάσμα εξώθησης ή/και βράχυνσης. Βιβλιογραφικά και, για λόγους που εξυπηρετούν την ύπαρξη συγκρισιμότητας, η συστολική λειτουργία των ασθενών αυτών ταξινομήθηκε ως φυσιολογική, μετρίως και σοβαρά επηρεασμένη.

(δ) ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ

Κλίμακα κατάθλιψης Beck (BDI, Beck Depression Inventory) : αποτελεί μια από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες κλίμακες για την εκτίμηση της κατάθλιψης. Χρονολογείται από τις αρχές της δεκαετίας του '60 και έχει μεταφραστεί και σταθμιστεί στην Ελλάδα από τους Ντόνια και Δεμερτζή το 1983. Η συγκεκριμένη κλίμακα αποτελείται από 21 ερωτήσεις με απαντήσεις που βαθμολογούνται σε 4 επίπεδα (0-3), ανάλογα με την ένταση, την βαρύτητα και την συχνότητα του καταθλιπτικού συναισθήματος. Το εύρος της τελικής βαθμολογίας κυμαίνεται από 0 έως 63 βαθμούς και το ύψος της αντικατοπτρίζει την παρουσία ή απουσία καταθλιπτικής διάθεσης και την ένταση αυτής. Η διαστρωμάτωση της σοβαρότητας της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας από τη λαμβάνουσα βαθμολογία είναι η εξής: 0-9 απουσία κατάθλιψης, 10-15 ελαφρά κατάθλιψη, 16-23 μέτρια κατάθλιψη και >24 σοβαρή κατάθλιψη.

Ερωτηματολόγιο κατάθλιψης Zung (Zung Self Rating Depression Scale): είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο εκτίμησης του καταθλιπτικού συναισθήματος. Αποτελείται από 20 ερωτήσεις διαβάθμισης της βαρύτητας της κατάθλιψης. Οι ερωτήσεις περιγράφουν συναισθηματικά, ψυχολογικά και σωματικά συμπτώματα και κλιμακώνονται ως εξής: πολύ λίγο = 1, λίγο = 2, αρκετό χρονικό διάστημα = 3 και το περισσότερο χρονικό διάστημα = 4. Οι υψηλές βαθμολογίες είναι ενδεικτικές σοβαρότερης κατάθλιψης.

4.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το σύστημα BASE SAS 9.3, SAS Enterprise Guide 5.1 and SAS Enterprise Miner 12.1 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA). Χρησιμοποιήθηκε περιγραφική στατιστική για τις συνεχείς και κατηγορικές μεταβλητές. Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως N (%), δηλαδή πλήθος ασθενών σε κάθε κλάση και ποσοστό της κλάσης επί του συνόλου των ασθενών. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσος/διάμεσος $\pm$ τυπική απόκλιση. Οι συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν ως προς την κατάθλιψη και ως προς τις διαγνωστικές ομάδες με έλεγχο Student's t-test ή Mann Whitney U test, ανάλογα με το αν ακολουθούσαν κανονική κατανομή ή όχι. Χρησιμοποιήθηκε Receiver Operator Characteristic (ROC) ανάλυση για να αξιολογηθεί και να καθοριστεί η τιμή διαχωρισμού (cut-off values) των μεταβλητών BNP, IL-6, peak VO₂ και VE/VCO₂ με την καλύτερη προγνωστική ικανότητα μείζονος καρδιολογικού συμβάματος. Η επιβίωση εκτιμήθηκε με τη μέθοδο Kaplan-Meier και συγκρίθηκε με έλεγχο log-rank ανάμεσα στις διάφορες κλάσεις/ομάδες των μεταβλητών. Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για να εξεταστούν πιθανές σχέσεις μεταξύ των μεταβλητών. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση αναλογικού κινδύνου Cox (Cox proportional Hazards Ratio analysis), για να αξιολογηθούν

και να εκτιμηθούν οι μεταβλητές με προγνωστική σημασία για καρδιολογικό σύμβαμα. Για όλες τις τεχνικές και τους ελέγχους η τιμή $p < 0.05$ ορίζει την στατιστική σημαντικότητα.

4.5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά μελετήθηκαν 60 ασθενείς 14 έως 64 ετών (μέση ηλικία 28.9 ± 11.4 έτη), 53% άνδρες, με διάφορους τύπους ΣΚ. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν συμπτωματικοί (50% κατά NYHA II και 37% κατά NYHA III). Δεκαεφτά (28.3%) ήταν κυανωτικοί στην ηρεμία (κορεσμός οξυγόνου $\leq 90\%$ σε αέρα δωματίου) και δεκαέξι (26.6%) είχαν έκπτωση της λειτουργικότητας της καρδιακής λειτουργίας. Δεκαεννιά (31.6%) ασθενείς είχαν θετικό σκορ στην κλίμακα Zung (Zung SDS) και δεκαεννιά (31.6%) στο ερωτηματολόγιο κατά Beck (BDI). Συνολικά δεκαεπτά ασθενείς (28.3%) είχαν θετικά σκορ και στα δυο ερωτηματολόγια και χαρακτηρίστηκαν ως έχοντες κατάθλιπτική συμπτωματολογία.

Πίνακας 14: Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά υποομάδων πληθυσμού με και χωρίς κατάθλιψη.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΜΕ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ (n=17)	ΧΩΡΙΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ (n=43)	p-value
Ηλικία (έτη)	26.5±2.6	30±1.8	0.298
Φύλο: Άρρεν/Θήλυ (%)	8/9 (13/15)	24/19 (40/32)	n.a.
NYHA Class I/II/III (%)	0/7/10 (0/12/17)	8/23/12 (13/38/20)	n.a.
Πολυπλοκότητα:			
• Απλές ΣΚ (%)	0 (0)	5 (10)	n.a.
• Μέτριας βαρύτητας (%)	7 (11)	12 (20)	n.a.
• Σύμπλοκες ΣΚ (%)	10 (17)	25 (42)	n.a.
Peak VO2 (ml/Kg/min)	19.2±1.8	24.8±1.4	0.019
VE/VCO2	46.4±4	40.7±2.2	0.228
BNP (pg/ml)	520±124	309±34	0.030
IL-6 (pg/ml)	3.5±0.8	2±0.3	0.105
Κυάνωση (%)	14 (23)	35 (58)	n.a.

$p < 0.05$

Τα δεδομένα εκφράζονται ως mean ± SD, n (%), BNP: Εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο, IL-6: Ιντερλευκίνη 6

Δεν παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας κατάθλιψης και παραμέτρων όπως η ηλικία, το φύλο, η λειτουργική τάξη κατά NYHA και η πολυπλοκότητα της ΣΚ. Καταθλιπτική συμπτωματολογία ήταν παρούσα στο 53% των ασθενών με σύνδρομο Eisenmenger, στο 42% των ασθενών με τετραλογία Fallot και στο 5% των ασθενών με μονήρη κοιλία. Οι ασθενείς ωστόσο με κατάθλιψη είχαν υψηλότερα επίπεδα BNP ($p<0.05$) και επηρεασμένη ικανότητα για άσκηση, όσον αφορά τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου (peak VO₂) ($p=0.019$)

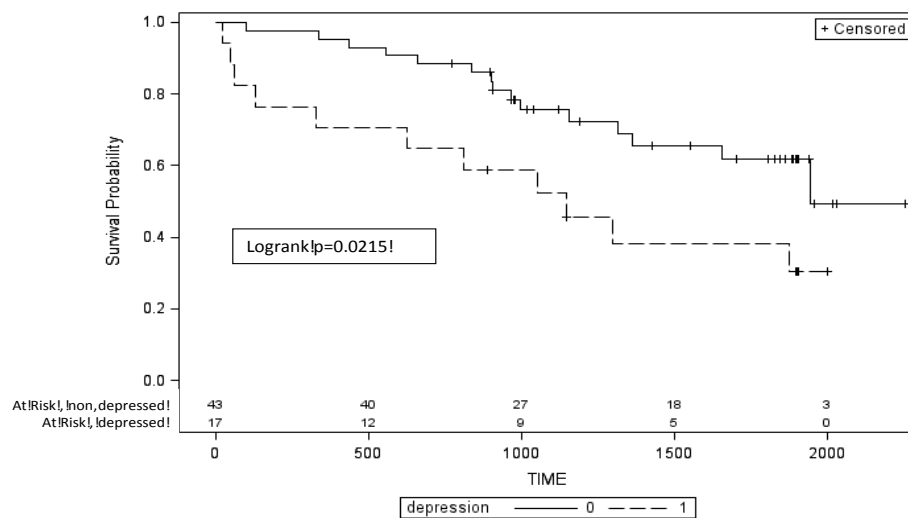
Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 5.1 ± 1.1 έτη. Κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου 22 ασθενείς (36.6%) εμφάνισαν ΜΚΣ (MACE, major adverse cardiac event). Ως ΜΚΣ θεωρήθηκε ο θάνατος ή η νοσηλεία για καρδιολογική αιτία. Μεταξύ αυτών 8 (13.3%) ασθενείς απεβίωσαν. Η μέση ηλικία θανάτου αυτών των ασθενών ήταν 28.6 ± 12.4 έτη. Η αιτία θανάτου σ' όλους τους ασθενείς ήταν απορρύθμιση της ΚΑ. Πέντε από τους θανόντες ασθενείς είχαν σύνδρομο Eisenmenger και ένας ασθενής μονήρη κοιλία μετά από επέμβαση Fontan. Πέντε ασθενείς με χειρουργηθείσα ToF υπεβλήθησαν σε αντικατάσταση της πνευμονικής τους βαλβίδας λόγω σημαντικού βαθμού ανεπάρκειας αυτής και συμπτωματολογία δεξιάς ΚΑ, τέσσερις εμφάνισαν αρρυθμίες και διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγής, που έχρηζαν νοσοκομειακή περίθαλψη (κολπικός πτερυγισμός, δυο εκ των οποίων υπεβλήθησαν σε εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη). Τέλος, πέντε ασθενείς νοσηλεύτηκαν λόγω απορρύθμισης της καρδιακής τους ανεπάρκειας.

Έντεκα (50%) εκ των ασθενών που υπέστησαν ΜΚΣ είχαν χαρακτηριστεί ως καταθλιπτικοί. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης, ελεύθερος συμβαμάτων για τους ασθενείς χωρίς καταθλιπτική συνδρομή ήταν 1559 ± 92 μέρες, εν αντιθέσει με το μέσο χρόνο που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με καταθλιπτική συνδρομή και ήταν 1077 ± 188 μέρες (log-rank test p -value = 0.0215). Η προγνωστική αξία των χρησιμοποιηθέντων ερωτηματολογίων εκτιμήθηκε με ROC ανάλυση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης, το ερωτηματολόγιο Beck είχε μεγαλύτερη προγνωστική αξία στην εμφάνιση ΜΚΣ (AUC = 0.662, 95% CI 0.5442 to 0.7792; $p<0.05$) συγκριτικά με την κλίμακα Zung (AUC = 0.594, $p>0.05$). Ο μέσος χρόνος επιβίωσης ελεύθερων συμβαμάτων για τους ασθενείς με σκόρ στην κλίμακα Zung ≥ 40 ήταν 1151 ± 179 μέρες, ενώ για ασθενείς με σκόρ <40 ήταν 1543 ± 94 μέρες ($p<0.0878$). Το αντίστοιχο διάστημα στους ασθενείς με σκόρ ≥ 10 στο ερωτηματολόγιο Beck ήταν 986 ± 179 μέρες, ενώ σε εκείνους με σκόρ <10 1624 ± 83 μέρες ($p=0.019$).

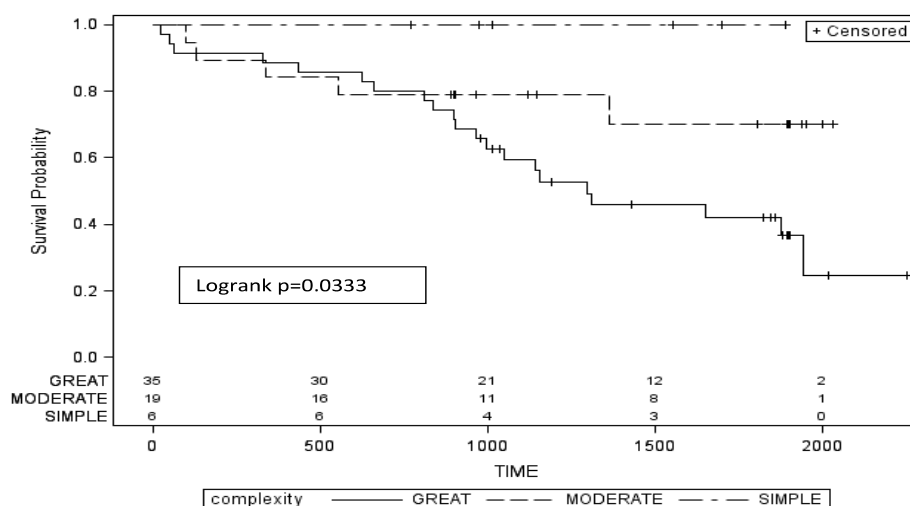
Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης δεν ανευρέθη διαφορά στην επιβίωση μεταξύ θηλέων και αρρένων ασθενών (log-rank test p -value >0.05) (Γράφημα 3). Σημαντική ωστόσο διαφορά στην επιβίωση σημειώθηκε μεταξύ των ασθενών με σύμπλοκες ΣΚ, συγκριτικά με τους πάσχοντες από άλλες ΣΚ (log-rank test p -value = 0.0333) (Γράφημα 4). Οι ασθενείς με σύμπλοκες μορφές ΣΚ είχαν ως αναμενόμενο μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης. Σημαντικές

διαφορές ως προς την επιβίωση των ασθενών παρατηρήθηκαν και με βάση τη λειτουργική τους κατάσταση, όπως αυτή εκτιμήθηκε με την ταξινόμηση κατά NYHA. Σε κάθε δεδομένη χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης, οι ασθενείς σε NYHA III είχαν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιολογικού συμβάματος συγκριτικά με τους ασθενείς με μικρότερης βαρύτητας νόσο (Γράφημα 4).

Γράφημα 3: Καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier ασθενών με βάση την παρουσία καταθλιπτικής διαταραχής.

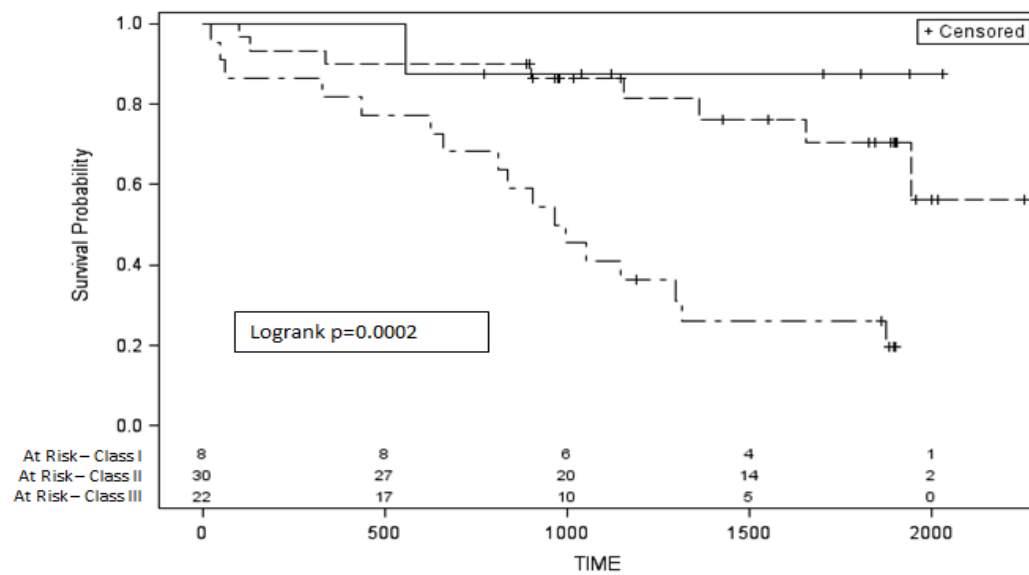


Γράφημα 4: Καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier ασθενών με βάση την πολυπλοκότητα της ΣΚ.



Simple: Απλή ΣΚ, Moderate: Μέτριας πολυπλοκότητας ΣΚ, Great: Σύμπλοκη ΣΚ

Γράφημα 5: Ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier ασθενών με βάση την κατάταξή τους κατά NYHA.

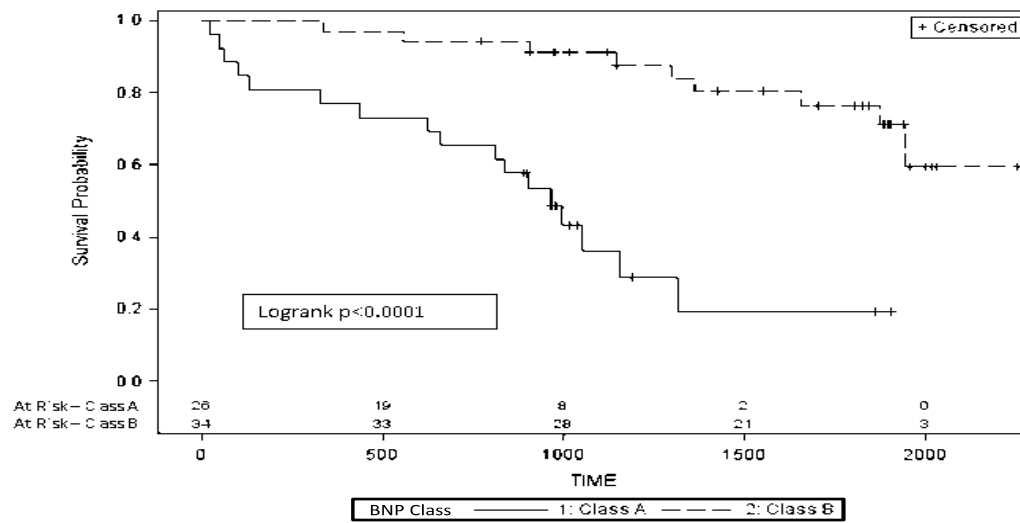


NYHA — Class I, ----- Class II, - - - - Class III

Το BNP, η IL-6, η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου εκφραζόμενη ως peak VO₂ και η τιμή του VE/VCO₂ φαίνεται να αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες επιβίωσης σε ασθενείς με ΣΚ. Τιμές BNP>241pg/ml, IL-6 >1.54pg/ml, VE/VCO₂>38 και peak VO₂≤ 21.4 δύναται να προβλέψουν την εμφάνιση MACE με ευαισθησία 65.38% και ειδικότητα 73.53% (AUC=0.693, $p<0.0001$), 61.53% και 73.53% (AUC=0.627, $p<0.0001$), 73.08% και 76.47% (AUC=0.808, $p<0.0001$) και 76.92%, 70.59% (AUC=0.794, $p<0.0001$) αντίστοιχα (Γραφήματα 6-9).

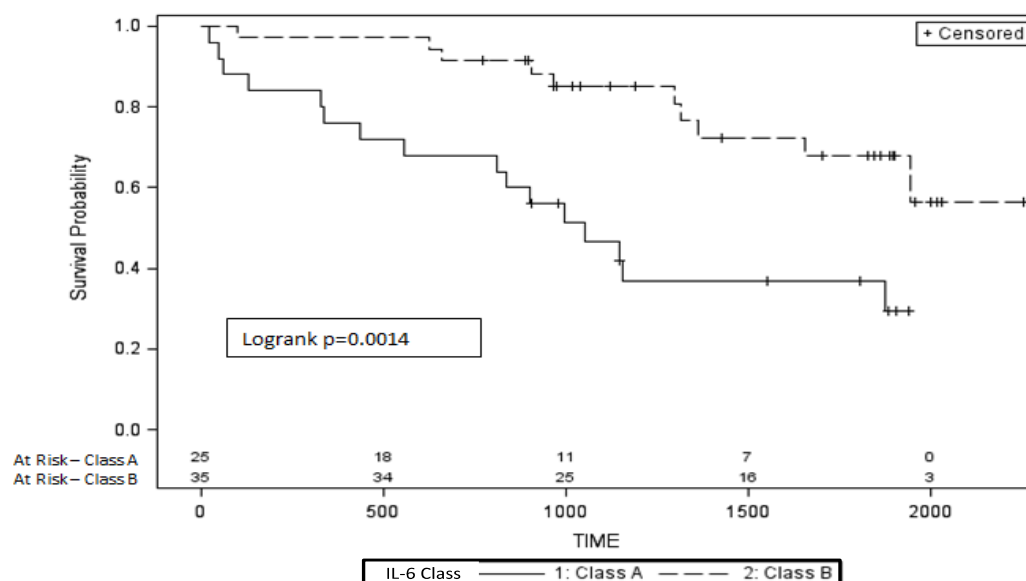
Η ανάλυση επιβίωσης Kaplan – Meier έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των υψηλών επιπέδων BNP με την εμφάνιση ΜΚΣ καθόλη τη διάρκεια της μελέτης. Η διάκριση σε υψηλά και χαμηλά επίπεδα BNP έγινε με βάση τη υπολογισθείσα τιμή διαχωρισμού 241 pg/ml. Μέχρι το πέρας της μελέτης όλοι οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα BNP εμφάνισαν ΜΚΣ και είχαν μειωμένο ποσοστό επιβίωσης (log-rank $p<0.0001$) συγκριτικά με τους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα BNP.

Γράφημα 6: Ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier ασθενών με βάση τα επίπεδα BNP (Class A BNP > 241pg/ml και Class B BNP ≤ 241 pg/ml).

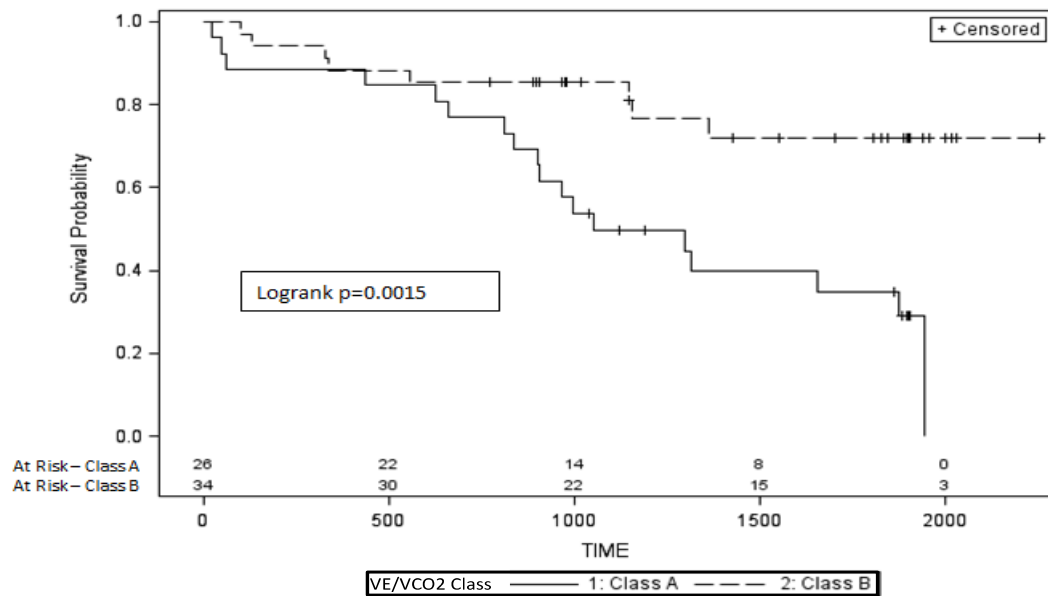


Ομοίως η ανάλυση επιβίωσης ανέδειξε σημαντική συσχέτιση των υψηλών επιπέδων IL-6 με την εμφάνιση ΜΚΣ κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η διάκριση σε υψηλά και χαμηλά επίπεδα IL-6 έγινε με βάση την τιμή διαχωρισμού 1.54 pg/ml.

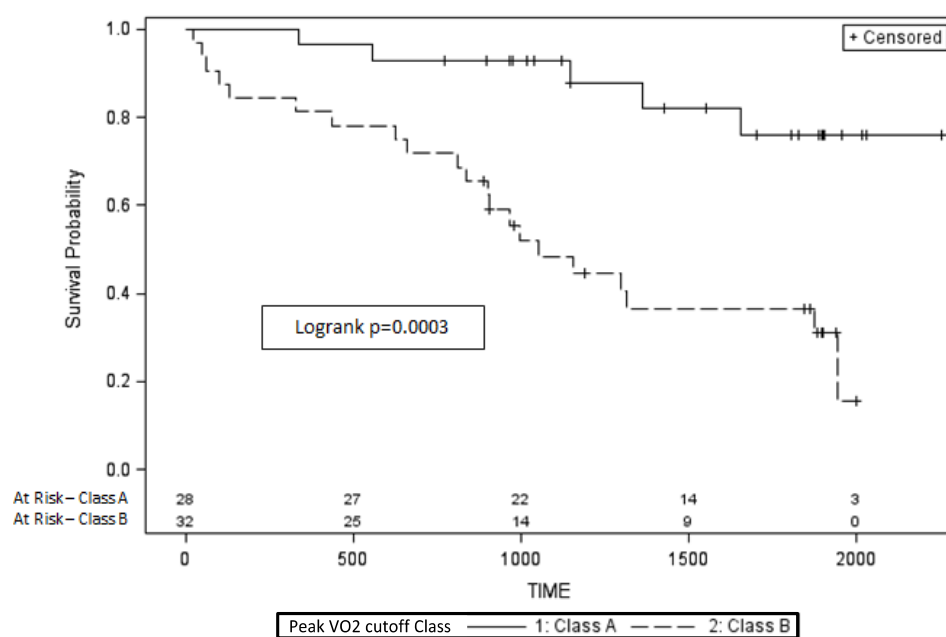
Γράφημα 7: Ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier ασθενών με βάση τα επίπεδα IL-6 (Class A IL-6 > 1.54 pg/ml και Class B IL-6 ≤ 1.54 pg/ml).



Γράφημα 8: Ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier ασθενών με βάση τις τιμές της καμπύλης οξυγόνωσης προς αποβολή διοξειδίου του άνθρακα (VE/VCO₂) (Class A VE/VCO₂ > 38 και Class B VE/VCO₂ ≤ 38.



Γράφημα 9: Ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier ασθενών με βάση τις τιμές της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου peak VO₂ (Class A peak VO₂ > 21.4 ml/Kg/min και Class B peak VO₂ ≤ 21.4 ml/Kg/min).



Τα αποτελέσματα της εφαρμογής μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης για την ανίχνευση πιθανόν συσχετίσεων μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών αναγράφονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15: Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	peak VO ₂		VE/VCO ₂		BNP		IL-6	
	b	p	b	p	b	p	b	p
ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ								
Ηλικία	-0.19	0.07	0.10	0.56	-0.16	0.97	0.02	0.44
ΝΥΗΑ (I vs III)	10.2	<0.0001*	-8.44	0.002*	-132.1	0.09	-0.05	0.94
ΝΥΗΑ (II vs III)	0.24	0.82	-7.46	0.0002*	-107.9	0.06	-0.5	0.28
Κυάνωση (NAI/OXI)	0.56	0.71	-2.73	0.28	-85	0.13	0.005	0.98
Πολυπλοκότητα:								
Σύμπλοκες vs απλές	-8.58	<0.0001*	13.03	<0.0001*	159.8	0.0141*	0.65	0.21
Μέτριες vs απλές	-0.35	0.82	-5.54	0.032*	-53.35	0.45	0.013*	0.98
Συστολική λειτουργία (ήπια επηρεασμένη vs φυσιολογική) (μέτρια/σοβαρά επηρεασμένη vs φυσιολογική)	0.07 -3.38	0.98 0.24	-3.2 5.88	0.42 0.23	-214.0 375.2	0.008* 0.0001*	-0.61 1.87	0.34 0.02*
Κατάθλιψη (NAI/OXI)	-2.78	0.03*	2.85	0.2	105.6	0.03*	0.73	0.05*
ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ								
Ηλικία	-0.18	0.009*	-0.05	0.64	-0.72	0.83	0.04	0.24
ΝΥΗΑ (I vs III)	6.83	0.0005*	-2.64	0.41	-120.40	0.21	0.78	0.39
ΝΥΗΑ (II vs III)	-1.35	0.25	-4.24	0.04*	-98.78	0.11	-0.18	0.76
Κυάνωση (NAI/OXI)	-1.75	0.1	1.68	0.37	-80.75	0.15	0.39	0.45
Πολυπλοκότητα:								
Σύμπλοκες vs απλές	-4.22	0.006*	5.85	0.04*	-33.44	0.67	0.86	0.25
Μέτριες vs απλές	-1.81	0.17	-1.55	0.54	38.45	0.59	-0.46	0.45
Συστολική λειτουργία (ήπια επηρεασμένη vs φυσιολογική) (μέτρια/σοβαρά επηρεασμένη vs φυσιολογική)	1.51 -2.1	0.29 0.28	-3.96 1.57	0.12 0.65	-224.3 321.60	0.003* 0.0018*	-0.56 1.83	0.41 0.04*
Κατάθλιψη (NAI/OXI)	-0.85	0.44	1.36	0.48	-9.22	0.87	0.37	0.49

* p< 0.05

Από όλες τις εξεταζόμενες παραμέτρους στην ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης προέκυψαν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Στην μονοπαραγοντική ανάλυση οι ασθενείς με σύμπλοκες ΣΚ είχαν περιορισμένη ικανότητα για άσκηση με βάση τις παραμέτρους της ΚΑΔΚ και υψηλότερες τιμές BNP σε σχέση με τους ασθενείς με απλές μορφές ΣΚ ($p < 0.0001$). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των εξεταζόμενων παραμέτρων στους ασθενείς με μέτριας πολυπλοκότητας και απλές ΣΚ. Αξιοσημείωτη είναι ωστόσο η διαφορά στις παραμέτρους της ΚΑΔΚ μεταξύ των ασθενών με σύμπλοκες και απλές ΣΚ ($p = 0.006$).
- Οι ασθενείς σε λειτουργική τάξη I και II κατά NYHA εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές VE/VCO₂ και χαμηλότερα επίπεδα BNP συγκρινόμενοι με τους ασθενείς σε NYHA III.
- Οι ασθενείς με μετρίως προς σοβαρά επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία, εκτιμώμενη από τη διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη, είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα BNP συγκριτικά με εκείνους με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία. Επιπρόσθετα, ασθενείς με μετρίως επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία εμφάνισαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσης στο πλάσμα IL-6.
- Η παρουσία κατάθλιψης συσχετίστηκε με μειωμένο peak VO₂ και υψηλά επίπεδα BNP και IL-6 στο πλάσμα.

Η εφαρμογή μοντέλου μονομεταβλητής και πολυμεταβλητής ανάλυσης αναλογικού κινδύνου Cox (Cox proportional Hazards Ratio analysis) ανέδειξε τη σημαντική προγνωστική σημασία των εξεταζόμενων παραμέτρων (VO₂ peak, VE/VCO₂, BNP, IL-6, κατάθλιψη) στην εμφάνιση ΜΚΣ (Πίνακες 16,17).

Με βάση την μονομεταβλητή ανάλυση αναλογικού κινδύνου Cox όλες οι εξεταζόμενες παράμετροι έχουν σημαντική προγνωστική σημασία για την εμφάνιση ΜΚΣ. Σημαντική είναι η παρατήρηση ότι οι ασθενείς με καταθλιπτική διαταραχή είχαν διπλάσια και πλέον πιθανότητα για καρδιολογικό σύμβαμα σε σχέση με τους μη έχοντες καταθλιπτική διαταραχή (95% CI: 1.630 to 3.616, $p < 0.05$). Στην πολυμεταβλητή ανάλυση αναλογικού κινδύνου Cox η καμπύλη πρόσληψης προς αποβολή CO₂ (VE/VCO₂) ήταν η μοναδική ανεξάρτητη παράμετρος με προγνωστική σημασία (95%, CI: 2.9% to 5.3%, $p < 0.05$). Τα επίπεδα της IL-6 ωστόσο και η παρουσία κατάθλιψης, μολονότι δεν αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες εμφάνισης ΜΚΣ, εμφάνισαν σημαντική αλληλοσυσχέτιση. Συγκεκριμένα για κάθε αύξηση της IL-6 σε καταθλιπτικούς ασθενείς, το ποσοστό εμφάνισης ΜΚΣ ήταν κατά 50% μεγαλύτερο συγκρινόμενο με την ίδια αύξηση σε μη καταθλιπτικούς (95% CI: 27.4% to 76.7%, $p < 0.05$).

Πίνακας 16: Προγνωστική αξία ποιοτικών και ποσοτικών μεταβλητών για την εμφάνιση ΜΚΣ με μελέτη μονομεταβλητής ανάλυσης αναλογικού κινδύνου Cox.

METABΛΗΤΕΣ	95% HR CI				
	Standard Error	p>ChiSq	HR	Lower	Upper
peak VO2	0.0343	0.0006*	0.889	0.859	0.920
VE/VCO2	0.0111	0.0002*	1.042	1.030	1.054
BNP (pg/ml)	0.0004	<0.0001*	1.002	1.002	1.002
IL-6 (pg/ml)	0.0588	0.0385*	1.129	1.065	1.198
Κατάθλιψη (ναι/όχι)	0.3983	0.0260*	2.428	1.630	3.616

p<0.05

peak VO2: Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, VE/VCO2 : Καμπύλη κατανάλωσης προς αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, BNP: Εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο, IL-6: Ιντερλευκίνη-6, HR (hazard ratio), CI (Confidence Interval).

Πίνακας 17: Προγνωστική αξία ποιοτικών και ποσοτικών μεταβλητών για την εμφάνιση ΜΚΣ με μελέτη πολυμεταβλητής ανάλυσης αναλογικού κινδύνου Cox.

METABΛΗΤΕΣ	95% HR CI				
	Standard Error	p>ChiSq	HR	Lower	Upper
VE/VCO2	0.0119	0.0008*	1.041	1.029	1.053
IL-6 (pg/ml)	0.1036	0.7864	1.028	1.065	1.198
Κατάθλιψη (ναι/οχι)	0.6506	0.4375*	0.603	0.315	1.157
IL-6 Κατάθλιψη* (ναι/οχι)	0.1635	0.0131*	1.500	1.274	1.767

p<0.05

VE/VCO2: Καμπύλη κατανάλωσης προς αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, IL-6: Ιντερλευκίνη-6, HR (hazard ratio), CI (Confidence Interval): Διάστημα εμπιστοσύνης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ:

Η αναγνώριση κοινών χαρακτηριστικών μεταξύ του συνδρόμου της ΚΑ και των ΣΚ έχει οδηγήσει τα τελευταία χρόνια στην εκτίμηση των ασθενών με ΣΚ με βάση παραμέτρους με τεκμηριωμένη κλινική, διαγνωστική και προγνωστική αξία στους ασθενείς με ΚΑ (53,197,233). Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη στην βιβλιογραφία η οποία επιχειρεί να αναγνωρίσει και να αξιολογήσει την προγνωστική σημασία της ενεργοποίησης του συστήματος των κυτταροκινών και των νατριουρητικών πεπτιδίων σε συνδυασμό με τις παραμέτρους της ΚΑΔΚ και της παρουσίας κατάθλιψης σε εφήβους και ενήλικες ασθενείς χειρουργημένους και μη με διάφορους τύπους ΣΚ.

Μελέτες σε πληθυσμούς ασθενών με ΣΚ έχουν τεκμηριώσει την παρουσία αυξημένων επιπέδων στο πλάσμα φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, οι οποίες έχουν συσχετιστεί με την βαρύτητα της νόσου, την παρουσία κυάνωσης και το βαθμό καρδιακής δυσλειτουργίας (174,176,233). Η IL-6 στην παρούσα μελέτη εμφάνισε θετική συσχέτιση με τον βαθμό καρδιακής δυσλειτουργίας, αλλά δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την βαρύτητα της νόσου, όπως αυτή αξιολογείται με βάση την κατάταξη κατά NYHA, την παρουσία κυάνωσης και την πολυπλοκότητα της συγγενούς διαταραχής. Η προοπτική μελέτη και ανάλυση των ασθενών είχε σαν αποτέλεσμα τον καθορισμό μέσης τιμής (cutoff) IL-6 στο πλάσμα με προγνωστική σημασία. Η ανευρεθείσα χαμηλή τιμή (1.54 pg/ml) πιθανώς να αποτελεί επιπλέον υποστηρικτικό παράγοντα της προγνωστικής της αξίας σε ασθενείς με ΣΚ. Η ακριβής αιτία της χαμηλής τιμής της IL-6 των υπό μελέτη ασθενών δεν είναι γνωστή. Πιθανή εξήγηση αποτελεί η σταθερή κλινική κατάσταση της πλειονότητας των ασθενών και η απουσία περιφερικού οιδήματος, το οποίο σχετίζεται με ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (174).

Η κλινική και διαγνωστική αξία του νατριουρητικού πεπτιδίου στους ασθενείς με ΣΚ και η συσχέτισή του με διάφορες παραμέτρους που σχετίζονται με την βαρύτητα της νόσου αποτελεί αντικείμενο πολλών μελετών. Στην παρούσα μελέτη, ωστόσο, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της κατάταξης κατά NYHA και των επιπέδων του BNP. Το εύρημα αυτό είναι υποστηρικτικό και άλλων μελετών, σύμφωνα με τις οποίες η ταξινόμηση των ασθενών με ΣΚ, με βάση την κατάταξη κατά NYHA, είναι περιορισμένης αξίας, καθώς τις περισσότερες φορές υποεκτιμά την πραγματική λειτουργική κατάστασή τους (56,69,256).

Η Eindhoven et al (161,162) σε δυο μεγάλες συστηματικές αναλύσεις της υπάρχουσας βιβλιογραφίας ανέδειξε τη ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των νατριουρητικών πεπτιδίων και της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με διάφορους τύπους ΣΚ (συμπλόκων και μη). Τα επίπεδα του BNP ήταν αυξημένα σ' όλους τους ασθενείς. Οι ασθενείς, ωστόσο με σύμπλοκες ΣΚ, εμφάνιζαν μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων σε σχέση με τους ασθενείς με απλές μορφές. Η παρούσα μελέτη επιβεβαίωσε τα παραπάνω ευρήματα

αναδεικνύοντας στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων του BNP σε ασθενείς με σύμπλοκες συγκριτικά με τους ασθενείς με απλές μορφές ΣΚ ($p<0.05$).

Η πρόγνωση αποτελεί το κλειδί για την διαγνωστική προσέγγιση και αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΚ. Η ετερογένεια ωστόσο αυτών των ασθενών καθιστά δυσχερή την εφαρμογή παραμέτρων με αποδεδειγμένη κλινική και προγνωστική αξία. Όπως αποδείχθηκε, τα νατριουρητικά πεπτίδια είναι ανεξάρτητα του τύπου της ανατομικής διαταραχής και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες. Στην παρούσα μελέτη επιβεβαιώθηκε η προγνωστική σημασία του BNP, ενώ παράλληλα κατέστη δυνατός ο καθορισμός μια μέσης τιμής (cutoff) της τάξης των 241pg/ml, η οποία έρχεται σε συμφωνία με τις ανευρεθείσες αντίστοιχες τιμές σε ασθενείς με ΚΑ οφειλόμενη σε άλλα αίτια (100,107,110). Η ύπαρξη σημαντικής διαφοράς μεταξύ της ανευρεθείσας cutoff τιμής της μελέτης μας συγκριτικά με τη μελέτη των Giannakoulas et al (169) (BNP >78pg/ml), η οποία αποτελεί την πρώτη δημοσιευμένη μελέτη που καθορίζει τιμή BNP με προγνωστική σημασία σε ασθενείς με ΣΚ, πιθανά να οφείλεται στον μεγαλύτερο αριθμό ασθενών της πρώτης αλλά και στο γεγονός ότι περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό ασθενών με σύμπλοκες ΣΚ οι οποίοι εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα BNP συγκριτικά με τους ασθενείς με άλλες μορφές ΣΚ. Επιβεβαίωση αυτής της παρατήρησης αποτελούν οι μελέτες των Diller et al (170) και Reardon et al (171), σε ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger, στις οποίες τιμές BNP >104 pg/ml και >140 pg/ml αντίστοιχα, σχετίζονται με πολλαπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης θανάτου ή ΜΚΣ. Η ύπαρξη επίσης ασθενών με κατάθλιψη μπορεί να διαδραματίζει κάποιο ρόλο. Η συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και νευροορμονικής δραστηριότητας θα αναλυθεί στην συνέχεια αυτής της μελέτης.

Η ΚΑΔΚ αποτελεί καθιερωμένο εργαλείο καθημερινής πρακτικής για την παρακολούθηση ασθενών με ΣΚ, λόγω της εύκολης χρήσης της και της αναπαραγωγιμότητας των αποτελεσμάτων. Ο Diller και η ομάδα του (69) σε μια αναδρομική μελέτη 335 ασθενών με διάφορους τύπους ΣΚ ανέδειξε την προγνωστική σημασία της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου (peak VO₂). Η καμπύλη οξυγόνωσης προς την αποβολή διοξειδίου του άνθρακα (VE/VCO₂) αποτελεί επίσης παράμετρο με ισχυρή προγνωστική σημασία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μη κυανωτικές ΣΚ. Η παρούσα μελέτη επιβεβαίωσε τα δεδομένα των προηγούμενων μελετών, ενώ παράλληλα ο προοπτικός της χαρακτήρας κατέστησε δυνατό τον καθορισμό cutoff τιμών τόσο για το peak VO₂, όσο και για την καμπύλη VE/VCO₂. Έτσι, ασθενείς με peak VO₂ ≤ 21.4 ml/Kg/min και VE/VCO₂ > 38 είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ΜΚΣ σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης (58,59,235,236).

Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη στη βιβλιογραφία η οποία αξιολογεί την προγνωστική αξία ευρέως χρησιμοποιούμενων ερωτηματολογίων για την εκτίμηση του καταθλιπτικού συναισθήματος σε ασθενείς με ΣΚ, και τεκμηριώνει την ύπαρξη συσχέτισης

μεταξύ της παρουσίας κατάθλιψης και πρόγνωσης σ' αυτήν την κατηγορία ασθενών. Βάσει των αποτελεσμάτων οι ασθενείς με καταθλιπτική διαταραχή είχαν διπλάσιο έως τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης μείζονος καρδιολογικού συμβάματος και μικρότερο μέσο χρόνο επιβίωσης, ελεύθερο συμβαμάτων σε σχέση με τους μη καταθλιπτικούς.

Η παρουσία κατάθλιψης αποτελεί συχνή αιτία συνοσηρότητας σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θάνατο ή απορρύθμιση της καρδιακής νόσου (197,233). Η ανεύρεση κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης αποτελεί αντικείμενο εν εξελίξει μελετών (MOOD-HF) (217). Παρά το γεγονός, ότι ο ολοένα αυξανόμενος πληθυσμός ασθενών με ΣΚ που ενηλικιώνονται είναι επιρρεπής σε διαταραχές που αφορούν στον ψυχικό τους κόσμο, η ακριβής επίπτωση των διαταραχών αυτών στην καθημερινή τους δραστηριότητα και στη μακροπρόθεσμη επιβίωσή τους δεν έχει επαρκώς μελετηθεί.

Τα αποτελέσματα των ως τώρα μελετών είναι αντικρουόμενα. Κάποιες μελέτες, η πλειοψηφία αυτών προερχόμενων από Ευρωπαϊκά κέντρα, κατέδειξαν, ότι οι ασθενείς με ΣΚ είχαν παρόμοια ψυχοκοινωνική δραστηριότητα και εξέλιξη συγκρινόμενοι με τον υγιή πληθυσμό (237,222,239). Η Popelova et al (245), ωστόσο, σε μια μελέτη σε Τσέχους ασθενείς με σύμπλοκες κυανωτικές ΣΚ, έδειξε ότι το 34% των ασθενών αυτών είχαν καταθλιπτική διαταραχή, ενώ ο Bromberg et al (223) διαπίστωσε ότι το 1/3 περίπου των ασθενών, με διάφορους τύπους ΣΚ, εμφάνιζαν κάποια ψυχιατρική διαταραχή συγκρινόμενο με το γενικό πληθυσμό. Διαφορές στην εκάστοτε μεθοδολογία (δομημένες ψυχιατρικές συνεντεύξεις (DSM-IV), αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια), κοινωνικές, οικονομικές και πολιτισμικές διαφορές μεταξύ των υπό μελέτη ασθενών, δύναται να αποτελούν την αιτία των διαφορετικών αποτελεσμάτων. Επιπρόσθετη αιτία είναι η τάση των ασθενών με χρόνια νοσήματα να υπέρ ή υπό- εκτιμούν τα συμπτώματά τους ανάλογα με τον ανεπτυγμένο βαθμό ανοχής τους (resilience grade). Ο Spijkerboer et al (238) κατέδειξε ότι οι ασθενείς με ΣΚ, μολονότι αναγνωρίζουν τους υπάρχοντες περιορισμούς στην καθημερινή τους δραστηριότητα, ωστόσο δεν θεωρούν ότι αυτοί έχουν αρνητική επίδραση. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη του Horner et al (219) ήταν λειτουργικοί στις καθημερινές τους δραστηριότητες χρησιμοποιώντας την άρνηση σαν μηχανισμό επιβίωσης. Επιπρόσθετα, οι Utens et al (251) και van Rijen et al (253,254) προτείνανε ότι οι μηχανισμοί άρνησης, που αναπτύσσουν οι ασθενείς με ΣΚ, τους οδηγούν σε μια τάση υπερεκτίμησης των ικανοτήτων τους. Ο Paulics et al (255), σε μια πρόσφατη μελέτη αμφισβήτησε την ακρίβεια των ερωτηματολογίων αυτοαξιολόγησης, βασιζόμενος στην παραπάνω παρατήρηση, ότι δηλαδή οι ασθενείς με ΣΚ διακατέχονται από την τάση υπέρ ή υποεκτίμησης των δυνατοτήτων τους και της ψυχικής τους κατάστασης.

Σε συμφωνία με κάποιες από τις προηγούμενες μελέτες η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει το υψηλό ποσοστό καταθλιπτικής διαταραχής στους ασθενείς με ΣΚ, τόσο με το BDI (31.6%),

όσο και με το Zung SDS (31.6%) . Χρησιμοποιώντας και τις δυο κλίμακες σε μια προσπάθεια να μειωθούν τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα, το ποσοστό κατάθλιψης παρέμεινε υψηλό (28.3%). Δημογραφικά και κοινωνικό-οικονομικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού σε συνδυασμό με την μεροληψία επιλογής αυτού, δεδομένου ότι το κέντρο στο οποίο διεξάχθηκε η παρούσα μελέτη αποτελεί κέντρο αναφοράς για ασθενείς με σύμπλοκες ΣΚ, μπορεί να αποτελούν αιτίες του ανευρεθέντος αυξημένου ποσοστού κατάθλιψης.

Όπως και σε προηγούμενες μελέτες δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας κατάθλιψης, του φύλου, της ηλικίας και της πολυπλοκότητας της ΣΚ (246,247,251,252). Η μη ανάδειξη συσχέτισης ωστόσο μεταξύ της παρουσίας κατάθλιψης και της λειτουργικής κατάταξης κατά NYHA στην παρούσα μελέτη ήταν αναπάντεχη καθώς στην πλειοψηφία των δημοσιευμένων μελετών υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της λειτουργικής και ψυχολογικής κατάστασης των ασθενών (245, 248,249,250).

Η παρούσα μελέτη ωστόσο, είναι η πρώτη στην βιβλιογραφία, στην οποία διαπιστώνεται συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας κατάθλιψης και της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου, όπως αυτή εκφράζεται με το peak VO₂. Ένα ακόμη σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης είναι η ανεύρεση υψηλών επιπέδων BNP στους ασθενείς με κατάθλιψη. Μελέτες σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ έχουν αναδείξει την πιθανή συσχέτιση, όσον αφορά κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς μεταξύ νευροορμονικής δραστηριότητας και κατάθλιψης (φλεγμονή, ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων) (197,237,240,241). Η ύπαρξη αυτών των συσχετισμών αποτελεί τη βάση για την συνεχιζόμενη προσπάθεια ανεύρεσης και εξέλιξης θεραπευτικών επιλογών. Αντίστοιχες μελέτες σε ασθενείς με ΣΚ δεν έχουν έως του παρόντος, εκπονηθεί.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η πρόγνωση αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην στρατηγική αντιμετώπισης των ασθενών με ΣΚ. Παράμετροι με τεκμηριωμένη προγνωστική αξία σε ασθενείς με ΚΑ οφειλόμενη σε επίκτητα αίτια, έχουν περιορισμένη αξία στους ασθενείς με ΣΚ. Η κατάταξη κατά NYHA δεν δύναται να χρησιμοποιηθεί σαν προγνωστικός δείκτης στους ασθενείς με ΣΚ, κυρίως σ' αυτούς με κυκλοφορία μονήρους κοιλίας, οι οποίοι έχουν σχεδόν φυσιολογική ικανότητα για άσκηση. Επιπρόσθετα, συνήθεις, μη-επεμβατικές μέθοδοι εκτίμησης της καρδιακής λειτουργίας (υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη), δεν έχουν την ίδια διαγνωστική αξία στους ασθενείς με ΣΚ, λόγω της μεγάλης ανατομικής τους ετερογένειας. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας καταδεικνύουν ότι η μέτρηση των επιπέδων του BNP και της IL-6 σε συνδυασμό με τις παραμέτρους της ΚΑΔΚ μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν διαγνωστικά και θεραπευτικά εργαλεία. Επιπρόσθετα, η τεκμηρίωση της κατάθλιψης ως παράμετρο με

δυσμενή προγνωστική σημασία καθιστά επιτακτική την ανάγκη πρώιμης αναγνώρισης και έγκαιρης θεραπείας των ασθενών με καταθλιπτική συμπτωματολογία.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη αφορά σε σχετικά μικρό αριθμό ασθενών ενός μόνο κέντρου αναφοράς στην Ελλάδα για ασθενείς με ΣΚ. Επιπρόσθετα, η ανάδειξη της ύπαρξης καταθλιπτικής συμπτωματολογίας έγινε με αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια και όχι με δομημένες ψυχιατρικές συνεντεύξεις.

Μεγαλύτερες, πολυκεντρικές μελέτες με μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης των ασθενών, εκτίμηση των επιπέδων και άλλων νατριουρητικών πεπτιδίων και κυτταροκινών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ΚΑ και της κατάθλιψης είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν. Η αναγνώριση της διαγνωστικής και προγνωστικής αξίας αυτών των παραμέτρων δύναται να αποτελεί την αφετηρία για την στοχευμένη θεραπεία της ΚΑ στους ασθενείς με ΣΚ με ή χωρίς καταθλιπτική συνδρομή.

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

ΣΚΟΠΟΣ: Ο αυξανόμενος πληθυσμός ασθενών με ΣΚ που ενηλικιώνονται έχουν να αντιμετωπίσουν πέραν προβλημάτων που αφορούν την πάθησή τους και ζητήματα που σχετίζονται με την ψυχική τους σφαίρα. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αναγνώριση των κλινικών, νευροορμονικών και ψυχολογικών χαρακτηριστικών σ' αυτήν την κατηγορία ασθενών και η ανάδειξη της πιθανής προγνωστικής τους σημασίας στην εμφάνιση μείζονων καρδιολογικών συμβαμάτων (ΜΚΣ).

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Εξήντα αιμοδυναμικά και κλινικά σταθεροί ασθενείς, 14 έως 64 ετών (μέση ηλικία 28.9 ± 1.5 έτη), 53% άνδρες, με διάφορους τύπους ΣΚ συμπεριελήφθησαν στην μελέτη. Η λειτουργική κατάσταση των ασθενών αξιολογήθηκε με βάση την κατάταξη κατά NYHA, η ικανότητα τους για άσκηση με την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης σε διάδρομο και η καρδιακή τους λειτουργία με διαθωρακική υπερηχογραφική μελέτη. Σ' όλους τους ασθενείς έγινε λήψη αίματος για τον προσδιορισμό των επιπέδων του νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) και της ιντερλευκίνης 6 (IL-6). Η εκτίμηση της ψυχικής κατάστασης των ασθενών έγινε με ειδικά ερωτηματολόγια κατάθλιψης (Beck, Zung SDS). Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 5.1 ± 1.1 έτη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν συμπτωματικοί (50% κατά NYHA II και 37% κατά NYHA III). Δεκαεπτά (28.3%) ήταν κυανωτικοί στην ηρεμία (κορεσμός οξυγόνου $\leq 90\%$ σε αέρα δωματίου) και 16 (26.6%) είχαν έκπτωση της λειτουργικότητας της καρδιακής λειτουργίας. Συνολικά 17 ασθενείς (28.3%) ήταν καταθλιπτικοί. Η μέση τιμή του BNP και της IL-6 ήταν 106.6 ± 98.6 pg/ml και 2.4 ± 2.6 pg/ml αντίστοιχα. Οι ασθενείς με κατάθλιψη είχαν υψηλότερες τιμές BNP, μειωμένη ικανότητα για άσκηση και αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση ΜΚΣ συγκρινόμενοι με τους μη-καταθλιπτικούς (95% CI: 1.630 to 3.616, $p < 0.05$). Είκοσι-δυο ασθενείς (36.6%) εμφάνισαν ΜΚΣ. Το BNP, η IL-6, το peak VO₂ και το VE/VCO₂ αποδείχθηκαν παράγοντες με ισχυρή προγνωστική σημασία: Τιμές BNP > 241 pg/ml προέβλεπαν την εμφάνιση ΜΚΣ με ευαισθησία 65.38% και ειδικότητα 73.53% (AUC = 0.693, $p < 0.0001$), τιμές IL-6 > 1.54 pg/ml με ευαισθησία 61.53% και ειδικότητα 73.53% (AUC = 0.627, $p < 0.0001$), τιμή VE/VCO₂ > 38 με ευαισθησία 73.08% και ειδικότητα 76.47% (AUC = 0.808, $p < 0.0001$) και τιμές peak VO₂ ≤ 21.4 ml/Kg/min με ευαισθησία 76.92% και ειδικότητα 70.59% (AUC = 0.794, $p < 0.0001$) αντιστοίχως.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς με ΣΚ έχουν κοινά χαρακτηριστικά με τους ασθενείς με ΚΑ οφειλόμενη σε άλλα αίτια. Οι τιμές του BNP, της IL-6, αλλά και οι παράμετροι της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης έχουν σημαντική προγνωστική αξία και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την διαστρωμάτωση κινδύνου και σ' αυτήν την κατηγορία ασθενών. Η παρουσία κατάθλιψης, επίσης σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση. Η παρουσία της θα πρέπει να αξιολογείται κατά την εκτίμηση ασθενών με ΣΚ, ιδιαίτερα αυτών με σύμπλοκες μορφές.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

PURPOSE: The growing cohort of patients with congenital heart disease (CHD) has to face problems regarding their medical condition per se, like ventricular dysfunction and heart failure, but also psychosocial challenges and concerns. Aim of this study is to identify the clinical, psychological and neurohormonal characteristics shared by a heterogeneous population of patients with CHD, estimate their prognostic implications and define cut-off values.

METHODS: Sixty clinical stable patients, mean age 28.9 ± 11.4 years old, 53% male, with various forms of CHD were recruited from a tertiary center. Patients' neurohormonal and psychological status, exercise capacity and cardiac function were assessed through plasma B-type brain natriuretic peptide (BNP) and interleukin 6 (IL-6) measurements, Beck depression inventory and Zung depression scale questionnaires, cardiopulmonary exercise test (CPX) and transthoracic echocardiography respectively. Patients were followed for major cardiovascular events (MACE), including death or hospitalization for 5.1 ± 1.1 years.

RESULTS: Most patients were symptomatic (48.3% with NYHA II and 36.7% with NYHA III), 17 (28.3%) of them were cyanotic at rest and 16 (26.6%) had ventricular dysfunction. Mean plasma concentrations of BNP and IL-6 were 106.6 ± 98.6 pg/ml and 2.4 ± 2.6 pg/ml respectively. Seventeen patients (28.3%) were characterized as depressed. Patients with depression had higher plasma BNP levels ($p=0.030$), limited exercise capacity, as expressed with peak VO_2 ($p=0.019$) and higher probability of experiencing a major adverse cardiac event (MACE) compared to non-depressed patients (95% CI: 1.630 to 3.616, $p<0.05$). Twenty-two patients (36.6%) experienced a MACE, among them 8 patients (13.3%) died. BNP, IL-6, peak VO_2 , VE/VCO_2 were proved to be strong predictors of survival; BNP value > 241 pg/ml predicted MACE with a sensitivity of 65.38% and a specificity of 73.53% (Area Under the ROC Curve, i.e. $AUC = 0.693$, $p<0.0001$), IL-6 value > 1.54 pg/ml predicted MACE with a sensitivity of 61.53% and a specificity of 73.53% ($AUC = 0.627$, $p<0.0001$), VE/VCO_2 value > 38 predicted MACE with a sensitivity of 73.08% and a specificity of 76.47% ($AUC = 0.808$, $p<0.0001$) and peak VO_2 value ≤ 21.4 ml/Kg/min predicted MACE with a sensitivity of 76.92% and a specificity of 70.59% ($AUC = 0.794$, $p<0.0001$) respectively.

CONCLUSIONS: Patients with CHD share common characteristics with patients with heart failure in the general population. BNP, IL-6 levels and cardiopulmonary exercise test

parameters strongly predicted MACE and can be used for routine risk stratification in this population. Depression also predicted MACE in this group of patients. Its presence should be taken under consideration when evaluating patients with CHD, especially complex ones.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56109 births. Incidence and natural history. *Circulation* 1971; 43:323-332
2. Bernier PL, Stefanescu A, Samoukovic G, Tchervenkov CI. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2010; 56:1149-1157
3. Hoffman JJ, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1890-1900
4. Fixler D.E., Pastor P., Sigman E., Eifler C.W.: Ethnicity and socioeconomic status: impact on the diagnosis of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1722-1726.
5. Samanek M.: Boy: girl ratio in children born with different forms of cardiac malformation: a population-based study. *Pediatr Cardiol* 1994; 15:53-57.
6. Jenkins K.J., Correa A., Feinstein J.A., et al: Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge. *Circulation* 2007; 115:2995-3014.
7. Denise van der Linde, Konings E, Slager M, Witsenburg M, Helbing W, Takkenberg J, Roos-Hesselink J. Birth prevalence of Congenital Heart disease Worldwide. *J. Am Coll Cardiol* 2011; 58:2241-2247
8. Webb G, Williams R, Alpert J. 32nd Bethesda Conference: Care of the adult with Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 37:1161.
9. Warnes CA, The adult with congenital heart disease: born to be bad? *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1-8.
10. Lurz P, Coats L, Khambadkone S, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation* 2008; 117:1964.
11. Zahn EM, Hellenbrand WE, Lock JE, McElhinney DB. Implantation of the melody transcatheter pulmonary valve in patients with dysfunctional right ventricular outflow tract conduit early results from the U.S. Clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1722.
12. Boone RH, Webb JG, Horlick E, et al. Transcatheter pulmonary valve implantation using the Edwards SAPIEN transcatheter heart valve. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75:286.
13. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med Journ* 1958; 2:701.

14. Saha A, Balakrishnan KG, Jaiswal PK, Venkitachalam CG, Tharakan J, Titus T, Kutty R. Prognosis for patients with Eisenmenger syndrome of various etiology. *Int J Cardiol.* 1994; 45(3): 199.
15. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, Stone S. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J.* 1998; 19(12):1845.
16. Fallot E. Contribution a l'anatomie pathologique de la maladie bleu (cyanose cardiaque). *Mars Med.* 1888; 25:418.
17. Di Felice V, Zummo G. Tetralogy of Fallot as a model to study cardiac progenitor cell migration and differentiation during heart development. *Trends Cardiovasc Med.* 2009; 19(4):130.
18. Lammer EJ, Chak JS, Iovannisci DM, Schultz K, Osoegawa K, Yang W, Carmichael SL, Shaw GM. Chromosomal abnormalities among children born with conotruncal cardiac defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009; 85(1): 30.
19. Blalock A. Taussig HB. Surgical treatment of malformations of the heart: In which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. *Am J Med* 1945; 128:189.
20. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Varco RL. The direct-vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross circulation; results in thirty-two patients with ventricular septal defects, tetralogy of Fallot, and atrioventricularis communis defects. *Surgery* 1955; 38:11.
21. Al Habib HF, Jacobs JP, Mavroudis C, et al. Contemporary patterns of management of tetralogy of Fallot: data from the Society of Thoracic Surgeons Database. *Ann Thorac Surg* 2010; 90:813.
22. Chan KC, Fyfe DA, McKay CA, et al. Right ventricular outflow reconstruction with cryopreserved homografts in pediatric patients: intermediate-term follow-up with serial echocardiographic assessment. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:483.
23. Gatzoulis MA, Elliott JT, Guru V, et al. Right and left ventricular systolic function late after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2000; 86:1352.
24. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000; 356:975.
25. Therrien J, Provost Y, Merchant N, et al. Optimal timing for pulmonary valve replacement in adults after tetralogy of Fallot repair. *Am J Cardiol* 2005; 95:779.
26. Lee C, Kim YM, Lee CH, et al. Outcomes of pulmonary valve replacement in 170 patients with chronic pulmonary regurgitation after relief of right ventricular outflow tract obstruction: implications for optimal timing of pulmonary valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1005.

27. Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet* 2010; 375:649.
28. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; 26: 240-248.
29. Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cavopulmonary artery extracardiac conduit: a new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 228-232.
30. Mavroudis C, Deal BJ, Backer CL. The beneficial effects of total cavopulmonary conversion and arrhythmia surgery for the failed Fontan. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2002; 5: 12-24.
31. Harake B, Kuhn MA, Jarmakani JM, et al. Acute hemodynamic effects of adjustable atrial septal defect closure in the lateral tunnel Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1671-1676.
32. van Arsdell GS, McCrindle BW, Einarson KD, et al. Interventions associated with minimal Fontan mortality. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 568-574.
33. Yetman AT, Drummond-Webb J, Fiser WP, et al. The extracardiac Fontan procedure without cardiopulmonary by-pass: technique and intermediate-term results. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:S1416-1421.
34. Mair DD, Puga FJ, Danielson GK. The Fontan procedure for tricuspid atresia: early and late results of a 25-year experience with 216 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 933- 939.
35. Mondésert B, Marcotte F, Mongeon FP, Dore A, Mercier LA, Ibrahim R, Asgar A, Miro J, Poirier N, Khairy P. Fontan circulation: success or failure? *Can J Cardiol*. 2013 Jul; 29(7):811-820.
36. Rogers LS, Glatz AC, Ravishankar C, Spray TL, Nicolson SC, Rychik J, Rush CH, Gaynor JW, Goldberg DJ. 18 years of the Fontan operation at a single institution: results from 771 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 11; 60(11): 1018-25.
37. Johnson JN, Driscoll DJ, O'Leary PW. Protein-losing enteropathy and the Fontan operation. *Nutr Clin Pract*. 2012 Jun; 27(3): 375-84.
38. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA*. 1966; 196(11): 991.
39. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, Souza LC, Neger F, Galantier M, Sousa JE. Anatomic correction of transposition of the great vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1976;72(3):364.

40. Tobler D, Williams WG, Jegatheeswaran A, Van Arsdell GS, McCrindle BW, Greutmann M, Oechslin EN, Silversides CK. Cardiac outcomes in young adult survivors of the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(1):58.
41. Qamar ZA, Goldberg CS, Devaney EJ, Bove EL, Ohye RG. Current risk factors and outcomes for the arterial switch operation. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84(3):871.
42. Angeli E, Raisky O, Bonnet D, Sidi D, VouhéPR. Late reoperations after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34(1): 32.
43. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. John J.V. McMurray (Chairperson) (UK)*, Stamatis Adamopoulos (Greece), Stefan D. Anker (Germany), Angelo Auricchio (Switzerland), Michael Bohm (Germany), Kenneth Dickstein (Norway), Volkmar Falk (Switzerland), Gerasimos Filippatos (Greece), Candida Fonseca (Portugal), Miguel Angel Gomez-Sanchez (Spain), Tiny Jaarsma (Sweden), Lars Køber (Denmark), Gregory Y.H. Lip (UK), Aldo Pietro Maggioni (Italy), Alexander Parkhomenko (Ukraine), Burkert M. Pieske (Austria), Bogdan A. Popescu (Romania), Per K. Rønnevik (Norway), Frans H. Rutten (The Netherlands), Juerg Schwitler (Switzerland), Petar Seferovic (Serbia), Janina Stepinska (Poland), Pedro T. Trindade (Switzerland), Adriaan A. Voors (The Netherlands), Faiez Zannad (France), Andreas Zeiher (Germany). *European Heart Journal* (2012) 33, 1787–1847
44. Στεφανιάδης Χ. Παθήσεις της καρδιάς. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2005
45. Redfield M, Jacobsen S, Burnett J. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194-202
46. Kannel W, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J* 1994; 72:3-9
47. Mann Heart Failure. A companion to Braunwald's Heart Disease, 2nd Edition, Elsevier.
48. Bolger AP, Gatzoulis MA. Towards defining heart failure in adults with congenital heart disease. *International Journal of Cardiology* 2004; 97:15-23.
49. Bolger A, Coats AJS, Gatzoulis MA. Congenital heart disease: the original heart failure syndrome. *European Heart Journal* 2003; 24:970-976.
50. Livainen T, Groundstroem K, Lahtela J. Serum N-terminal atrial natriuretic peptide in adult patients late after surgical repair of atrial septal defect. *Eur J Heart Fail* 2000; 2:161-165.

51. Hopkins WE, Hall C. Paradoxical relationship between N-terminal proatrial natriuretic peptide and filling pressure in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1997; 96:2215-20.
52. Tulevski I, Groenic M, van der Wall E. Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. *Heart* 2001; 86:27-30.
53. Bolger A, Sharma R, Li W, Leenarts M, Kalra P, Kemp M, Coats A, Anker SD, Gatzoulis MA. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002; 106:92-99.
54. Fredriksen PM, Veldtman G, Hechter S, Therrien J, Chen A, Warsi MA, Freeman M, Liu P, Siu S, Thaulow E, Webb G. Aerobic capacity in adults with various congenital heart diseases. *Am J Cardiol* 2001; 86:310-314
55. Giannakoulas G, Dimopoulos K. Exercise training in congenital heart disease: should we follow the heart failure paradigm. *International Journal of Cardiology* 2010; 138:109-111
56. Dimopoulos K, Diller GP, Piepoli MF, Gatzoulis M. Exercise Intolerance in Adults with Congenital Heart Disease. *Cardiol Clin* 24 (2006) 641–660.
57. Dimopoulos K, Okonko D, Diller GP. Abnormal ventilator response to exercise in adults with congenital heart disease relates to cyanosis and predicts survival. *Circulation* 2006; 113:2796-2802.
58. Thaulow E, Per Morten Fredriksen. Exercise and training in adults with congenital heart disease. *International Journal of Cardiology* 97 (2004) 35–38.
59. Takagaki M, Ishino K, Kawada M, et al. Total right ventricular exclusion improves left ventricular function in patients with end-stage congestive right ventricular failure. *Circulation* 2003; 108:226–229.
60. Davlourous PA, Kilner PJ, Hornung TS, et al. Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:2044–52.
61. Veldtman GR, Nishimoto A, Siu S, et al. The Fontan procedure in adults. *Heart* 2001; 86(3):330–5.
62. Graham TP Jr, Bernard YD, Mellen BG, et al. Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multi-institutional study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:255–61.

63. Beauchesne LM, Warnes CA, Connolly HM, et al. Outcome of the unoperated adult who presents with congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:285–90.
64. Hornung TS, Kilner PJ, Davlouros PA, et al. Excessive right ventricular hypertrophic response in adults with the Mustard procedure for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2002; 90: 800 – 3.
65. Millane T, Bernard EJ, Jaeggi E, et al. Role of ischemia and infarction in late right ventricular dysfunction after atrial repair of transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1661–8.
66. Davlouros PA, Niwa K, Webb G, et al. The right ventricle in congenital heart disease. *Heart* 2006; 92(Suppl 1):27–38.
67. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, et al. Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: new insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(6): 860–5.
68. Li W, Somerville J, Gibson DG, et al. Effect of atrial flutter on exercise tolerance in patients with grown-up congenital heart (GUCH). *Am Heart J* 2002; 144:173–9.
69. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005; 112(6): 828–35.
70. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, et al. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 93: 1520–6.
71. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, et al. Heart- rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352:1951–8.
72. Diller GP, Okonko DO, von Haehling S, et al. Chronotropic incompetence in adult patients with systemic right ventricle and univentricular circulation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:325.
73. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Uebing A, Broberg CS, Babu-Narayan S, Bayne S, Poole-Wilson PA, Sutton R, Francis DP, Gatzoulis MA. Heart rate response during exercise predicts survival in adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 19; 48(6):1250-6.
74. Abbas AE, Appleton CP, Liu PT, et al. Congenital absence of the pericardium: case presentation and review of literature. *Int J Cardiol* 2005; 98(1):21–5.
75. Rheuban KS. Pericardial diseases. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, editors. *Heart disease in infants, children and adolescents*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 1287–97.

76. Chatzis AC, Giannopoulos NM, Sarris GE. Isolated congenital tricuspid insufficiency associated with right-sided congenital partial absence of the pericardium. *J Heart Valve Dis* 2004; 13(5):790–1.
77. Meijboom FJ. Constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. In: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PE. *Diagnosis and management of adult congenital heart disease*. London: Churchill Livingstone; 2003: 459–66.
78. Gatzoulis MA, Munk MD, Merchant N, et al. Isolated congenital absence of the pericardium: clinical presentation, diagnosis, and management. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(4):1209–15.
79. Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5-year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2005; 26(21): 2325–33.
80. Kamphuis M, Zwinderman KH, Vogels T, et al. A cardiac-specific health-related quality of life module for young adults with congenital heart disease: development and validation. *Qual Life Res* 2004; 13(4): 735–45.
81. Glaser S, Opitz CF, Bauer U, et al. Assessment of symptoms and exercise capacity in cyanotic patients with congenital heart disease. *Chest* 2004; 125(2):368–76.
82. Braunwald E, Harisson DC, Chidsey CA. The heart as an endocrine organ. *Am J Med* 1964; 36:1-4.
83. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Science* 1981; 28(1):89-94.
84. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:78-81.
85. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358(20):2148-2159.
86. Lee SJ, Kim SZ, Cui X, Kim SH, Lee KS, Chung YJ, Cho KW. C-type natriuretic peptide inhibits ANP secretion and atrial dynamics in perfused atria: NRP-B-cGMP signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278(1):208-221.
87. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339(5):321-328.
88. Charles CJ, Espiner EA, Richards A. Cardiovascular actions of ANF: contributions of renal, neurohormonal and hemodynamic factors in sheep. *Am J Physiol* 1993; 264:533-538.
89. Lappe RW, Smits JF, Todt JA, Debets JJ, Wendt RL. Failure of atriopeptine II to cause arterial vasodilation in the conscious rat. *Circ Res* 1985; 56:606-612.

90. Wijeyaratne C, Moulton P. The effect of a human atrial natriuretic peptide on plasma volume and vascular permeability in normotensive subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:343-346.
91. Hunt P, Espiner E, Nicholls M, Richards A, Yandle T. Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3871-3876
92. Schultz HD, Gardner DG, Deschepper CF, Coleridge HM, Coleridge JC. Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1988; 155:6-13.
93. Yang R, Jin H, Wyss JM, Chen YF, Oparil S. Pressor effect of blocking atrial natriuretic peptide in nucleus tractus solitarius. *Hypertension* 1992; 19:198-205.
94. Fried T, McCoy R, Osgood R, Stein J. Effect of atriopeptin III on determinants of glomerular filtration rate in the in vitro perfused dog glomerulus. *Am J Physiol* 1986; 250:1119-1122.
95. Marin-Grez M, Fleming J, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986; 324:473-476.
96. Stockand J, Sansom S. Regulation of filtration rate by glomerular mesangial cells in health and diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:971-981.
97. Hunt P, Richards A, Espiner M, Nichols M, Yandle T. Bioactivity and metabolism of C-type natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1428-1435.
98. Igaki T, Itoh H, Suga S et al. C-type natriuretic peptide in chronic renal failure and its action in humans. *Kidney Int* 1996; 49:144-147.
99. Levin E, Isackson P, Hu R. Endothelin increases atrial natriuretic peptide production in cultured rat diencephalic neurons. *Endocrinology* 1991; 128:2925-2930.
100. Levin E, Hu R, Rossi M, Pickart M, Arginine vasopressin stimulates atrial natriuretic peptide gene expression and secretion from rat diencephalic neurons. *Endocrinology* 1992; 131:1417-1423.
101. Huang W, Lee D, Yang Z, Copolov D, Lim A. Norepinephrine stimulates immunoreactive (ir) atrial natriuretic peptide (ANP) secretion and pro-ANP mRNA expression from rat hypothalamic neurons in culture: effect of α_2 -adrenoreceptors. *Endocrinology* 1992; 130:2426-2428.
102. Kruger S, Graf J, Kunz D et al. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:718-722.

103. Ogawa T, Linz W, Stevenson M et al. Evidence for load dependent and load independent determinants of cardiac natriuretic peptide production. *Circulation* 1996; 93.
104. McCullough P, Nowak R, Mc Cord J, Hollander J, Hermann H, Steg P, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*. 2002; 106 (4):416-422.
105. Moe G, Howlett J, Januzzi J. Canadian Multicenter Improved Management of Patients with Congestive Heart Failure (IMPROVE-CHF) Study Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure, primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 2007;115(24):3103-3110.
106. Dickstein K, Cohen-Solal A, Fillipatos G, McMurray J, Pomikowski P, Poole-Wilson P et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29(19): 2388-2442.
107. Maisel A, Hollander J, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G et al. A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision-making and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(6): 1328-33.
108. Metra M, Nodari S Parrinello G, Specchia C, Brentana L, Rocca P et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9(8): 776-786.
109. Noveanu M, Breidthardt T, Potocki M, Reichlin T. Twerenbold R, Uthoff H et al. Direct comparison of serial B-type natriuretic peptide and NT-proBNP levels for prediction of short- and long- term outcome in acute decompensated heart failure. *Crit Care* 2011; 15(1): 1.
110. Jan A, Murphy NF, O' Loughlin C, Ledwidge M, McDonald K. Profiling B-type natriuretic peptide in a stable heart failure population: a valuable adjunct to care. *Ir Med Sc*. 2011; 180(2):355-362.
111. Murdoch D, McDonagh T, Byrne J, Blue L, Farmer R, Morton J, Dargie H. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and

- neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999; 138:1126-1132.
112. Throughton R, Frampton C, Yandle T, Espiner E, Nicholls M, Richards A. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355:1126-1130.
 113. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013
 114. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cytokines. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editors. *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia: WB Saunders, 1991:225-43.
 115. Libby P, Ross R. Cytokines and growth regulatory molecules. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, editors. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:585-94.
 116. Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL et al. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs stimulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med* 1991; 169:823-32.
 117. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72:561-6.
 118. Wu CJ, Lovett M, Wong-Lee J et al. Cytokine gene expression in rejecting cardiac allografts. *Transplantation* 1992; 54:326-32.
 119. Kapadia S, Dibbs Z, Kurrelmeyer K et al. The role of cytokines in the failing human heart. *Cardiol Clin* 1998; 16:645 -56.
 120. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann OL. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Cardiac Failure* 1996; 2:243-9.
 121. Paulus WJ. How are cytokines activated in heart failure? *Eur J Heart Fail*. 1999; 1:309-12.
 122. Ansari A. Syndromes of cardiac cachexia and the cachectic heart: current perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 30:45-60.
 123. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323:236-41.

124. Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure: recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest* 1994; 105:897-904.
125. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokines levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the SOLVD study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1201-6.
126. Packer M. Is tumor necrosis factor an important neurohormonal mechanism in chronic heart failure? *Circulation* 1995; 92:1379-82.
127. Aderka D, Engelmann H, Maor Y, Brakebusch C, Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med* 1992; 175:323-9.
128. Diez-Ruiz A, Tilz GP, Zangerle R, Baier-Bitterlich G, Wachter H, Fuchs D. Soluble receptors for tumor necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur J Haematol* 1995; 54:1-8.
129. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92:1479-86.
130. Koller-Strametz J, Packer R, Frey B, Kos T, Woloszczuk W, Stanek B. Circulating tumor necrosis factor- α . Levels in chronic heart failure: relation to its soluble receptor II, interleukin-6, and neurohormonal variables. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17:356-62.
131. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:391-398.
132. Kell R, Haunstetter A, Dengler T, Kubler W, Haas M. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? Comparison with other potential predictors of prognosis. *Eur Heart J* 2002; 23:70-78.
133. Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Muller F, Andreassen A et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 1:376-382.
134. Munger M, Johnson B, Amber I, Callanan K, Gilbert E. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 77:723-727.
135. Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman J, et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe

- congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:964-971.
136. Lefer A, Rovetto M. Influence of a myocardial depressant factor on physiologic properties of cardiac muscle. *Proc Soc Exp Biol* 1970; 134:269-273.
 137. Parillo J. Pathogenetic mechanism of septic shock. *N Engl J Med* 1993; 328:1471-1477.
 138. Yokoyama T, Vaca L, Rossen R, Durante S, Hazarika P, Mann D. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor α in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993; 92:2303-2312.
 139. Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 1995; 267:1445-1449.
 140. Carson D, Ribeiro J. Apoptosis and disease. *Lancet* 1993; 341:1251-1449.
 141. Krown K, Page M, Nguyen C, Zechner D, Cutierrez V, Comstock K et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes: involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest* 1996; 98:2854-2865.
 142. Kitajima J, Kawahara K, Nakajima T, Soejima Y, Matsuyama T, Maruyama I. Nitric oxide-mediated apoptosis in murine mastocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 204:244-251.
 143. Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk J, McIntyre B, Entman M, Mann D. Tumor necrosis factor α provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation* 1997; 95:1247-1252.
 144. Hirano H, Yoshida K, Kishimoto T, Taga T. Continuous activation of gp130, a signal-transducing receptor component for interleukin -6-related cytokines, causes a myocardial hypertrophy in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:4862-4866.
 145. Palmer J, Hartogensis W, Fortuin F, Long S. Interleukin 1 β induces cardiac myocytes growth but inhibits cardiac fibroblast proliferation in culture. *J Clin Invest* 1995; 95:2555-2564.
 146. Kubo S, Rector T, Bank A, Williams R, Heifetz S. Endothelium dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991; 84:1589-1596.
 147. Yoshizumi M, Perella M, Bunett J, Lee M. Tumor necrosis factor down-regulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ Res* 1993; 73:205-209.
 148. Flores A, Bistrian B, Pomposelli J, Dinarello C, Blackburn G, Istfan N. Infusion of tumor necrosis factor/cachectin produces muscle catabolism in the rat: asynergistic effect with interleukin-1. *J Clin Invest* 1989; 83:1614-1622.

149. Ferrari R, Bachetti T, Agnoletti L, Comini L, Curello S. Endothelial function and dysfunction in heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl G): 41-47.
150. Tsutamoto T, Wada A, Matsumoto T, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M et al. Relationship between tumor necrosis – alpha production and oxidative stress in the failing hearts of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 15:2086-2092.
151. Lippnow H, Libby P. Proliferating or interleukin -1 activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin-6. *J Clin Invest* 1990; 85:731-738.
152. Maruo N, Morita I, Shirao M, Murota S. IL-6 increases endothelial permeability in vitro. *Endocrinology* 1992; 219:710-714.
153. Tsujikawa T, Fujita J, Ebisui C, Yano M, Kominami E, Suzuki K et al. Interleukin -6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin-6 transgenic mice. *J Clin Invest* 1996; 97:244-249.
154. Ueland, T., Aukrust, P., Damas, J. K., Gullestad, L., & Yndestad, A. The tumor necrosis factor superfamily in heart failure. *Future Cardiology*. 2006; 2:101–111.
155. Vasan, R. S., Sullivan, L. M., Roubenoff, R., Dinarello, C. A., Harris, T., Benjamin, E. J., et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 2003; 107:1486–1491.
156. Torre-Amione, G., Kapadia, S., Benedict, C. R., Oral, H., Young, J. B., & Mann, D. L. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: A report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Journal of the American College of Cardiology* 1996; 27: 1201–1206.
157. Deswal, A., Petersen, N. J., Feldman, A. M., Young, J. B., White, B. G., & Mann, D. L. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation* 2001; 103:2055–2059.
158. Rauchhaus, M., Doehner, W., Francis, D. P., Davos, C., Kemp, M., Liebenthal, C., et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102:3060–3067.
159. Askevold, E. T., Nymo, S., Ueland, T., Gravning, J., Wergeland, R., Kjekshus, J., et al. Soluble glycoprotein 130 predicts fatal outcomes in chronic heart failure: Analysis from the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Circulation Heart Failure*. 2013; 6:91–98.
160. Hartupee J, Mann D. Positioning of Inflammatory Biomarkers in the Heart Failure Landscape. *J of Cardiovasc Trans Res* 2013; 6:485-492.

161. Eindhoven JA, Van den Bosch AE, MD, Jansen PR, Boersma E, Roos-Hesselink JW. The Usefulness of Brain Natriuretic Peptide in Complex Congenital Heart Disease A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:2140–49
162. Van den Berg J, Strengers JL, Wielopolski PA, et al. Assessment of biventricular functional reserve and NT-proBNP levels in patients with RV volume overload after repair of tetralogy of Fallot at young age. *Int J Cardiol* 2009; 133:364–370.
163. Garg R, Raman SV, Hoffman TM, Hayes J, Daniels CJ. Serum markers of systemic right ventricular function and exercise performance. *Pediatric Cardiol* 2008; 29:641–8.
164. Trojnarowska O, Gwizdala A, Katarzynski S, Katarzynska A, Oko-Sarnowska Z, Grajek S, Kramer L. The BNP concentrations and exercise capacity assessment with cardiopulmonary stress test in cyanotic adult patients with congenital heart diseases. *Int Journ of Cardiology* 2010; 139:241–247.
165. Eindhoven JA, van den Bosch AE, Boersma E, Roos-Hesselink JW. The usefulness of brain natriuretic peptide in simple congenital heart disease- a systemic review. *Cardiology in the Young* 2013; 23:315–324.
166. Man BL, Cheung YF. Plasma brain natriuretic peptide and systemic ventricular function in asymptomatic patients late after the Fontan procedure. *Heart Vessels* 2007; 22: 398–403.
167. Eerola A, Jokinen E, Pihkala JJ. Serum levels of natriuretic peptides in children with various types of loading conditions. *Scand Cardiovasc J* 2009; 43: 187–193.
168. Gonzalez RA, Dimopoulos K. Biomarkers in congenital heart disease: do natriuretic peptides hold the key? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11(6):773–784.
169. Giannakoulas G, Dimopoulos K, Bolger AP, Tay EL, Inuzuka R, Bedard E, Davos C, Swan L, Gatzoulis MA. Usefulness of natriuretic peptide levels to predict mortality in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2010; 105:869–873.
170. Diller G, Gonzalez A, Kempny A et al. B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart* 2012; 98(9): 736–742.
171. Reardon LC, Williams RJ, Houser LS, Miner PD, Child JS, Aboulhosn JA. Usefulness of serum Brain Natriuretic Peptide to predict adverse events in patients with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 2012; 110:1523–1526.
172. Takaya J, Ikemoto Y, Teraguchi M, Nogi S, Kobayashi Y. Plasma nitric oxide products correlate with cardiac index of congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2000; 21:378–381.

173. Lequier LL, Nikaidoh H, Leonard SR, Bokovoy JL, White ML, Scannon PJ, Giroir BP. Preoperative and postoperative endotoxemia in children with congenital heart disease. *Chest* 2000; 117:1706–1712.
174. Sharma R, Bolger AP, Li W, Davlouros PA, Volk HD, Poole-Wilson PA, Gatzoulis MA, Stefan DA. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 92:188-193.
175. Hasper D, Hummel M, Kleber FX, Reindl I, Volk HD. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19:761–765.
176. AC, Dede E, Moutafi A, Thanopoulos V, Chrysanthopoulos S, Loukopoulou S, Pitsavos C, Stefanadis C, Davos CH. Neurohormonal and cytokine fluctuations following transcatheter closure for an atrial septal defect. *Cytokine* 2012; 57:130-135.
177. Karadimas E. Κατάλυση, άγχος, θυμός/εχθρικότητα και σωματική υγεία και πιθανοί ενδιάμεσοι μηχανισμοί. *Psychology* 2005; 12(3):404-429.
178. Χριστοδούλου Γ. Ψυχιατρική. Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα 2005.
179. Szyguta –Jurkiewicz B, Duszanska A, Polonski L. Is depression a problem in patients with chronic heart failure? *Polskie Arch Med Wew* 2008; 118:52-55.
180. Tousoulis D, Antonopoulos AS, Antoniadis C, Saldari C, Stefanadi E, Siasos G, Stougianos P, Plastiras A, Korompelis P, Stefanadis C. Role of depression in heart failure--choosing the right antidepressive treatment. *Int J Cardiol.* 2010;140 (1):12-8.
181. K.E. Freedland, M.W. Rich, J.A. Skala, R.M. Carney, V.G. Davila-Roman, A.S. Jaffe. Prevalence of depression in hospitalized patients with congestive heart failure. *Psychosom Med* 2003; 65:119–128.
182. Jiang W, Alexander J, Christopher E, et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1849-1856.
183. Havranek EP, Ware M, Lowes BD. Prevalence of depression in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1999; 84: 348-350.
184. Skotzko C, Krichten C, Zietowski G, et al. Depression is common and precludes accurate assessment of functional status in elderly patients with congestive heart failure. *J Card Fail.* 2000; 6: 300-305.
185. Koenig H. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure. *Gen Hosp Psychiatry.* 1998; 20: 29-43.
186. Juenger J, Schellberg D, Muller-Tasch T. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7: 261-267.
187. Vaccarino V, Kasl SV, Abramson J, et al. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure *J Am Coll Cardiol.* 2001;

- 38: 199-205.
188. Murberg TA, Bru E, Aarsland T, et al. Functional status and depression among men and women with congestive heart failure. *Int J Psychiatry Med.* 1998; 28: 273- 291.
 189. Thomas SA, Friedmann E, Khatta M. Depression in patients with heart failure. *AACN Clinical Issues.* 2003; 14: 3-12.
 190. O' Connor C, Jiang W, Kuchibhalta M, Mehta R, Clary G, Cuffe M et al. Antidepressant use, depression and survival in patients with heart failure. *Arch Int Medi* 2008; 168:2232-2237.
 191. Parissis JT, Fountoulaki K, Paraskevaidis J, et al. Depression in chronic heart failure: novel pathophysiological mechanisms and therapeutic approach. *Expert Opin Investig Drug.* 2005; 14: 567-577.
 192. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor C M. Why is depression bad for the failing heart? A review of the mechanistic relationship between depression and heart failure. *J Card Fail.* 2004; 10: 258-271.
 193. Carney RM, Howells WB, Blumenthal JA, et al. Heart rate turbulence, depression, and survival after acute myocardial infarction. *Psychosom Med.* 2007; 69: 4-9.
 194. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. *Psychosom Med.* 1996; 58: 99-110.
 195. Lee HJ, Cha JH, Ham BJ, et al. Association between a G- protein beta 3 subunit gene polymorphism and the symptomatology and treatment responses of major depressive disorders. *Pharmacogenomics J.* 2004; 4: 29-33.
 196. Poch E, Gonzalez D, Gomez-Angelats E, et al. G-Protein beta (3) subunit gene variant and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 214-218.
 197. Parissis J, Nikolaou M, Farmakis D, Bistola V, Paraskevaidis IA, Adamopoulos S, Fillipatos G, Kremastinos D. Clinical and prognostic implications of self-rating depression scales and plasma B-type natriuretic peptide in hospitalized patients with chronic heart failure. *Heart* 2007; 10.
 198. Ferketich AK, Ferguson JP, Binkley PF. Depressive symptoms and inflammation among heart failure patients. *Am Heart J.* 2005; 150: 132-136.
 199. Harro J, Oreland L. Depression as a spreading adjustment disorder of monoaminergic neurons: a case for primary implication of the locus coeruleus. *Brain Res Brain Rev* 2001; 38:79-128

200. Murck H, Held K, Ziegenbein M, Kunzel H, Koch K, Steiger A. The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with depression compared to controls – a sleep endocrine study. *BMC Psychiatry* 2003;23:477-501
201. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:477-501.
202. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, et al. Platelet/ endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation*. 2003; 108: 939-944.
203. Redwine LS, Mills PJ, Hong S, et al. Cardiac-related hospitalization and/or death associated with immune dysregulation and symptoms of depression in heart failure patients. *Psychosom Med*. 2007; 69: 23-29.
204. Dimos A, Stougiannos P, Kakkavas N, Trikas A. Depression and Heart Failure. *HJC* 2009; 50:32-40.
205. Fulop G, Strain JJ, Stettin G. Congestive heart failure and depression in older adults: clinical course and health services use 6 months after hospitalization. *Psychosomatics*. 2003; 44: 367-373.
206. Ahmed A, Allman RM, Kiefe CI, et al. Association of consultation between generalists and cardiologists with quality and outcomes of heart failure care. *Am Heart J*. 2003; 145: 1086-1093.
207. Krishnan KR, George LK, Pieper CF, et al. Depression and social support in elderly patients with cardiac disease. *Am Heart J*. 1998; 136: 491-495.
208. Zich JM, Attkisson CC, Greenfield TK. Screening for depression in primary care clinics: the CES-D and the BDI. *Int J Psychiatry Med* 1990; 20: 259-77.
209. S.P. Roose, A.H. Glassman. Antidepressant choice in the patient with cardiac disease: lessons from the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) studies. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:98-100.
210. W. Alvarez Jr., K.K. Pickworth. Safety of antidepressant drugs in the patient with cardiac disease: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003; 23:754–771.
211. S.S. Gottlieb, W.J. Kop, S.A. Thomas et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of controlled-release paroxetine on depression and quality of life in chronic heart failure. *Am Heart J* 2007; 153:868–873.
212. A.H. Glassman, C.M. O'Connor, R.M. Califf et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *Jama* 2002; 288:701–709.
213. Lesperance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, et al. Effects of citalopram and

- interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *Jama* 2007; 297:367–79.
214. van Zyl LT, Lesperance F, Frasere-Smith N, et al. Platelet and endothelial activity in comorbid major depression and coronary artery disease patients treated with citalopram: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy Trial (CREATE) biomarker sub-study. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27:48–56.
 215. Ziegelstein RC, Meuchel J, Kim TJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use by patients with acute coronary syndromes. *Am J Med* 2007; 120:525–30.
 216. Jiang W, O'Connor C, Silva SG, et al. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with CHF (SADHART-CHF): a randomized, double-blind, placebo- controlled trial of sertraline for major depression with congestive heart failure. *Am Heart J* 2008; 156:437–44.
 217. Angermann Christiane, Gelbrich G, Stork S, Fallgater A, Deckert J, Faller H, Ertl G on behalf of the MOOD-HF investigators. Rationale and design of a randomized, controlled, multicenter trial investigating the effects of selective serotonin re-uptake inhibition on morbidity, mortality and mood in depressed heart failure patients (MOOD-HF). *Eur J Heart Fail* 2007; 9:1212-1222.
 218. Struber M, Kazak A, Meeske K, Barakat L. Is posttraumatic stress a viable model for understanding responses to childhood cancer? *Child and adolescent Psychiatric clinics of North America* 1988; 7:169-182.
 219. Horner T, Liberthson R, Jellinek MS. Psychosocial profile of adults with complex congenital heart disease. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 31-36.
 220. Bromberg JJ, Beasley PJ, D'Angelo EJ, Landzberg M, De- Maso DR. Depression and anxiety in adults with congenital heart disease: a pilot study. *Heart Lung* 2003; 32: 105-110.
 221. Eslami B, Sundin O, Macassa G, Khankeh HR, Soares JJ. Anxiety, depressive and somatic symptoms in adults with congenital heart disease. *J Psychosom Res* 2013; 74: 49-56.
 222. Wang Q, Hay M, Clarke D, Menahem S. The prevalence and predictors of anxiety and depression in adolescents with heart disease. *J Pediatr* 2012; 161: 943-946.
 223. Bromberg J, Beasley P, D' Angelo E, Landzberg M, De Maso D. Depression and anxiety in adults with congenital heart disease; a pilot study. *Heart Lung* 2003; 32:105-110.

224. van Rijen EH, Utens EM, Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, van Domburg RT, Roelandt JR, Bogers AJ, Verhulst FC. Psychosocial functioning of the adult with congenital heart disease: a 20-33 years follow-up. *Eur Heart J* 2003; 24: 673-683.
225. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JJ, Neill CA, Perry L, Hepner S, Downing J. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 31-36.
226. Pauliks LB. Depression in adults with congenital heart disease-public health challenge in a rapidly expanding new patient population. *World J Cardiol.* 2013 Jun 26; 5(6):186-95.
227. Warnes C, Williams R, Bashore T, Child J, Conolly H, Dearani J et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the management of adults with congenital heart disease; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2008; 118 (23):714-833.
228. Warnes CA, The adult with congenital heart disease: born to be bad? *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1-8.
229. Somerville J Management of adults with congenital heart disease: an increasing problem. *Ann Rev Med* 1997; 48:283-93.
230. Kovacs AH, Saidi AS, Kuhl EA, Sears S, Silversides C, Harrison JL, Lephuong O, Colman J, Oechslin E, Nolan RP. Depression and anxiety in adult congenital heart disease: Predictors and prevalence. *International Journal of Cardiology* 2009; 137:158-164.
231. Parissis JT, Nikolaou M, Farmakis D, Paraskevaïdis IA, Bistola V, Venetsanou K, Katsaras D, Filippatos G, Kremastinos DT. Self-assessment of health status is associated with inflammatory activation and predicts long-term outcomes in chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2009; 11:163-169.
232. Adamopoulos S, Parissis J, Kremastinos D. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *European J Heart Failure* 2001; 3:517-526.
233. Parisis JT, Farmakis DT, Nikolaou M, Birmpa D, Bistola V, Paraskevaïdis IA, Ikonomidis I, Gaitani S, Venetsanou K, Fillipatos G, Kremastinos DT. Plasma B-type natriuretic peptide and inflammatory cytokine interleukin -10 levels predict adverse clinical outcome in chronic heart failure patients with depressive symptoms: a 1-year follow up study. *European Journal of Heart Failure* 2009; 11:967-972.
234. Trojnarowska O, Szyszka A, Gwizdala A, Siniawski A, Oko-Sarnowska Z, Chmara E, Straburzynska-Migaj E, Katarzynski S, Cieslinksi A. Adults with Ebstein's anomaly – Cardiopulmonary exercise testing and BNP levels. Exercise capacity and BNP levels in adults with Ebstein's anomaly. *International Journal of Cardiology* 2006; 111:92-97.

235. Duppen N, Takken T, Hopman MTE, ten Harkel ADJ, Dulfer K, Utens EMWJ, Helbing WA. Systematic review of the effects of physical exercise training programmes in children and young adults with congenital heart disease. *International Journal of Cardiology* 2013.
236. Fredriksen PM, Veldtman G, Hechter S, Therrien J, Chen A, Warsi MA, Freeman M, Liu P, Siu S, Thaulow E, Webb G. Aerobic capacity in adults with various congenital heart diseases. *Am J Cardiol* 2001; 86:310-314.
237. Muller J, Hess J, Hager A. Minor symptoms of depression in patients with congenital heart disease have a larger impact on quality of life than limited exercise capacity. *International Journal of Cardiology* 2012; 154:265-269.
238. Spijkerboer AW, Utens EM, Bogers AJ, Verhulst FC, Helbing WA. Long-term behavioral and emotional problems in four cardiac diagnostic groups of children and adolescents after invasive treatment for congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2008; 125:66– 73.
239. Wang Q, Hay M, Clarke D, Menahem S. The prevalence and predictors of anxiety and depression in adolescents with heart disease. *The Journal of Pediatrics* 2012; 161:943-946.
240. Parrissis J, Adamopoulos S, Rigas A, Kostakis G, Karatzas D, Venetsanou K, Kremastinos DT. Comparison of circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with chronic heart failure with versus without symptoms of depression. *Am J Cardiol* 2004; 94:1326-1328.
241. Joynt KE, Whelan DJ, O' Connor CM. Why is depression bad for the failing heart? A review of the mechanistic relationship between depression and heart failure. *J Card Fail* 2004; 10:258-70.
242. Pasic J, Levy WC, Sullivan M. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosom Med* 2003; 65:181-193.
243. Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21:293-307.
244. Wiedemann K, Jahn H, Kellner M. Effects of natriuretic peptides upon hypothalamo-pituitary-adrenocortical system activity and anxiety behaviour. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108:5-13.
245. Popelova J, Slavik Z, Skovranek J. Are cyanosed adults with congenital cardiac malformations depressed? *Cardiol Young* 2001; 11:379-384.
246. Kovacs AH, Sears SF, Saidi AS. Biopsychosocial experiences of adults with congenital heart disease: Review of the literature. *Am Heart J* 2005;150:193-201.

247. Utens EM, Versluis-Den Bieman HJ, Verhulst FC. Psychopathology in young adults with congenital heart disease: follow-up results. *Eur Heart J* 1998;19:647-651.
 248. Van Rijen EH, Utens EM, Roos Hesselink JW et al. Medical predictors for psychopathology in adults with operated congenital heart disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 1605-1613.
 249. Rose M, Kohler K, Kohler F, Sawitzky B, Fliege H, Klapp BF. Determinants in the quality of life of patients with congenital heart disease. *Qual Life Res* 2005; 14:35-43.
 250. Norozi K, Zoege M, Buchhorn R, Wessel A, Geyer S. The influence of congenital heart disease on psychological conditions in adolescents and adults after corrective surgery. *Congen Heart Dis* 2006; 1:282-288.
 251. Utens EM, Verhulst FC, Erdman RA. Psychosocial functioning of young adults after surgical correction for congenital heart disease in childhood: a follow-up study. *J Psychosom Res* 1994; 38:745-758.
 252. Brandhagen D, Feldt R, Williams D. Long term psychologic implications of congenital heart disease: a 25 years follow-up. *Mayo Clinic Proceedings* 1991; 66:474-478.
 253. Van Rijen EH, Utens EM, Roos Hesselink JW et al. Longitudinal development of psychopathology in an adult congenital heart disease cohort. *Int J Cardiol* 2005; 99:315–323.
 254. Van Rijen EH, Utens EM, Roos Hesselink JW, et al. Current subjective state of health and longitudinal psychological well-being over a period of 10 years in a cohort of adults with congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2005; 15 (2):168–175.
 255. Pauliks LB. Depression in adults with congenital heart disease: public health challenge in a rapidly expanding new patient population. *World J Cardiol*. 2013; 26: 186–195.
 256. Kantor P, Andelfinger G, Dancea A, Khairy P. Heart failure in congenital heart disease. *Canadian Journal of Cardiol* 2013;29:753-754.
-

